

· 病例报告 ·

结核硬脂酸棒状杆菌致肉芽肿性乳腺炎
合并下肢结节性红斑一例并文献复习王守豪¹ 陈汉竹¹ 马天时² 童永喜¹ 周哲雯¹ 徐成安¹ 杨兴娣¹ 任文雅¹ 潘红英¹

【摘要】目的 探讨结核硬脂酸棒状杆菌致肉芽肿性乳腺炎合并下肢结节性红斑的诊断及治疗措施。**方法** 分析浙江省人民医院2022年3月28日收治的1例结核硬脂酸棒状杆菌致肉芽肿性乳腺炎合并下肢结节性红斑患者诊疗过程并结合相关文献复习。**结果** 1例30岁的青年女性患者,因左侧乳房肿块伴疼痛半月余至本院就诊,口服头孢呋辛酯抗感染疗效不佳,经组织病理、穿刺液培养及16S rRNA序列分析确诊为结核硬脂酸棒状杆菌致肉芽肿性乳腺炎合并下肢结节性红斑,药敏试验结果提示万古霉素、利奈唑胺敏感,随后予以脓肿切开引流结合药物治疗(利奈唑胺和泼尼松)后,肿块明显缩小且炎症好转,予以出院。**结论** 结核硬脂酸棒状杆菌感染致肉芽肿性乳腺炎合并下肢结节性红斑罕见,易误诊误治,应结合细菌/真菌培养、16S rRNA序列分析以及药敏试验等技术明确病原菌,进行针对性抗感染治疗。

【关键词】 结核硬脂酸棒状杆菌; 肉芽肿性乳腺炎; 结节性红斑

A case of granulomatous mastitis complicated with erythema nodosum of the lower extremities caused by *Corynebacterium tuberculosis* and literatures review Wang Shouhao¹, Chen Hanzhu¹, Ma Tianshi², Tong Yongxi¹, Zhou Zhewen¹, Xu Chengan¹, Yang Xingdi¹, Ren Wenya¹, Pan Hongying¹. ¹Department of Infectious Diseases, ²Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital (Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College), Hangzhou 310014, China
Corresponding author: Pan Hongying, Email: hypanzjsrmyy@126.com

【Abstract】Objective To investigate the diagnosis and treatment of granulomatous mastitis with erythema nodosum in lower limbs caused by *Corynebacterium tuberculosis*. **Methods** The diagnosis and treatment process of a patient with granulomatous mastitis caused by *Corynebacterium tuberculosis* complicated with erythema nodosum in lower limbs admitted to Zhejiang Provincial People's Hospital on March 28th, 2022 was analyzed and related literatures were reviewed. **Results** This case was a 30-year-old young female patient who was admitted to Zhejiang Provincial People's Hospital for a half-month period of pain due to the left breast mass. The oral cefuroxime axetil had poor anti-infective treatment effect. The diagnosis was confirmed by histopathology, puncture fluid culture and 16S rRNA sequence analysis as granulomatous mastitis caused by *Corynebacterium tuberculosis* with erythema nodosum in lower limbs. The results of drug sensitivity test showed that vancomycin and linezolid were sensitive. Subsequently, abscess incision and drainage combined with drug treatment (linezolid and prednisone) were performed, and the mass reduced significantly and the inflammation improved, and the patient was discharged. **Conclusions** Granulomatous mastitis complicated with erythema nodosum of lower limbs caused by *Corynebacterium tuberculosis* infection is rare, which is easy to be misdiagnosed and mistreated. Bacterial/fungal culture, 16S rRNA sequence analysis and drug sensitivity test should be combined to identify the pathogenic bacteria and carry out targeted anti-infective treatment.

【Key words】 *Corynebacterium tuberculosis*; Granulomatous mastitis; Erythema nodosum

结核硬脂酸棒状杆菌(*Corynebacterium tuberculosis*)是一种罕见的革兰阳性亲脂性棒状杆菌,因其为苛养菌且

对多数抗菌药物耐药,易误诊和误治。肉芽肿性乳腺炎(granulomatous mastitis, GM)是一种以非干酪性肉芽肿形成为特征的乳腺慢性炎症,而由结核硬脂酸棒状杆菌导致的肉芽肿性乳腺炎并发结节性红斑罕见报道。2022年3月28日浙江省人民医院收治1例结核硬脂酸棒状杆菌致肉芽肿性乳腺炎合并下肢结节性红斑患者,现报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.01.009

作者单位: 310014 杭州市,浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)感染病科¹、病理科²

通信作者: 潘红英, Email: hypanzjsrmyy@126.com

一、病例资料

1. 一般资料：患者，女，30岁，因“左侧乳房肿块伴疼痛半月余”于2022年3月28日入住本院感染科。患者诉半月前在高热环境下（气温29~30℃）穿医用防护服行新型冠状病毒核酸采集连续工作3 d（每日6~8 h）后发现左侧乳房乒乓球大小肿块，疼痛，无寒战、发热，未诊治。3 d后出现发热畏寒，体温最高38℃，自行服用抗菌药物（具体不详）后疗效欠佳，后自行口服泼尼松片10 mg、2次/d，胀痛感较前好转，体温好转，肿块仍不能消退。患者遂就诊于本院门诊，予以口服头孢呋辛酯0.25 g、2次/d、持续3 d，左侧乳房肿块大小未见缩小，仍有红肿胀痛，体温波动于37~38℃，无寒战。患者既往体健，月经规律正常，已婚且育有一子，无外伤史，否认基础疾病及家族遗传病史。

2. 入院体格检查：体温37.7℃，脉搏110次/min，呼吸19次/min，血压124/71 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa），双乳对称，可及散在结节状增厚腺体，左乳外上象限可及大小约8 cm × 6 cm肿块，无明显红肿热痛，中央区稍有波动感，双侧乳头无内陷、未及明显溢血溢液，双侧腋下未及明显肿大淋巴结。双下肢散在黄豆至钱币大小的红斑、结节，触痛，皮温略高，无融合，无坏死及破溃（图1）。

3. 辅助检查：①实验室检查：白细胞计数：10.90 × 10⁹/L，中性粒细胞占比：76.4%，中性粒细胞计数：8.33 × 10⁹/L，



图1 患者双下肢伸侧红斑和结节

超敏C-反应蛋白：55.1 mg/L，降钙素原：0.06 mg/ml，催乳素：25.59 ng/ml；结核感染T细胞斑点检测试验、结核抗体实验（tuberculosis antibody test, TBAB）、结核分枝杆菌复合群DNA（脓液、组织块）结果均为阴性，结核菌素试验（purified protein derivative, PPD）试验未见明显异常；抗核抗体、心磷脂抗体、免疫球蛋白+补体、免疫球蛋白G4均阴性，中性粒细胞浆抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA）中抗内皮细胞抗体呈阳性（+1:100）。②乳腺、腋窝淋巴结超声检查：左乳12点~6点外侧腺体层内较大范围低-无回声区，考虑脓肿形成；左侧腋下多发淋巴结探及，考虑反应性增生（图2）。

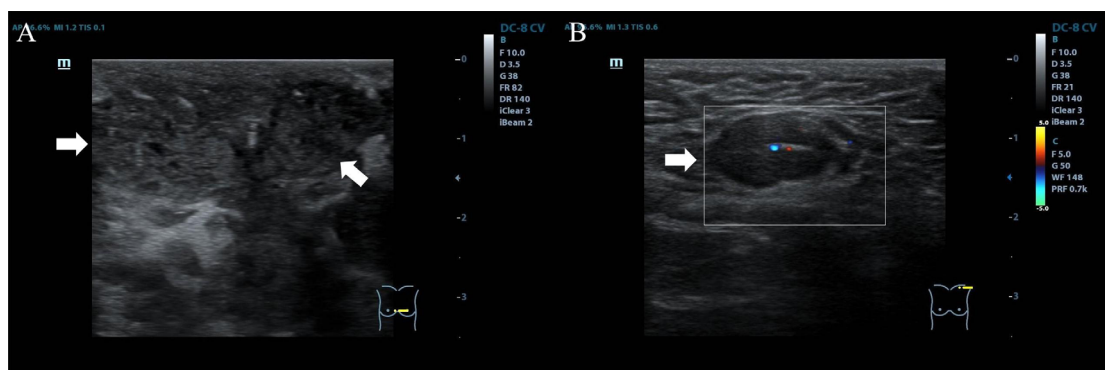
二、诊疗经过

入院后患者开始经验性抗感染治疗，静脉滴注头孢曲松钠4 g、1次/d，并在彩色多普勒超声引导下左乳脓肿切开和肿块穿刺活检，将脓液标本送微生物实验室培养，将肿块组织标本送病理室。每日对左乳脓肿切口处清创换药，纱布条充分引流。

4月1日左乳穿刺液细菌+真菌培养+16S rRNA序列分析结果提示：结核硬脂酸棒杆菌++，药敏试验提示万古霉素和利奈唑胺敏感（表1），故给予该患者静脉滴注万古霉素1 g、1次/12 h。患者用药后出现全身红疹，呈风团样，考虑万古霉素过敏，停万古霉素改静脉滴注利奈唑胺0.6 g、2次/d抗感染治疗；针对患者双下肢红斑、结节，经皮肤科会诊，诊断为结节性红斑，口服羟氯喹0.2 g、2次/d，外用卤米松三氯生乳膏3次/d。

4月11日患者左乳肿块穿刺活检标本病理诊断：肉芽肿性炎（图3）。静脉滴注利奈唑胺14 d后，改口服利奈唑胺0.6 g、2次/d，同时加用口服泼尼松5 mg、3次/d。

4月15日，患者左乳肿块较前明显缩小，大小约5 cm × 3 cm，按压时隐痛，换药时可见皮肤向内聚集明显，内组织红润，坏死组织少，引流条呈淡红色。双下肢红斑较

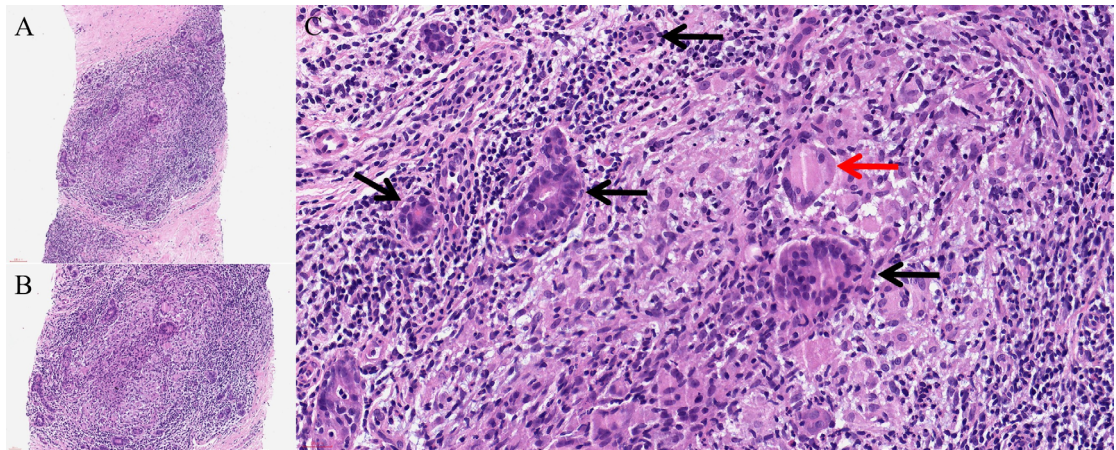


注：A：左乳12点~6点外侧腺体层内可见较大范围低-无回声区（箭头所指区域），内部回声不均匀，边界不清，形态不规则，探头挤压可见流动感，部分向乳头方向皮下及腺体深方延伸。B：左侧腋下可见多个低回声结节，边界清，较大者约21 mm × 10 mm，内部回声不均匀，皮质增厚，淋巴门结构尚清晰，彩色多普勒超声显示内部点状血流信号

图2 患者左侧乳腺和腋窝淋巴结彩色多普勒超声图

表1 患者左乳穿刺液细菌+真菌培养药敏试验结果

抗菌药物	方法	定量结果 (μg/ml)	敏感性	折点
阿莫西林/克拉维酸	Etest	0.5	Null (Null)	
亚胺培南	Etest	0.032	Null (Null)	
利奈唑胺	Etest	0.25	敏感 (S)	≤ 2
左旋氧氟沙星	Etest	4	Null (Null)	
青霉素G	Etest	1	中介 (I)	0.125~4
复方新诺明	Etest	0.006	敏感 (S)	2~4
万古霉素	Etest	1	敏感 (S)	≤ 2



注：A：低倍镜下见乳腺小叶内大量炎细胞浸润，腺泡及导管萎缩（HE染色，× 10）；B：中倍镜下见乳腺小叶内大量炎细胞浸润，上皮样细胞聚集伴多核巨细胞形成，乳腺腺泡及导管萎缩（HE染色，× 20）；C：高倍镜下见乳腺小叶内淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润（HE染色，× 40）。红色箭头：多核巨细胞，黑色箭头：萎缩的乳腺腺泡

图3 患者左乳肿块穿刺活检标本病理

前缩小，稍触痛，无皮温，无新增。复查血象：白细胞计数： $10.58 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞占比：76.7%，中性粒细胞计数： $8.11 \times 10^9/L$ ，超敏C-反应蛋白：7.3 mg/L；引流条多次培养呈阴性。

三、诊断与随访

出院诊断：肉芽肿性乳腺炎（结核硬脂酸棒状杆菌感染）；结节性红斑。患者带药出院并定期门诊复查，规律换药，不适随诊。

讨论 肉芽肿性乳腺炎也被称为肉芽肿性小叶性乳腺炎，以乳腺中非干酪坏死性肉芽肿形成病理特征。临床表现通常为乳房疼痛、可触及肿块和腋窝淋巴结肿大等。该病较为罕见，于1972年由Kessler等^[1]首次报道，而国内由马国华等于1986年首次报道^[2]。GM病程长，且有复发风险，在有生育史的妇女中较为常见。GM病因及发病机制目前仍未明确，多认为与免疫因素、高泌乳素血症、感染以及抗精神药病物的使用等有关^[3]。棒状杆菌感染所致GM在国内罕见报道，本文报道1例结核硬脂酸棒状杆菌感染致

GM且合并双下肢结节性红斑的患者，为此类病例的诊疗提供一定参考。

既往报道成功治疗GM的方法包括手术切除^[4-5]、类固醇激素^[6]、中西医结合治疗^[7-8]以及抗结核药物治疗^[9]。目前专家们更倾向认为GM与自身免疫相关^[10]，因此我国《非哺乳期乳腺炎诊治专家共识》^[10]推荐GM以甲泼尼龙治疗为主。

棒状杆菌感染与GM的相关性仍存在争论^[1, 11-12]。结核硬脂酸棒状杆菌是由Feurer等^[13]于2004年正式提出的新菌种。因棒状杆菌是正常的皮肤菌群，因此很难区分感染、定植和污染。据报道，目前已从腹股沟结节、血液、淋巴结、尿和前列腺液等标本中分离到结核硬脂酸棒状杆菌^[13-14]，也有报道称从乳腺炎患者的乳房组织、脓性分泌物和深部伤口拭子标本中分离到该菌种^[15]。2003年，棒状杆菌是GM病原体的观点由Taylor等^[16]提出并证明，国外陆续有文献报道支持这一观点^[15, 17]，本病例则在一定程度上补充了国内患者的证据。有报道发现^[16]，感染棒状杆菌的GM患者极易出现乳房脓肿和肉芽肿病，后期发生乳房皮肤溃疡和窦道

等一系列复杂的并发症。另外, 如何治疗感染棒状杆菌的GM患者也成为目前临床上的一大难题。目前发现棒状杆菌对多种药物的抑菌圈减少甚至消失, 其耐药机制有多种:

①棒状杆菌可通过编码ermX、tetAB基因对四环素类及大环内酯类抗菌药物耐药; ②棒状杆菌gryA基因双突变可对喹诺酮类抗菌药物耐药; ③棒状杆菌可通过青霉素结合蛋白改变对 β -内酰胺类抗菌药物耐药; ④棒状杆菌因表达氨基糖苷类3-N-乙酰转移酶对氨基糖苷类抗菌药物耐药。另外, 由于临床介入性操作和抗菌药物等广泛应用, 导致棒状杆菌的多重耐药性进一步增加、疗效降低。此外因乳腺组织具有富脂性, 尤其克氏棒状杆菌是一种亲脂性革兰阳性菌, 而常用的抗菌药物多为亲水性, 从而导致常规抗菌药物疗效有限并易复发。Yau等^[18]认为某些抗菌药物难以到达肉芽肿病灶是引起患者用药后疗效及预后较差的原因, Dobinson等^[19]研究也显示亲脂性抗菌药物可使GM患者从中获益。国内也有文献对其进行研究并总结^[20], 亲脂性较高的棒状杆菌表现为高度耐药, 但目前国内关于棒状杆菌的治疗尚无标准用药方案, 多为经验性用药结合药敏试验结果指导治疗, 根据前述文献报道结合本次病例治疗经验, 建议使用Log P系数尚可且最小抑菌浓度非常稳定的利奈唑胺, 且结合患者病情严重程度及治疗效果调整药物剂量及疗程。

EN是临床上常见的血管炎症性疾病, 在青年女性中好发, 典型表现为胫前红色结节和斑块, 具体的诱因和发病机制仍未明确^[21], 可能与多种因素有关, 包括感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病和妊娠等^[22]。国内外均有GM合并EN的报道^[23-25], 针对本文患者考虑为肉芽肿性炎症引起机体的4型超敏反应所致。

本文患者为非哺乳期女性, 无自身免疫性疾病或肿瘤, 发病前曾在高热环境下穿医用防护服进行新型冠状病毒病毒核酸采样工作, 并且脓液培养呈阳性, 故GM发病主要考虑结核硬脂酸棒状杆菌引起的感染所致, 且该感染可能源自正常皮肤菌群。另外, 乳腺在高温潮湿的环境下受到挤压碰撞等外伤所致的肉芽肿性炎症不能排除。也有学者表示, 在乳腺炎病例中发现的棒状杆菌并不参与发病机制, 而是继发于定植病变的乳腺组织。笔者认为这种说法较为局限, 因为棒状杆菌是在乳腺组织深处的脓液中被发现的, 一方面脓液被肉芽肿性组织所包围, 另一方面本案例是在临床表现较早期发现的。根据药敏结果及患者自身情况, 本例患者选择使用的抗菌药物为利奈唑胺。在血象炎症指标较前好转后, 加用激素治疗, 患者较前明显好转, 予以出院。

综上, 临床面对可疑棒状杆菌致GM时, 通过细菌培养结合16S rRNA序列分析检测GM患者脓液, 判断是否感染棒状杆菌, 并根据药敏试验结果应用不同亲脂性抗菌药物

方案, 评估患者疗效, 及时调整治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 1972, 58(6): 642-646.
- [2] 杜稼零. 肉芽肿性乳腺炎13例临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2001, 7(4): 248.
- [3] Altıntoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis[J]. World J Clin Cases, 2014, 2(12): 852-858.
- [4] Wang Y, Song J, Tu Y, et al. Minimally invasive comprehensive treatment for granulomatous lobular mastitis[J]. BMC Surg, 2020, 20(1): 34.
- [5] 唐欣, 李秀楠, 任宇, 等. 双环法保乳整形治疗肉芽肿性乳腺炎的效果[J]. 中华医学美容美容杂志, 2022, 28(2): 123-126.
- [6] 殷建武. 不同剂量泼尼松在肉芽肿性乳腺炎中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2022, 29(12): 49-52.
- [7] 吴姗姗, 刘成全, 徐妍, 等. 中西医结合治疗肿块期肉芽肿性乳腺炎临床观察[J]. 山西中医, 2022, 38(1): 30-32.
- [8] 李林, 陈翰翰, 孙小慧, 等. 中医治疗肉芽肿性乳腺炎研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(8): 139-142.
- [9] 黄高石, 金郑佳, 叶小静, 等. 抗结核药物治疗难治性慢性肉芽肿性乳腺炎27例[J]. 中国乡村医药, 2021, 28(24): 22-23.
- [10] 周飞, 刘璐, 余之刚. 非哺乳期乳腺炎诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 755-758.
- [11] Marriott DA, Russell J, Grebosky J, et al. Idiopathic granulomatous lobular mastitis masquerading as a breast abscess and breast carcinoma[J]. Am J Clin Oncol, 2007, 30(5): 564-565.
- [12] Tuli R, O'Hara B J, Hines J, et al. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature[J]. Int Semin Surg Oncol, 2007, 27(4): 21.
- [13] Feurer C, Clermont D, Bimet F, et al. Taxonomic characterization of nine strains isolated from clinical and environmental specimens, and proposal of *Corynebacterium tuberculostearicum* sp. nov[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2004, 54(Pt 4): 1055-1061.
- [14] 岳启安, 钱震雯, 杨媛媛, 等. 从前列腺液中分离到结核硬脂酸棒状杆菌[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2009, 29(4): 294-296.
- [15] Paviour S, Musaad S, Roberts S, et al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis [J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(11): 1434-1440.
- [16] Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, et al. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis[J]. Pathology, 2003, 35(2): 109-119.
- [17] Kivilcim T, Altıntoprak F, Memiş B, et al. Role of bacteriological agents in idiopathic granulomatous mastitis: real or not?[J]. Eur J Breast Health, 2019, 15(1): 32-36.
- [18] Yau FM, Macadam SA, Kuusk U, et al. The surgical management of granulomatous mastitis[J]. Ann Plas Surg, 2010, 64(1): 9-16.
- [19] Dobinson HC, Anderson TP, Chambers ST, et al. Antimicrobial treatment options for granulomatous mastitis caused by *corynebacterium* species[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(9): 2895-2899.
- [20] 杨玮, 齐艳, 杨慧芬, 等. 非哺乳期肉芽肿性乳腺炎中亲脂性棒状杆菌的检测及抗菌药物的选择[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1206-

- 1210.
- [21] 杨光, 晋红中. 继发性结节性红斑的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 797-800.
- [22] Şener Bahçe Z, Aktaş H. Patients with idiopathic granulomatous mastitis accompanied by erythema nodosum[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(4): e13928.
- [23] 洪蕊, 周梅娟, 郭伟, 等. 肉芽肿性乳腺炎合并结节性红斑二例[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(12): 930-931.
- [24] Parperis K, Achilleos S, Costi E, et al. Granulomatous mastitis, erythema nodosum and arthritis syndrome: case-based review[J]. Rheumatol Int, 2021, 41(6): 1175-1181.
- [25] Luo W, Xu B, Wang L, et al. Clinical characteristics and predictive factors of erythema nodosum in granulomatous lobular mastitis[J]. Australas J Dermatol, 2021, 62(3): 342-346.
- (收稿日期: 2022-06-24)
(本文编辑: 孙荣华)

王守豪, 陈汉竹, 马天时, 等. 结核硬脂酸棒状杆菌致肉芽肿性乳腺炎合并下肢结节性红斑一例并文献复习 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2023, 17(1): 55-59.