

Casos clínicos

Mastitis granulomatosa idiopática. Caso clínico y revisión literaria

Idiopathic granulomatose mastitis. Case report and literary review

Santiago Catalán Pellet¹, Gabriela Briones², Daniela Miravalle³

Palabras clave: mastitis granulomatosa idiopática; inmunosupresores; metotrexato.

Key words: idiopathic granulomatous mastitis; immunosuppressants; methotrexate.

Revista Argentina de Reumatología 2021; Vol. 32 (19-23)

¹ Hospital Municipal Rubén Miravalle, Reumatología, Lincoln, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

² Consultorio particular, Lincoln, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

³ Hospital Municipal Rubén Miravalle, Anatomía Patológica Lincoln, Provincia de Buenos Aires.

Contacto del autor: Santiago Catalán Pellet

E-mail: scatalanpellet@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 10/08/21

Fecha de trabajo aceptado: 12/10/21

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

RESUMEN

Se describe el caso clínico de una paciente con diagnóstico histológico de mastitis granulomatosa idiopática, enfermedad poco frecuente en la que se utilizan inmunosupresores como tratamiento descripto y puede confundirse con otras entidades atendidas en la especialidad. Se describe el caso y se realiza una revisión de la literatura.

ABSTRACT

The clinical case of a patient with a histological diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis is described, a rare disease in which immunosuppressants are used as the described treatment and can be confused with other entities treated in the specialty. The case is described and a literature review is carried out.

CASO CLÍNICO

Se presenta a la consulta una paciente femenina de 27 años, quien realiza controles ginecológicos periódicos anuales, siendo el último en marzo de 2019 con ecografía mamaria normal. Sin antecedentes obstétricos de relevancia y único parto vaginal en marzo de 2015.

Consulta en abril de 2019 por mastalgia derecha, sin presentar antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama.

Al examen mamario presenta nodularidad difusa bilateral con formación irregular, aumento de la temperatura desde hora 10 a hora 2, dolorosa. Se indica tratamiento antibiótico y se cita en 48 horas para control.

Por persistencia del dolor y de la tumoración, se realiza evaluación manual del mismo, observándose drenaje de material purulento ante el masaje. Se solicita ecografía mamaria.

El 20/05/19 al examen mamario se observa en mama derecha enrojecimiento y piel de naranja desde hora 10 a hora 2, de 4 x 6 cm. En concordancia con el rubor, se reconoce formación irregular, dura y dolorosa. La ecografía mamaria informa en mama dere-

cha y hora 12 importante engrosamiento de piel y reacción inflamatoria del tejido glandular que se proyecta en cuadrante superior interno (CSI), adenopatía inflamatoria sin dilatación ductal.

Se realiza drenaje bajo anestesia y biopsia de piel (21/05), se extrae escasa cantidad de secreción purulenta. Se toman cultivos.

El 29/05 se obtienen resultados de cultivos: negativos; histopatológico: se reconocen granulomas de tamaño variable constituidos por histiocitos epitelioides, numerosas células gigantes multinucleadas, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares compatible con mastitis granulomatosa idiopática (Figura 1).

Laboratorio: Hto 40% Hb 13,8 g/mL Bcos 11.100 mm³ ESD 38 mm PCR 6 mg% HIV neg VDRL neg toxoplasmosis (IgG/IgM) neg FAN Hep 2 (título y patrón) neg citoplasma tinción neg. FR 4 IU/mL (látex) ACPA neg ANCA p/c (IFI) neg PR-3 (c-ANCA) menor de 20 UR/mL, MPO (p-ANCA): menor de 20 UR/mL C3 146 mg/dL C4 50 mg/dL ECA (enzima convertidora angiotensina) 20 nmol/mL/min (VN <40 nmol/mL/min) Beta 2 microglobulina 0,4 mg/L (VN:0.8 a 3 mg/l) DNA 12 UI/mL (VR: negativo < 20 UI/ml), PPD 0 mm (neg).

La radiografía de tórax se presenta sin infiltrados ni masas, senos costofrénicos libres.

En el marco de una enfermedad granulomatosa de probable etiología autoinmune, se solicita interconsulta con reumatología (4/7/19). Luego del interrogatorio y al examen físico no se constata ningún otro compromiso de órgano, independientemente de la glándula mamaria.

El 17/7/19 inicia tratamiento con meprednisona 40 mg/día asociado a metotrexato 15 mg/semanales.

El 18/9/19 se evidencia marcada disminución de tamaño de formación granulomatosa con respecto a estudio previo. Se logra descenso paulatino de corticoides a los 4 meses, sin evidencia de nuevas formaciones líquidas ni sólidas.

Continúa tratamiento con metotrexato 15 mg/semana durante 12 meses con el mismo control de la enfermedad. El 4/9/20, en contexto de buena evolución de enfermedad granulomatosa mamaria, se decide el descenso de dosis de metotrexato (7,5) evolucionando en nuevo control (a los tres meses) con nueva ecografía que informa recidiva en axila derecha (imagen hipocogénica ovalada con buen refuerzo posterior que impresiona colección subcutánea de alta densidad de 11 x 4 mm).

Se realiza nueva biopsia que informa recurrencia de mastitis granulomatosa idiopática. Ante la recurrencia de enfermedad granulomatosa posterior al descenso de tratamiento con metotrexato, se indica nuevamente aumento de dosis de corticoides asociado a incremento de dosis de metotrexato.

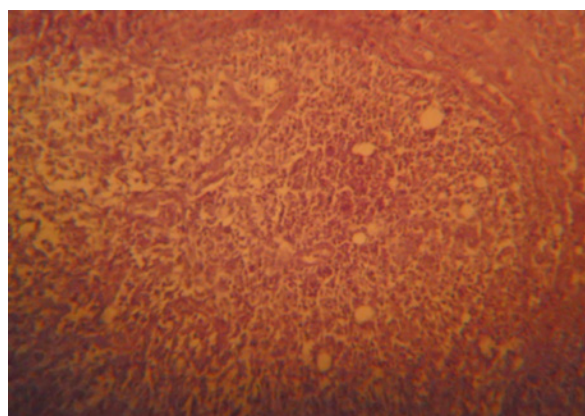
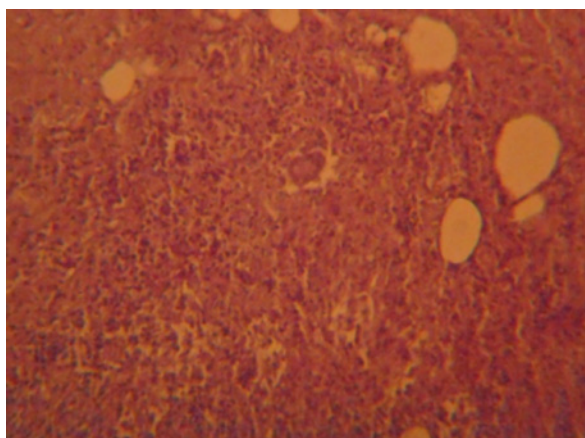


Figura 1: Tinción de hematoxilina-eosina. Se observa parénquima mamario en el que se reconocen granulomas de tamaño variable constituidos por histiocitos epitelioides, numerosas células gigantes multinucleadas, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares

REVISIÓN

Introducción

La afección de la glándula mamaria en la patología reumatológica es infrecuente. Si bien se han descrito enfermedades asociadas a la colocación de prótesis mamarias¹, las colagenopatías con afección de dicha glándula no suelen ser motivo de consulta habitual en el consultorio reumatológico. La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) -o mastitis crónica granulomatosa (MCG) o también mastitis lobar granulomatosa (MLG)-

fue descrita por Kessler y Wolloch en 1972². Se trata de una entidad benigna e inflamatoria de la mama que se caracteriza por la presencia de granulomas formados por células gigantes multinucleadas y epitelioides, limitada a la glándula mamaria con microabscesos en ausencia de una etiología clara. Puede simular, en su presentación clínica, una enfermedad neoplásica. Obedece a menos del 24% de todas las patologías inflamatorias de la glándula mamaria³.

No abunda bibliografía al respecto. Entre 28 mil consultas (marzo de 2005 a octubre de 2009) en una clínica de patología mamaria, solo 33 pacientes fueron diagnosticadas con MGI⁴. Hay estudios de incidencia, que no son precisos, y varían de 0,37 por 100 a 2,4 por cada 100.000 mujeres⁵.

Existen dos formas: una idiopática y otra específica. La primera no puede atribuirse a ninguna causa, mientras que la forma específica puede darse en contexto de tuberculosis, sífilis, *Corynebacterium*, reacción a cuerpo extraño, vasculitis, granulomatosis con poliangéitis, sarcoidosis o infección por parásitos (*Echinococosis*, según lo descripto).

Etiología

La etiología es desconocida. La patogénesis autoinmunitaria se ve favorecida debido a la respuesta terapéutica a corticoides y drogas como metotrexato, aunque otras teorías, como un desbalance hormonal, han cobrado peso, o infección bacteriana (*Corynebacterium*) también ha sido descrita⁵, aunque hay estudios recientes que contradicen esta teoría⁶. En las series de casos no se encontró relación con el tabaco, aunque sí en la recurrencia⁷.

Presentación clínica

La presentación clínica es similar en todas las revisiones y descripciones de casos. Suele ser en mujeres de edad fértil, con historia reciente de amamantamiento, entre 30 y 40 años en promedio, llegando a 54 años en algunas revisiones⁸. En la mayoría de los casos la presentación es unilateral, aunque hay descripción de casos con presentación en ambas mamas.

Se presenta principalmente como una masa dolorosa, palpable y/o absceso, pudiendo hacerlo como una úlcera o solo mastalgia. El diagnóstico diferencial es cáncer, lo que hace tener en cuenta la valoración de esta entidad previo a una inter-

vención quirúrgica evitable. La duración de los síntomas puede ser de uno a 12 meses⁹.

Métodos diagnósticos

La evaluación inicial incluye mamografía, ecografía mamaria y resonancia magnética nuclear (RMN). El diagnóstico de certeza se realiza mediante punción con aguja fina o biopsia excisional.

Es mandatorio descartar otras causas de formación de granulomas mamarios, como tuberculosis, hongos o parásitos.

Tratamiento. Corticoides vs. cirugía

En una revisión abierta de “*granulomatous mastitis*” -y su traducción al español “mastitis granulomatosa idiopática”, “mastitis crónica granulomatosa” (MCG) o también “mastitis lobar granulomatosa” (MLG)- en PubMed, EMBASE, Cochrane, Lilacs, RIMA y Google Scholar no se encontraron estudios randomizados y controlados.

Una revisión sistemática y metaanálisis en 2017 evidenció que la intervención posible incluía tres: los corticoides, la cirugía o la combinación de ambas. No existe consenso ni guías de tratamiento al respecto, logrando la remisión completa con la combinación de corticoides y cirugía. La discusión se suscita en las tasas de recurrencia del 4 y 6,8% respectivamente para el manejo quirúrgico con o sin corticoides vía oral, sugiriendo la eficacia de dicha droga.

La remisión completa solo con corticoides orales (71,8%) fue menor que con corticoides y manejo quirúrgico (90,6%), y la recurrencia fue del 20,9% vs. 6,8% respectivamente. Sin embargo, cabe destacar que esta revisión sistemática no incluyó la observación de drogas inmunosupresoras y las altas tasas de recurrencia postoperatorias cuando se comparan con el uso de inmunosupresores como el metotrexato¹⁰.

Si bien la combinación de corticoides y cirugía (escisión quirúrgica o mastectomía) ha sido la piedra angular del tratamiento con una respuesta satisfactoria, se conocen los efectos adversos de los esteroides y la alta tasa de recurrencia posquirúrgica. En ese sentido, urge encontrar opciones terapéuticas que logren el control de la enfermedad a largo plazo y eviten este problema.

Se ha descrito el uso de antibióticos como tratamiento de la MGI. Si bien la data es limitada, las pacientes suelen presentar celulitis, abscesos y fistulas que promueven su uso en esta patología.

Los corticoides se ofrecen como la piedra angular del tratamiento, tanto pre y posquirúrgico, así como en su asociación con los inmunosupresores, los cuales se mencionan más adelante. Las dosis oscilan de 5 a 60 mg/día de prednisona durante una semana a 22 meses con hallazgos sorprendentes, logrando una remisión total entre el 42-93,5% de las pacientes^{11,12,13}.

Las revisiones de casos ofrecen el uso de drogas inmunosupresoras para los casos complejos o refractarios o por toxicidad severa a corticoides (drogas modificadoras -DM-), con un resultado casi tan bueno como el tratamiento con esteroides¹⁴. El uso de metotrexato como monoterapia se fundamenta solo en algunos reportes de casos, como el que motivó esta revisión¹⁴.

Tratamiento. Inmunosupresión

Si bien no existe consenso actual por las líneas de tratamiento, el uso de metotrexato o azatioprina en el tratamiento de la MGI está indicado como de "segunda línea" ante enfermedad refractaria, raramente usado como monoterapia. La remisión completa con el uso de metotrexato oscila entre un 70-80%, con índices bajos de recurrencia comparados con la escisión quirúrgica o el uso de corticoides de manera aislada.

El metotrexato se utiliza como tratamiento en otras enfermedades que incluyen la formación de granulomas como la sarcoidosis, artritis de Takayasu y arteritis de células gigantes. La limitación de su uso en esta entidad radica en la edad de las pacientes y su elevada teratogenicidad, problema con el que solemos estar en contacto los reumatólogos.

El uso de metotrexato se apoya por un trabajo iraní sobre 374 pacientes, aunque como segunda línea luego del tratamiento con corticoides¹⁵.

En una publicación de 33 pacientes con diagnóstico de MGI y falla a tratamiento con antibióticos, se describe el uso de metotrexato y corticoides de inicio, por un promedio de 12,8 meses (6-34 meses). Se logró suspender el tratamiento en ocho pacientes a los 19,4 meses y se continuó el monitoreo (por 15 meses) sin tratamiento. Cuatro de ocho pacientes continuaron en remisión, las otras 25 pacientes siguieron con metotrexato por 12,8 meses asociado a dosis pequeñas de corticoides, logrando el control de la enfermedad en 16/25 sin corticoides¹⁶.

No es un dato menor que se consiguió la re-

misión en nueve pacientes que sufrieron recaídas luego del tratamiento quirúrgico.

Un párrafo aparte merece la descripción de 19 pacientes realizada por Postolova et al. Es uno de los pocos trabajos donde se evidencia el beneficio del uso de metotrexato como monoterapia. El tratamiento promedio con metotrexato fue de un año con una dosis de 15-25 mg por 18-24 meses logrando una respuesta sostenida y eficaz. Se evidenció que el 94,7% de las pacientes presentó mejora de la enfermedad a los tres meses y un 94,4% a los seis meses, con un 22,2% de remisión en ese lapso. Los números mejoraron a los 15 meses, logrando la remisión en un 75% de las pacientes. A los tres años de seguimiento, 12 de las 18 pacientes no presentaban rastros de la enfermedad y tampoco recurrencias en un año posterior de seguimiento. Las recaídas (15,8%) fueron a los siete y nueve meses por suspensión de metotrexato en contexto de embarazo o elevación de enzimas hepáticas. Solo una paciente requirió mastectomía por falla a metotrexato en cualquiera de sus posologías. A pesar de la intervención quirúrgica, la paciente presentó recidiva de la enfermedad al año¹⁷.

Las recaídas oscilan del 5 y el 50% postratamiento (sobre todo poscirugía). Los datos de recurrencia luego de la mastectomía insisten en el manejo médico de esta entidad. En un estudio retrospectivo de 720 pacientes, entre 2011 y 2016, la historia de embarazo, amamantamiento, infección mamaria y tabaco también se asoció con la recurrencia⁵.

Además se ha descrito el uso de micofenolato mofetil con buena respuesta en una paciente con MGI, aunque asociado a eritema nodoso y artritis¹⁸.

Relación con síntomas ya conocidos

¿Cuánto sabemos de esta enfermedad como enfermedad autoinmune? ¿Es una enfermedad exclusivamente limitada a la mama? Los reumatólogos sabemos muy bien cómo reconocer y pesquisar cuándo una enfermedad es sistémica o limitada. Poco hay escrito al respecto en el caso de la MGI. Solo se ha explicado la asociación entre MGI y eritema nodoso, artritis y tenosinovitis. Muy pocos trabajos refieren la pesquisa de anticuerpos en las pacientes con diagnóstico de MGI. En la descripción de 38 pacientes de Demet Kehribar et al. se encontró FAN1/100 en 14 pacientes y 1/320 en dos, ningun-

na de ellas tuvo síntomas que puedan atribuirse a colagenopatías. El factor reumatoideo (FR) fue positivo en tres pacientes. Otras patologías autoinmunes halladas en estas pacientes fueron hipotiroidismo (6), espondilitis anquilosante (4) y distrofia muscular (1). En una revisión sistemática de 3.060 pacientes de Martínez-Ramos et al. se identificaron condiciones reumatológicas en el 34% de los casos publicados (todos en países en vías de desarrollo)¹⁹.

Por lo descripto, resulta importante diferenciar este proceso inflamatorio, probablemente inmunomediado, de una patología neoplásica. Un trabajo prospectivo de Yagci et al. (publicado en *Diagnostic and interventional imaging* en 2017) ubica a la sonoelastografía como una herramienta útil en la diferenciación con el cáncer de mama²⁰.

El manejo de MGI basado en la evidencia es controvertido y contradictorio. Aunque la tendencia más reciente es el tratamiento médico, hay evidencia de resolución completa sin complicaciones realizando escisión quirúrgica. El diagnóstico de MGI requiere la exclusión de infección bacteriana y carcinoma mediante confirmación histológica. Esto incluye descartar en forma temprana la tuberculosis.

CONCLUSIONES

La mastitis granulomatosa idiopática es una enfermedad poco frecuente y deben realizarse ensayos controlados aleatorizados con seguimiento más prolongado, aunque la necesidad de inmunosupresión y su buena respuesta al tratamiento colocan al reumatólogo en la necesidad de conocer la patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janowsky EC, Kupper LK, Hulke BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342:781-790.
2. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1972; 58:642-6.
3. Ozmen V, Cantürk Z, Celik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z. Breast disease. Federation of Breast Diseases Society, Ankara: Güneş Medical Publishing 2012; 55-65.
4. Erozen F, Ersoy Y. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123:447-452.

5. Uysal E, Soran A, Sezgin E; Granulomatous Mastitis Study Group. Factors related to recurrence of idiopathic granulomatous mastitis: what do we learn from a multicentre study? *ANZ J Surg* 2018; 88(6):635-639.
6. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinical pathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003 Apr; 35(2):109-19.
7. Hovanesian-Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(2):574-58.
8. Kivılcım T, Altıntoprak F, Memiş B, et al. Role of bacteriological agents in idiopathic granulomatous mastitis: real or not? *Eur J Breast Health* 2018; 15(1):32-36.
9. Co M, Cheng VCC, Wei J, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database. *Pathology* 2018; 50(7):742-747.
10. Martínez-Ramos D, Simon-Monterde L, Suelves-Piqueres C, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *Breast J* 2019; 25(6):1245-1250.
11. Lei X, Chen K, Zhu L, Song E, Su F, Li S. Treatments for idiopathic granulomatous mastitis: systematic review and meta-analysis. *Breastfeed Med* 2017; 12(7):415-421.
12. Wilson JP, Massoll N, Marshall J, Foss RM, Copeland EM, Grobmyer SR. Idiopathic granulomatous mastitis: in search of a therapeutic paradigm. *Am Surg* 2007; 73(8):798-802.
13. Kuba S, Yamaguchi J, Ohtani H, Shimokawa I, Maeda S, Kanematsu T. Vacuum-assisted biopsy and steroid therapy for granulomatous lobular mastitis: report of three cases. *Surg Today* 2009;39(8):695-699.
14. Postolova A, Troxell ML, Wapnir IL, Genovese MC. Methotrexate in the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. *J Rheumatol* 2020; 47(6):924-927.
15. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J* 2011; 17(6):661-668.
16. Kaviani A, Vasigh M, Omranipour R, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Looking for the most effective therapy with the least side effects according to the severity of the disease in 374 patients in Iran. *Breast J* 2019; 25(4):672-677.
17. Kehribar DY, Duran TI, Polat AK, Ozgen M. Effectiveness of methotrexate in idiopathic granulomatous mastitis treatment (published online ahead of print, 2020 May 29). *Am J Med Sci* 2020; 360(5):560-565.
18. Xia Di F, Ly A, Smith GP. Mycophenolate mofetil as a successful therapy for idiopathic granulomatous mastitis. *Dermatol Online J* 2017; 23(7):13030.
19. Martínez-Ramos D, Simon-Monterde L, Suelves-Piqueres C, Queralt-Martin R, Granel-Villach L, Laguna-Sastre JM, Nicolau MJ, Escrig-Sos J. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *Breast J* 2019 Nov; 25(6):1245-1250.
20. Yagcı B, Erdem Toslak I, Çekiç B, Öz M, Karakas BR, Akdemir M, Yıldız S, Süren D, Bova D. Differentiation between idiopathic granulomatous mastitis and malignant breast lesions using strain ratio on ultrasonic elastography. *Diagn Interv Imaging* 2017 Oct; 98(10):685-691.