

## **Mastitis granulomatosa idiopática con respuesta al tratamiento inmunosupresor**

Idiopathic Granulomatous Mastitis with Responses to Immunosuppressive  
Treatment: Two Case Report

Andrés Usma<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5315-1943>

Valentina Prieto<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8997-9715>

Darwin Zambrano<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8774-5173>

Sergio Andrés Cifuentes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1352-5661>

Christian Marín Giraldo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0511-7350>

Lina María Saldarriaga Rivera<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5180-367X>

<sup>1</sup> Universidad Tecnológica de Pereira, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación en Medicina Interna. Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>2</sup>Servicio de Reumatología, Clínica Los Rosales. Pereira, Risaralda, Colombia.

\*Autor para la correspondencia: [vasculitisreumato@gmail.com](mailto:vasculitisreumato@gmail.com)

### **RESUMEN**

La mastitis granulomatosa idiopática es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida y presentación infrecuente, que afecta a mujeres en edad reproductiva. Su presentación clínica similar al carcinoma de mama, sumada al desconocimiento de esta entidad, genera confusión, errores y retrasos en el diagnóstico en gran proporción de los casos, por lo que la histopatología es un requisito fundamental para el diagnóstico correcto de esta enfermedad. Presentamos dos casos de pacientes femeninas con cuadro clínico de mastitis crónica en quienes, tras descartar causas infecciosas y neoplásicas, se estableció el diagnóstico de mastitis granulomatosa idiopática. Se administró terapia inmunosupresora con prednisolona, metotrexate y ácido fólico. Las pacientes tuvieron una adecuada respuesta y se evidenció la resolución del cuadro clínico a las 3 semanas de tratamiento.

**Palabras clave:** mastitis granulomatosa; enfermedad mamaria inflamatoria; mastitis; carcinoma de mama.

## ABSTRACT

Idiopathic granulomatous mastitis is a chronic inflammatory disease of unknown etiology and infrequent presentation. Confusion, delayed and mistaken in diagnosis has been attributed to the similar clinical manifestation with breast carcinoma, added to the ignorance of this entity, that's why histopathology is a fundamental requirement for the correct diagnosis of this disease. We present two cases of female patients with clinical symptoms of chronic mastitis, in whom a diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis was made after ruling out infectious and neoplastic causes.

**Keywords:** idiopathic granulomatous mastitis; inflammatory disease of the breast; mastitis; breast neoplasms.

Recibido: 04/04/2020

Aprobado: 18/05/2020

## Introducción

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad inflamatoria crónica y benigna de la mama de presentación infrecuente, cuya causa se desconoce. Afecta, sobre todo, a las mujeres entre la segunda y cuarta décadas de la vida, especialmente aquellas con antecedentes de embarazo y lactancia.<sup>(1)</sup> Varios desencadenantes se han asociado a esta entidad: la gestación, lactancia, hiperprolactinemia, autoinmunidad y uso de anticonceptivos orales.<sup>(1,2,3,4)</sup>

Clínicamente se caracteriza por lesiones nodulares eritematosas, palpables, de tamaño variable y con signos inflamatorios locales, que tienden a tener alta tasa de recidivas. Su importancia radica en que clínica y radiográficamente puede simular un carcinoma de mama, por lo que conduce a procedimientos quirúrgicos innecesarios.<sup>(5,6)</sup> No hay un consenso sobre la pauta terapéutica a seguir en estos casos; sin embargo, se han notificado buenos resultados con el uso de glucocorticoides orales, metotrexate y procedimientos quirúrgicos.<sup>(7,8)</sup>

## Presentación de caso

**Caso clínico 1.** Mujer de 34 años de edad, mestiza, con antecedentes de hipotiroidismo y mastitis puerperal en el seno derecho 3 años atrás, con antecedentes quirúrgicos de fractura en la tibia izquierda y consecuente desarrollo de osteomielitis crónica. Consultó debido a un cuadro clínico de 4 meses de evolución, consistente en lesiones nodulares en la mama derecha, dolorosas, sin eritema, no edematosas, ulcerativas ni supurativas, ubicadas en el cuadrante superior interno. La paciente no tenía antecedentes familiares o personales de cáncer de mama u ovario ni historia de trauma reciente, consumo de anticonceptivos orales, tabaco o productos herbales. Se realizó ecografía que constató cambios ecogénicos mamarios por edema y colecciones laminares que se clasificaron como BI-RAS 3, con biopsia por aspirado con aguja fina (FNA) no concluyente.

La paciente reconsultó 3 meses después por un cuadro febril, asociado a eritema, dolor y salida de material serosanguinolento en la región nodular mamaria, por lo que se realizó ecografía de control que evidenció cambios inflamatorios en el cuadrante superior interno de la mama derecha, con colección de 1 cm y edema notable. Su médico tratante decide establecer terapia antibiótica con clindamicina a 300 mg cada 6 h.

Ingresó a hospitalización 20 días después por la persistencia de los síntomas, esta vez asociados a ulceraciones centradas, regulares, de bordes bien definidos y sin supuración activa ([Fig. 1](#)) y ([Fig.2](#)). En el examen físico se encontró nódulos dolorosos palpables en la mama derecha, con área eritematosa de aproximadamente 5 cm en la región superior interna, con ulceración de los bordes bien delimitados de 4 x 3 cm en dicha región, sin compromiso ganglionar, pulmonar, cardíaco, abdominal, articular ni neurológico.

Se realizó hemograma y proteína C reactiva (PCR) que se hallaron en rangos normales; además, se llevó a cabo una biopsia Trucut con resultado histopatológico de histiocitos epiteloideos, linfocitos, células gigantes de Langhans multinucleadas y leucocitos polimorfonucleares sin necrosis caseosa. Se concluyó *inflamación granulomatosa crónica*, sin hallazgos de malignidad, con coloración Ziehl-Neelsen y Periodic Acid-Schiff (PASS) negativa para microorganismos patógenos. Después, se realizó un drenaje con cultivo negativo.

Dado el historial clínico y el resultado de la biopsia se decidió tratar a la paciente como un caso de MGI, y se remitió a la Consulta de Reumatología donde se indicó terapia inmunosupresora con prednisolona 10 mg/día, metotrexate 15 mg/semana y ácido fólico

1 mg/día, excepto el día del metotrexate. La paciente tuvo una adecuada respuesta y se evidenció a las 2 semanas la resolución del cuadro clínico.



**Fig. 1** - Mama derecha con presencia de nodulaciones con relieve y ulceración sin supuración en el cuadrante superior interno.



**Fig. 2** - Mama derecha con ulceración sin supuración activa en el cuadrante superior interno. Se observa hipopigmentación supraareolar y nodulaciones con relieve de distribución difusa.

**Caso Clínico 2.** Mujer de 20 años de edad, mestiza, sin antecedentes clínicos, quien consulta por un cuadro clínico de 6 meses con aparición de nódulos en la mama derecha, con supuración recurrente y requerimiento de varios ciclos de antibióticos sin mejoría alguna (Fig. 3). Al examen físico, su mama derecha presentaba tres nodulaciones hiperpigmentadas dolorosas a la palpación, sin ulceraciones ni secreciones. El resto del examen físico fue normal. Se realizó hemograma y PCR, cuyos resultados estuvieron en los rangos normales, una ecografía de la mama derecha que mostró moderados cambios inflamatorios en la mama derecha con pequeñas zonas de colección residual. Por ello se realizó una biopsia Trucut, cuyo resultado histopatológico reveló infiltrado polimorfonuclear neutrófilo, adenosis con presencia de células gigantes de Langhans multinucleadas, sugestiva de mastitis granulomatosa, sin evidencia de malignidad. La paciente recibió tratamiento inmunosupresor con prednisolona 15 mg/día, metotrexate 15 mg/semana, y ácido fólico 1 mg cada día, excepto el día del metotrexate. La paciente tuvo una adecuada respuesta y la resolución de los síntomas en 3 semanas.



**Fig. 3 -** Mama derecha con nodulaciones hiperpigmentadas dolorosas a la palpación, sin ulceraciones ni secreciones.

## Discusión

La MGI es una enfermedad inflamatoria benigna de la mama que ha incrementado su frecuencia a pesar de su rareza.<sup>(9)</sup> Ocurre principalmente a mujeres en edad fértil (segunda a cuarta década de la vida); la edad promedio es de 32 años, con prevalencia en madres posparto o lactantes.<sup>(10)</sup> Su causa exacta se desconoce, aunque actualmente existen hipótesis que la asocian con causas autoinmunes o respuestas dirigidas a procesos traumáticos.<sup>(9,10)</sup> Otros autores sugieren una relación con los niveles altos de prolactina, uso de anticonceptivos, tabaco o a posibles procesos infecciosos vinculados a colonización por especies de *Corynebacterium*.<sup>(2,11)</sup> Sin embargo, en nuestra paciente no se presentó ninguna de estas condiciones, excepto la edad.<sup>(12)</sup>

La presentación clínica más frecuente descrita en la literatura es la de una masa unilateral palpable, aproximadamente entre el 68 y 88 % de los casos y se ha visto acompañada de dolor, eritema e inflamación en un 12 %, al igual que las ulceraciones,<sup>(11)</sup> lo cual es compatible con el mismo cuadro clínico de nuestra paciente. La afectación del lado derecho es más común que la izquierda (60 % versus 40 %) y el compromiso bilateral puede ser hasta del 20 %. Otras manifestaciones como induración cutánea, aumento de tamaño de la mama, secreción por el pezón y fístulas cutáneas son menos frecuentes.<sup>(13)</sup>

Dentro del enfoque inicial se debe descartar en primera instancia la presencia de una malignidad, por lo que el uso de la ecografía y de la mamografía es muy importante. *Pluguez-Turull* y otros reportaron una serie de casos en los que los hallazgos imagenológicos no fueron específicos y tenían muy poca sensibilidad, ya que sobreponían hallazgos benignos y malignos.<sup>(14)</sup> Sin embargo, el hallazgo mamográfico más común es una asimetría focal, que se manifiesta como una masa irregular o asimétrica que aumenta la densidad de la mama.<sup>(14,15)</sup>

La ecografía es útil para la evaluación de anomalías palpables en pacientes con una mamografía normal o no concluyente. Los hallazgos ecográficos en la MGI son variables y pueden incluir masas, distorsión arquitectónica, edema parenquimatoso, colecciones de líquidos, engrosamiento de la piel y linfadenopatía axilar. La mayoría de los resultados de la ecografía comprenden ecogenicidad mixta, pero la masa predominantemente hipoeoica con márgenes angulares sigue siendo el hallazgo más común.<sup>(15)</sup> Es mandatorio realizar una biopsia con estudios histológicos. La literatura notifica una baja sensibilidad para el

FNA de aproximadamente el 39 %, por lo que recomienda realizar la biopsia por aguja gruesa (Trucut) con sensibilidad del 96 %.<sup>(15)</sup>

Otras entidades que pueden asociarse con igual cuadro son la tuberculosis, sarcoidosis, ectasia mamaria ductal y enfermedades granulomatosas con poliangitis, entre otras afecciones granulomatosas y microbiológicas, por lo que es necesario un panel completo para descartarlas.<sup>(16,17)</sup>

Al igual que en los estudios reportados, nuestros casos no evidenciaron cambios iniciales ecográficos ni mostraron cambios histológicos concluyentes por FNA. Ello implicó que el diagnóstico tardara y llevara a complicaciones posteriores. Los estudios microbiológicos y el Trucut fueron determinantes en el diagnóstico de la enfermedad.

El tratamiento actual para esta entidad continúa siendo controversial. Existen diversos estudios que plantean un protocolo. En distintas cohortes y series de casos, al igual que en nuestro casos, se propone un tratamiento inicial con antibióticos, aunque la evidencia demuestra una tasa de curación muy baja que oscila alrededor del 3 al 6 %.<sup>(17)</sup> Otros estudios confirman la eficacia de la prednisolona, durante 4 a 6 semanas, con recurrencias muy bajas;<sup>(18)</sup> la adición de inmunomoduladores como el metotrexate ha llevado a tasas de recurrencia del 1 %, y esta es la mejor terapia reportada.<sup>(18,19,20,21,22)</sup>

Las opciones quirúrgicas han demostrado tener una tasa de remisión mayor que las opciones farmacológicas.<sup>(23,24)</sup> Sin embargo, por las consecuencias estéticas sobre el seno se prefiere esta opción en pacientes que desean una pronta resolución. La terapia dual de prednisolona y cirugía convencional ha llevado a tasas de curación del 100 % con remisión en 5 años de más del 1 %. El tratamiento de las pacientes con MGI debe ser de acuerdo con las diferentes presentaciones clínicas y el contexto de la paciente, siempre buscando en primera instancia el tratamiento no quirúrgico.<sup>(23,24)</sup>

En nuestros casos, se administró un tratamiento conservador, consistente en terapia dual con prednisolona y metotrexate, con los que se obtuvo la resolución total de las manifestaciones clínicas y hasta el momento sin recurrencia de su enfermedad.

## **Conclusiones**

La mastitis granulomatosa idiopática es una entidad poco frecuente, cuyas causas no están claras, con manifestaciones clínicas y radiográficas que pueden simular un carcinoma de mama. Dado que la conducta y la tasa de respuesta difieren notablemente, es relevante conocerla y considerarla como un posible diagnóstico diferencial en las pacientes que se

presenten con afección mamaria, especialmente lesiones nodulares. La terapia dual con prednisolona y metotrexate promete la resolución total de las manifestaciones clínicas y sin recurrencia.

### Referencias bibliográficas

1. Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. World Journal of Clinical Cases: WJCC. 2014 [Acceso 25/01/2019];2(12):852-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266833/>
2. Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, *et al.* Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease? Scientific World Journal. 2013:148-727.
3. Pandey TS, *et al.* Idiopathic granulomatous mastitis —A prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy. The Breast Journal. 2014;20(3):258-266.
4. Nikolaev A, Blake CN, Carlson DL. Association between hyperprolactinemia and granulomatous mastitis. The Breast Journal. 2016;22(2):224-231.
5. Aghajanzadeh M, *et al.* Granulomatous mastitis: presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. The Breast Journal. 2015;24(4):456-460.
6. Sripathi S, Ayachit A, Bala A, Kadavigere R, Kumar S. Idiopathic granulomatous mastitis: a diagnostic dilemma for the breast radiologist. Insights Imaging. 2016;7(4):523-529.
7. Lei X, Chen K, Zhu, L, Song E, Su F, Li S. Treatments for idiopathic granulomatous mastitis: systematic review and meta-analysis. Breastfeeding Medicine. 2017;12(7):415-421.
8. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. The Breast Journal. 2011;17(6):661-668.
9. Maione C, Palumbo Vincenzo D, Maffongelli A, Giuseppe D, Buscemi S, Spinelli G. Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature. Acta Biomed. 2019 [Acceso 25/01/2019];90(1):11-5. Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc6502167>

10. Fazzio RT, Shah SS, Sandhu NP, Glazebrook KN. Idiopathic granulomatous mastitis: imaging update and review. *Insights Imaging*. 2016;7(4):531-9.
11. Limaïem F, Korbi S, Tlili T, Haddad I, Lahmar A, Bouraoui S. Idiopathic granulomatous mastitis mimicking breast cancer: Report of two cases. *Pathologica*. 2012;104(3):105-8.
12. Chirappapha P, Thaweepradej P, Supsamutchai C, Biadul N, Lertsithichaia P. Idiopathic granulomatous mastitis: A retrospective cohort study between 44 patients with different treatment modalities. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018;36:162-7.
13. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: A heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg*. 2007;31(8):1677-81.
14. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, Alizai H, Mais DD, Kist KA, *et al*. Idiopathic Granulomatous mastitis: Manifestations at multimodality imaging and pitfalls. *Radiographics*. 2018;38(2):330-356.
15. Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: Imaging, diagnosis and treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(2):574-81.
16. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management. *Future Oncol*. 2016;12(11):1381-94.
17. Co M, Cheng VCC, Wei J, Wong SCY, Chan SMS, Shek T, *et al*. Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database. *Pathology*. 2018;50(7):742-7.
18. Davis J, Cocco D, Matz S, Hsu CH, Brown MJ, Lee J, *et al*. Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. *Surgery*. 2019;166(6):1176-80.
19. Postolova A, Troxell ML, Wapnir IL, Genovese MC. Methotrexate in the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. *J Rheumatol*. 2019 Jun;15. pii: jrheum.181205. doi: 10.3899/jrheum.181205.
20. Sheybani F, Sarvghad M, Naderi HR, Gharib M. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):801-7.
21. Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M. *Granulomatous mastitis: A therapeutic and diagnostic challenge*. *Breast Care (Basel)*. 2018;13(6):413-8.
22. Martinez-Ramos D, Simon-Monterde L, Suelves-Piqueres C, Queralt-Martin R, Granel-Villach L, Laguna-Sastre JM, *et al*. Idiopathic granulomatous mastitis: A

systematic review of 3060 patients. Breast J. 2019 [Acceso 25/01/2019];25(6):1245-1250.

Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tbj.13446>

23. Gudimani SC, Rohit KC, Mithun VV, Gowda CK, Deepa AB. Idiopathic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic challenges to general surgeon. Breast Dis. 2015;35(1):67-72.

24. Sheybani F, Naderi HR, Gharib M, Sarvghad M, Mirfeizi Z. Idiopathic granulomatous mastitis: Long-discussed but yet-to-be-known. Autoimmunity. 2016;49(4):236-9.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

Andrés Usma: Formó parte del equipo multidisciplinario que atendió a las pacientes. Contribución importante a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Valentina Prieto: Formó parte del equipo multidisciplinario que atendió a las pacientes. Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Darwin Zambrano: Formó parte del equipo multidisciplinario que atendió a las pacientes. Recopilación de información y datos de laboratorio. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Sergio Andrés Cifuentes: Formó parte del equipo multidisciplinario que atendió a las pacientes. Recopilación de información de imagenología. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Christian Marín Giraldo: Formó parte del equipo multidisciplinario que atendió a las pacientes. Se ocupó del análisis de anatomía patológica. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Lina María Saldarriaga Rivera: Formó parte del equipo multidisciplinario que atendió a los pacientes. Recopilación y confección de las referencias bibliográficas. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.