

SESIÓN CIENTÍFICA

Mastitis granulomatosa idiopática. Características clínicas, imagenológicas, patológicas y su correlación con la respuesta al tratamiento - Hospital Dr. Cosme Argerich

Gustavo Fernández¹, Ingrid Sehringer¹, Darío Mata², Eliana Blanco², Mariela Fernández³

RESUMEN

Introducción

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una patología inflamatoria benigna que se presenta típicamente como tumoración dolorosa. Recientemente, un subconjunto con patrón histológico neutrofílico quístico (MGNQ) fue asociado al corynebacterium.

Objetivo

Revisión bibliográfica y evaluación de nuestra casuística.

Material y método

Se seleccionaron 24 mujeres con MGI diagnosticada entre 2000-2019. Variables analizadas: demográficas, antecedentes, clínica, imágenes, cultivos, patología, tratamientos y evolución.

1 Médicos del Servicio de Cirugía General - Sección Patología Mamaria

2 Médicos del Servicio de Reumatología

3 Médica del Servicio de Anatomía Patológica

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich - Pi y Margall 750, CABA - Buenos Aires - Argentina.
Correo electrónico: fernandezgustavo871@gmail.com

Resultados

Edad media: 40.7 años. 50% tuvo ≥ 4 gestas y 91.6% lactó. Presentación clínica: Tumor abscedado palpable 58.33%, Palpable asintomático 25%, Palpable doloroso 12.5%.

Lesión no palpable 4.17%. Tamaño promedio de lesión: 3.5 cm. Imágenes BIRADS 4/5: 87.5%

Cultivo de corynebacterium 25%. Patología: Polimorfonucleares intraductales (PMNID) 62.5%, Vacuolas quísticas 50% (2 casos con bacilos). Tratamiento: Antibióticoterapia 79.1%, Inmunosupresión 79.1%, Drenaje de abscesos 45.8%. Tumorectomía 41.6%. Tiempo de resolución: 5.5 meses Tiempo libre de enfermedad: 33.6 meses.

Recurrencias: 31. %.

Conclusiones

Debe sospecharse en toda mujer joven con tumor mamario asociado a abscesos, fístulas y/o úlceras. El diagnóstico de MGNQ y PMNID tienen asociación estadísticamente significativa con recurrencia. Es esencial el abordaje multidisciplinario y el tratamiento multimodal.

Palabras Clave

Mastitis granulomatosa idiopática - Mastitis granulomatosa neutrofílica quística - Corynebacterium

ABSTRACT

Introduction

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a benign inflammatory disease that typically presents as a painful mass. Recently, a subset with cystic neutrophilic histological pattern (CNGM) was related to corynebacterium.

Objective

Bibliographic review and evaluation of our casuistry.

Material and method

During 2000-2019, 24 women diagnosed with IGM were selected. Variables analyzed: Demographic, background, clinical, images, cultures, pathology, treatment and evolution.

Results

Average age: 40.7 years. 50% had ≥ 4 gestations and 91.6% lactated. Clinical presentation: Palpable abscessed tumor 58.33%, Palpable asymptomatic 25%, Palpable painful 12.5%. Non palpable lesion 4.17%. Average lesion size: 3.5 cm. BIRADS images 4/5: 87.5% Corynebacterium culture 25%. Findings: Intraductal polymorphonuclear cells (IDPMNC) (62.5%), Cystic vacuoles (50%) (With bacilli in 2 cases). Treatment: Antibiotic therapy 79.1%, Immunosuppression 79.1%, Drainage of abscesses 45.8%. Lumpectomy 41.6%. Resolution time: 5.5 months Disease-free time: 33.6 months. Recurrences: 31.8%.

Conclusions

It should be suspected in any young woman with a breast tumor associated with abscesses, fistulas and / or ulcers. The diagnosis of CNGM and IDPMNC has statistically significant association with recurrence. A multidisciplinary approach and multimodal treatment is essential.

Key words

Idiopathic Granulomatous Mastitis - Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis - Corynebacterium.

INTRODUCCIÓN

La MGI es una rara patología crónica benigna caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos confinados a los lóbulos mamarios en ausencia de una etiología. Kessler y Wolloch la describieron en 1972 como una lesión que simulaba un carcinoma y la clasificaron dentro de las mastopatías inflamatorias.¹

Tiene alta incidencia en países en desarrollo de Asia y de la región mediterránea. En un review del 2019 con 3060 casos, la mayoría provenían de Turquía, Irán, Egipto y Marruecos.²⁻³

La teoría autoinmune sería la causa más aceptada, inducida por proteínas de la leche extravasadas de los ductos secundariamente a micro traumas y a la estasis durante la lactancia, lo cual generaría una reacción a cuerpo extraño. También han sido relacionados desbalances hormonales, uso de anticonceptivos, hábito de fumar, deficiencia de alfa 1 antitripsina y agentes microbiológicos.^{4,5}

Aunque ningún microorganismo ha sido aislado en forma constante, la respuesta autoinmune estaría modulada por un bacilo Gram positivo que forma parte de la flora normal de la piel: el *Corynebacterium*.⁶ En el 2003 Taylor reportó distintas especies de *Corynebacterium* vinculadas fuertemente a la etiología de la mastitis granulomatosa (MG)⁷ y en 2011 Renshaw describió vacuolas quísticas tapizadas por neutrófilos asociadas al bacilo, acuñando el término Mastitis Granulomatosa Neutrófila Quística (MGNQ) para este subtipo de MG.⁸

Se presenta en mujeres de 30-45 años, con antecedentes de varios embarazos y lactancia, como una tumoración unilateral firme, mal definida y de rápido crecimiento, siendo más frecuente en el cuadrante superior externo.⁹ Solamente 3 casos fueron descritos en hombres.¹⁰ El tamaño de la masa oscila entre 1 a 8 cm, habitualmente es dolorosa y presenta eritema de la piel, a veces piel de naranja y en ocasiones retracción del pezón. Generalmente se complica con la formación de abscesos, fístulas y úlceras.³ Un 30 % presentan adenopatías.⁹

No existen signos mamográficos patognomónicos. La mayoría tienen mamas densas y es difícil detectar anomalías. Típicamente se observan asimetrías focales, distorsiones y nódulos irregulares. La ecografía aporta más claridad, pueden verse lesiones tumorales hipoeoicas y heterogéneas en más del 80% de los casos, con prolongaciones tubulares similares a dedos en más del 50% y también

alteraciones de la ecoestructura, engrosamiento cutáneo y adenopatías.¹¹ La RMN no tiene un rol ya que carece de especificidad para diferenciar malignidad de este proceso inflamatorio.¹¹⁻¹³

La clínica y las imágenes pueden llevar a interpretar el cuadro como una mastitis aguda o un cáncer de mama. La biopsia eco guiada con aguja gruesa es el procedimiento diagnóstico de elección. La punción con aguja fina es útil para aspirar colecciones y obtener material para cultivo. Son tumoraciones de consistencia aumentada, blanco grisáceas, con sectores reblandecidos, bordes irregulares y poco definidos, con granulomas no caseificantes constituidos por histiocitos epitelioides con células gigantes multinucleadas tipo Langhans a nivel lobular e intersticial con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos y leucocitos polimorfonucleares (PMN). Los granulomas pueden obliterar la unidad funcional ducto-lobulillar, incorporando conductos a la lesión que pueden dilatarse y presentar inflamación peri e intraductal. Frecuentemente coexiste exocitosis neutrofilica a nivel del epitelio ductal con progresión hacia la luz del conducto, microabscesos, necrosis grasa y fibrosis. Es característica la ausencia de microorganismos en las tinciones de Ziehl Neelsen y PAS. En los casos relacionados con infección por *Corynebacterium* se observan micro vacuolas rodeadas de PMN y dentro de ellas pueden observarse bacilos.^{5,6,9,13}

Al no existir consensos ni guías terapéuticas, el abordaje multidisciplinario sería lo más adecuado para individualizar el tratamiento. Este puede ser conservador, farmacológico y quirúrgico. Algunos recomiendan en lesiones unifocales oligo sintomáticas el manejo conservador.^{5,6} La mayoría se presentan con una tumoración eritematosa y reciben antibióticos con diagnóstico de mastitis aguda. Si el *Corynebacterium* u otro germen son aislados debe realizarse tratamiento antibiótico dirigido. Los abscesos pueden ser aspirados o drenados y las fístulas y úlceras tratadas con curaciones.¹³

La tumorectomía puede ser curativa en casos de enfermedad localizada, aunque frecuentemente está afectado un cuadrante de la mama o más, lo cual torna difícil una resección sin secuelas. La cirugía era el único tratamiento hasta 1980 cuando De Hertogh propuso la utilización de corticoides.¹⁴ Administrados solos o junto al metotrexate (MTX) han demostrado resultados diversos, con efectos adversos debido a la administración prolongada y algunos han reportado éxito terapéutico con 8 semanas de tratamiento con una dosis de 40 mg/día de prednisona con disminución gradual hasta completar el ciclo. En caso de resistencia al tratamiento, que no respondan a un segun-

do ciclo o si los pacientes presentan intolerancia y/o efectos adversos se utiliza el MTX 10-15 mg semanales y se han utilizado azatioprina y combinaciones de esteroides con bromocriptina y tamoxifeno. La recurrencia al reducir la dosis o cesar la medicación es hasta del 50%.^{9,11,13}

Algunos recomiendan inmunosupresión seguido de cirugía cuando la lesión haya disminuido de tamaño. En estos casos a pesar de la resección completa la tasa de recurrencia es mayor del 13% y cuando las lesiones no complicadas se resecan inicialmente la tasa es del 6.6%. Las complicaciones más frecuentes son los abscesos, fístulas y úlceras mamarias, junto al alto porcentaje de recurrencia, lo cual produce secuelas estéticas y psicológicas.^{3,9,13}

La revisión bibliográfica muestra pocos trabajos prospectivos, la mayoría con menos de 20 pacientes. El objetivo de este trabajo es aportar nuestra experiencia, evaluando los parámetros clínicos, las características de las imágenes y los patrones anatomopatológicos de la MGI y su correlación con la respuesta al tratamiento, tratando de clasificar su severidad e identificar factores que puedan predecir la evolución de la enfermedad y determinar pautas para asistir las decisiones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODO

El trabajo tiene un diseño retrospectivo, descriptivo y observacional. Utilizando la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de agudos Dr. Cosme Argerich se identificaron 33 pacientes con diagnóstico de MGI en el período enero 2000 a diciembre 2019. Se revisaron los archivos de consultorios de patología mamaria y reumatología seleccionándose 24 pacientes (n: 24) que contaban con registro de historia clínica excluyéndose los 9 casos restantes.

De las historias clínicas seleccionadas se relevaron los siguientes datos: sexo, edad, nacionalidad, motivo de consulta, tiempo transcurrido desde última lactancia o parto y la aparición de la MGI, antecedentes mamarios y gineco-obstétricos, índice de masa corporal, tabaquismo, comorbilidades, signos y síntomas mamarios, hallazgos mamográficos y ecográficos categorizados según el sistema BI-RADS y resultados de cultivos.

Se revisaron las muestras de biopsias o piezas de tumorectomías mamarias con diagnóstico de MGI. El material fue reexaminado tratando de categorizar la severidad y la extensión del infiltrado inflamatorio a 10X, clasificándolo en leve, moderado y severo según la densidad de células inflamatorias (menor a 25%, del 25-50% y mayor al 50% respectivamente), observando su distribución lobulillar vs estromal, la presencia o ausencia de necrosis, microabscesos, vacuolas rodeadas de neutrófilos y tinción con técnica de GIEMSA en estos casos para la búsqueda de corynebacterium y la presencia de leucocitos PMNID como signos predictores de recurrencia. En todos los casos se evaluó la tinción con técnicas de PAS y Ziehl Neelsen para descartar infecciones.

Se analizaron los tratamientos realizados, sus evoluciones, complicaciones y secuelas, el tiempo libre de enfermedad y las recurrencias. La curación fue definida como la desaparición de enfermedad en la mama y la recurrencia como la manifestación de enfermedad luego de 3 meses de curación o finalización del tratamiento instaurado.

Tabla 1. Antecedentes gineco-obstétricos (n: 24).

Menarca	12,9 años (9-18)
Menopausia	4 (16,6%)
Gestas	22 pacientes (91,6%) G: 3.2 (1-7) G1: 3 G2: 5 G3: 4 G4: 3 G5: 3 G6: 1 G7: 3 45% G: 4 o +
Lactancia	22 (91,6%)
Duración lactancia	18,4 meses (12-41)
Latencia entre lactancia aparición MGI	77,7 meses (6-336)
Lactancia en últimos 5 años previo a MGI	12 (50%)
Mastitis aguda de la lactancia	3 (12,5%)
Anticonceptivos	5 (20,8%)
Traumatismo mamario	0
Antecedentes quirúrgicos mamarios	0
Antecedentes familiares de ca. de mama	4 (16,6%)

Las variables en estudio fueron cargadas en una base de datos y se utilizó el programa estadístico Primer of biostatistics versión 4.02. Las diferencias en la distribución de las variables fueron analizadas empleando el test exacto de Fisher. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Datos demográficos, antecedentes y factores de riesgo

Los 24 pacientes fueron todos de sexo femenino, con una edad promedio de 40.7 (19-66) años; 17 eran de nacionalidad Argentina (70.8%), 4 de Paraguay (16.7%), 2 de Perú (8.3%) y 1 de Bolivia (4.2%).

Los antecedentes gineco-obstétricos se observan en la tabla 1. Las comorbilidades presentes fueron: 7 pacientes tenían sobrepeso y obesidad I al momento del

diagnóstico (29.1%), 1 paciente era diabética tipo I (4.1%), dos tipo II (8.3%) y 3 eran fumadoras (12.5%).

Ninguno tenía antecedentes de enfermedad granulomatosa previa y 1 paciente (4.1%) tenía diagnóstico de patología autoinmune (Eritema nodoso).

- Signos y síntomas

23 pacientes presentaron patología unilateral (95.83%) y una paciente bilateral (4.17%). La distribución de la lesión fue en el CSE en 15 casos (62.5 %), CSI 6 (25%) retro areolar 2 (8.3 %) y CII 1(4.1 %). El motivo de consulta fue tumor palpable en 23 (95.83 %) ocasiones y 1 paciente (4.17 %) fue un hallazgo imagenológico BIRADS 3 que cambio a 4 en el primer control. (Tabla 2)

Tabla 2. Presentación clínica (n: 24)

Tumor palpable	23 pacientes (95,83%)	6 asintomáticos (25%) Fig. 1A/B/E
		3 con dolor e inflamación (12,5%) Fig. 2A
		14 con presentación absceso símil (piel con eritema, fístula y/o úlcera) (58,33%) Fig. 2B-3-4 A/B/C
Tumor no palpable	1 paciente (4.17%)	Nódulo birads 3 en control a los 6 meses → birads 4
Adenopatía	5 pacientes (20,8%)	2 dolor e inflamación (8,3%) 3 absceso símil (12,5%)
Retracción pezón	6 pacientes	(25%)
Derrame por pezón	-	

El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la consulta con el especialista en mastología fue de 2.6 meses (1-12 meses) y la primera consulta del paciente fue realizada en el consultorio externo de ginecología en 16 casos (66.66%), consultorio de mastología en 6 (25%), guardia de ginecología 1 (4.17%) y consultorio de clínica médica 1 (4.17%).

Figura 1 A/B. Tumor palpable sin dolor ni signos de inflamación cutánea que ocupa los cuadrantes superiores de mama derecha.

Figura 1E. Paciente a los 5 meses de tratamiento con notable reducción de tamaño tumoral.

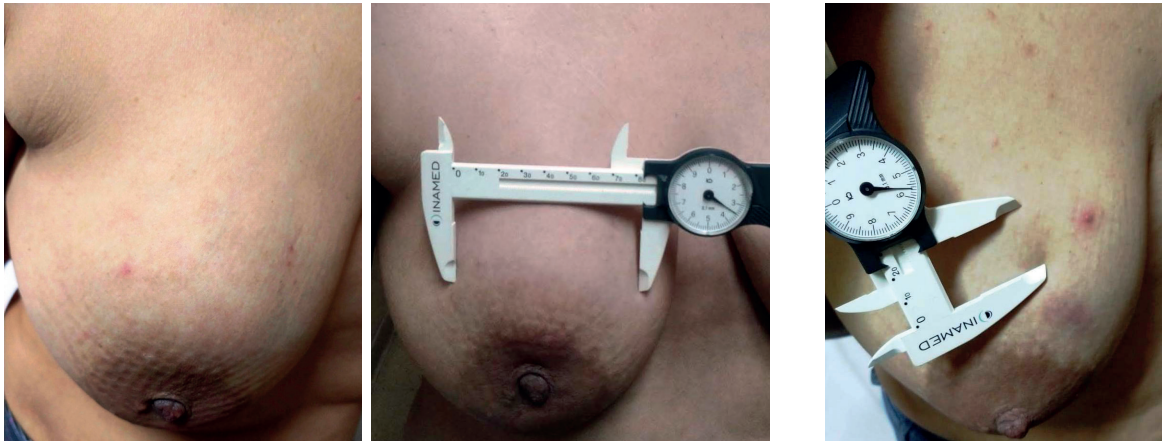


Figura 2 A/B. Presentación clínica inicial con tumor palpable e inflamación de la piel y evolución con fistulización y ulceración al mes sin tratamiento.



Figura 3. Presentación clínica inicial con tumoración palpable y fistula y luego de 4 meses de tratamiento con corticoides y MTX con secuela cutánea cicatrizal.

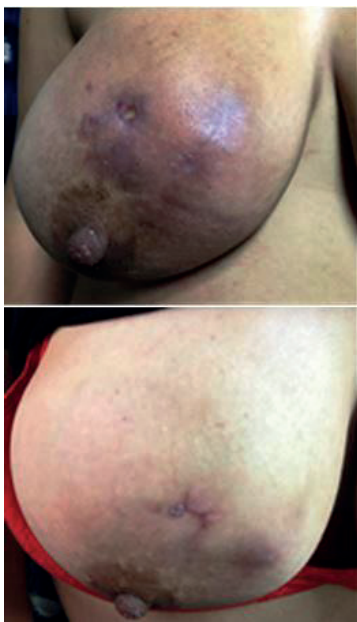


Figura 4. A/B Presentación inicial con tumor palpable CSI mama derecha. C- Al mes con aumento de tamaño y fistulización. D- A los 4 meses del tratamiento médico.

Tabla 3. Hallazgos mamográficos (n: 22).

Mamografías	Pacientes	Características
Birads 5	4 (18,18%)	3 asimetrías 1 distorsión
Birads 4	2 (9,1%)	Asimetrías
Birads 0	16 (72,72%)	11 asimetrías focales
		1 mamas extremadamente densas
		2 nódulos

- Imágenes

Se realizaron mamografías en 22 pacientes (91.6%) y ecografías en 24 (100%). Los hallazgos se describen en las tablas 3, 4 y 5. La densidad aumentada y las asimetrías fueron los hallazgos más frecuentes en la mamografía (77%). No se observaron microcalcificaciones. (Fig 1C 4EFK 5B)

Tabla 4. Hallazgos ecográficos (n: 24).

Ecografía	Pacientes	Características
Birads 5	5 (20,84%)	4 nódulos hipoecoicos No circunscritos, doppler + (1 con lesión finger like)
		1 área heterogénea doppler ++ lesión finger like + adenopatía
Birads 4	16 (66,66%)	7 nódulos heterogéneos doppler + (2 con lesión finger like)
		5 áreas heterogéneas doppler + con compromiso cutáneo y lesión finger like
		3 áreas heterogéneas, doppler ++ lesión finger like
		1 área heterogénea + lesión finger like + adenopatía
Birads 3	3 (12,5%)	2 abscesos (1 con lesión finger like)
		1 nódulo (símil fibroadenoma)

Tabla 5. Correlación mamografía –ecografía (n: 22)

	Mamografía	Ecografía	Pacientes
Birads	5	5	3 (13,6%)
	5	4	1(4,56%)
	4	5	1(4,56%)
	4	4	1(4,56%)
	0	5	1(4,56%)
	0	4	14 (63,6%)
	0	3	1(4,56%)

El 45.8% de las ecografías mostraron una imagen nodular, hipoecoica, no circunscrita y el 41.6% un área de ecoestructura heterogénea de bordes mal definidos. Se observó una imagen nodular, ovoidea, hipoecoica, símil fibroadenoma en un caso (4.17%) y abscesos en 2 (8.34%). En 14 pacientes (58.8%) se observaron extensiones tubulares hipoecoicas símil dedos (finger like), las cuales se extienden desde la lesión en dirección a la piel y en 15 (62.5%) lesiones que se extendían hacia la piel tunelizándose, fluctuando a la compresión del transductor, compatibles con colecciones con debris. El doppler demostró aumento de vascularización de los nódulos y las áreas heterogéneas en 20 pacientes (83.3%). El aumento del espesor cutáneo fue visto en 14 pacientes (58.8%) y adenopatías en 2 pacientes (8.34%). El tamaño promedio de las lesiones fue de 3.5 (1-8) cm. (Fig 1DF 4GHIL 5CE 6ABC 7ABC) En todas las pacientes se realizó radiografía de tórax para descartar tuberculosis y sarcoidosis.

Figura 1C. Mamografía CC y MLO + focalización de asimetría en mama derecha.



Figura 4 E/F. Mamografía CC y MLO al inicio con aumento de densidad y asimetría en mama derecha.

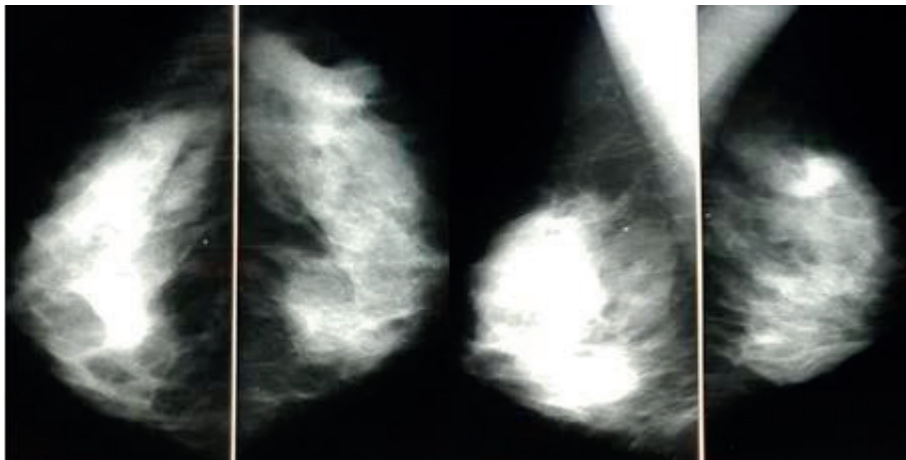


Figura 4K. Mamografía CC y MLO muestra buena respuesta al tratamiento en mama derecha y asimetría focal en CII de mama izquierda.

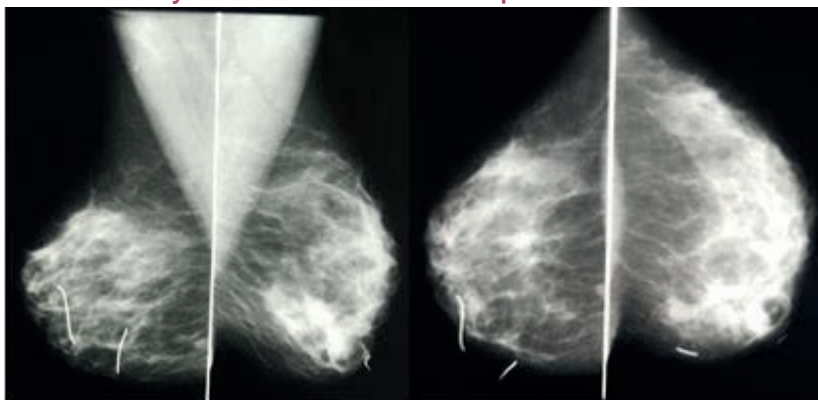


Figura 5B. Mamografía con tumoración de borde microlobulado.

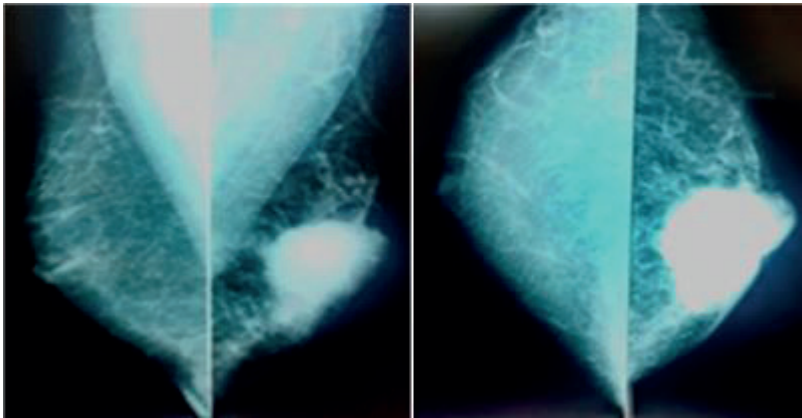


Figura 1D. Ecografía inicial con lesión nodular hipoecoica, heterogénea, no circunscrita, con extensión tubular hacia la piel, doppler+.

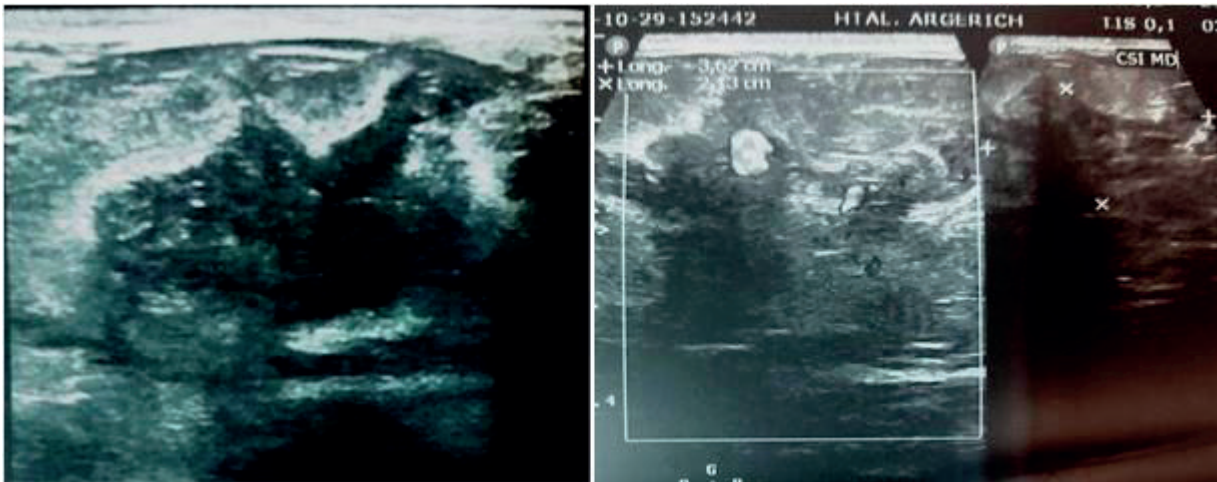


Figura 1F. Ecografía realizada a los 5 meses de tratamiento con corticoide con notable reducción del tamaño nodular.

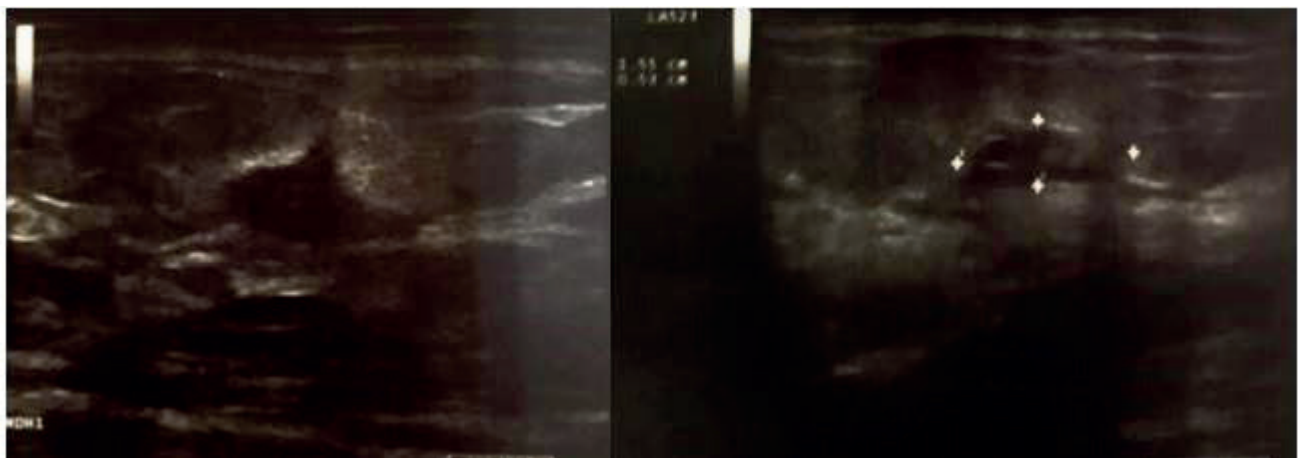


Figura 4G/H/I. Ecografía con imagen nodular, heterogénea, bordes no circunscritos, doppler +, colección y prolongaciones hacia la piel presentes.

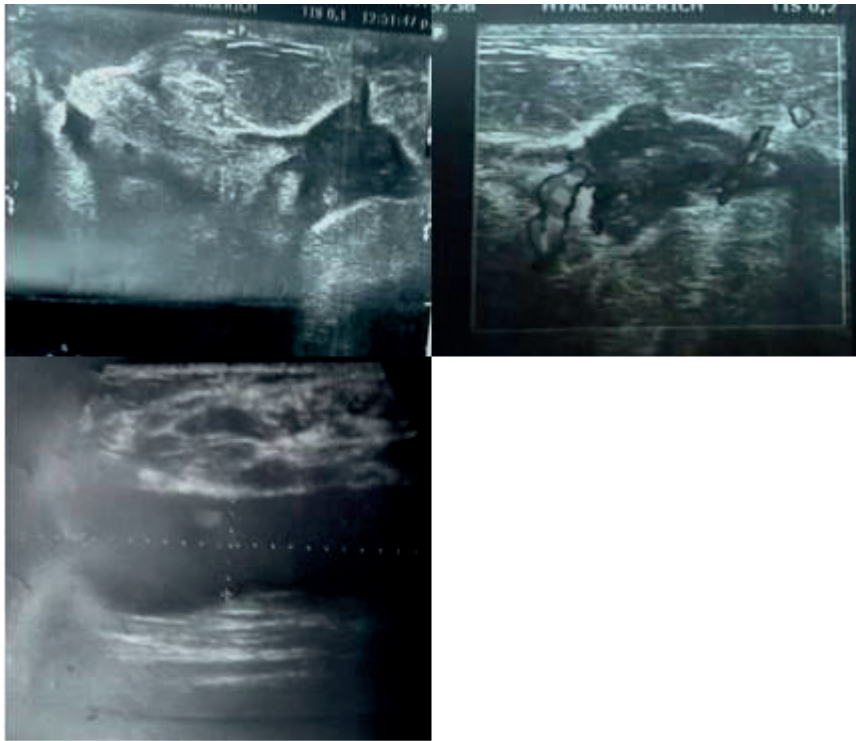


Figura 4L A/B/C. Ecografía con nódulo, hipocóico, no circunscrito y con prolongaciones hacia piel presentes en CII de mama izquierda.

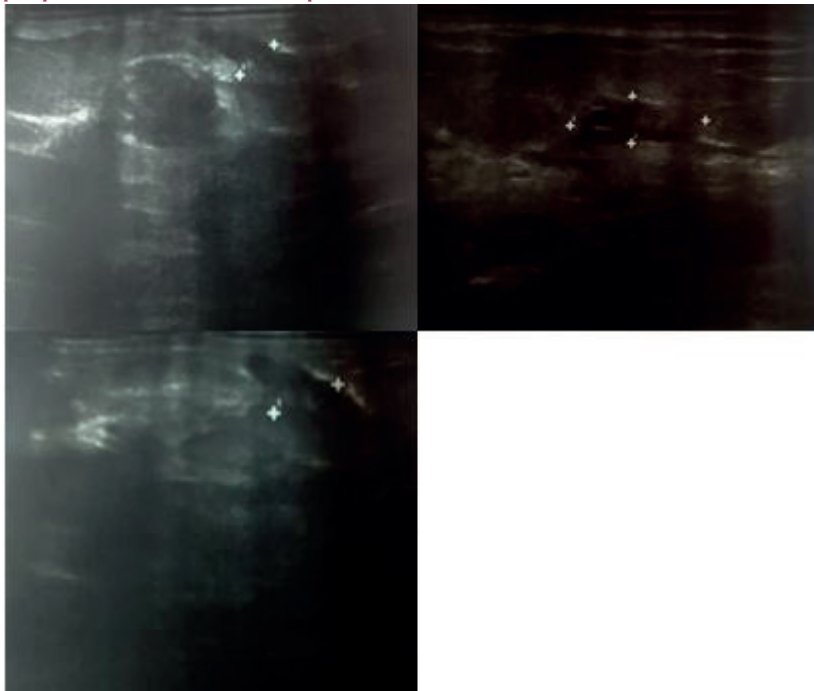


Figura 5 C Ecografía donde se observa trayecto hacia la piel - D Ecografía con imagen nodular, ecogénica, de bordes no circunscritos

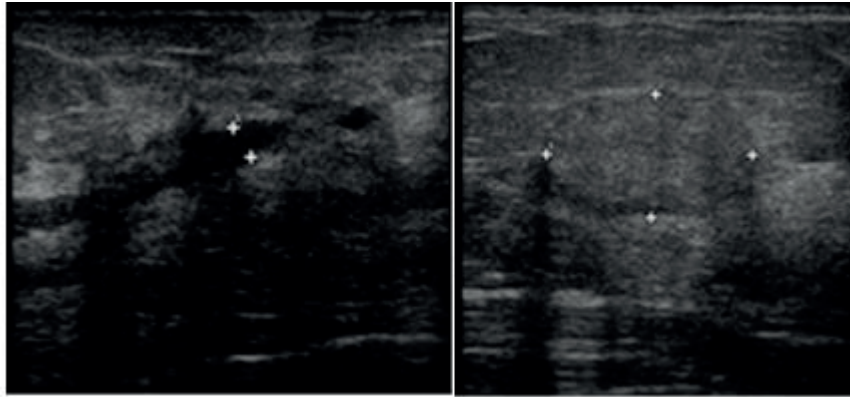


Figura 5 E Ecografía con prolongación hacia piel finger like (Flecha) - F Ecografía con engrosamiento cutáneo (Flecha).

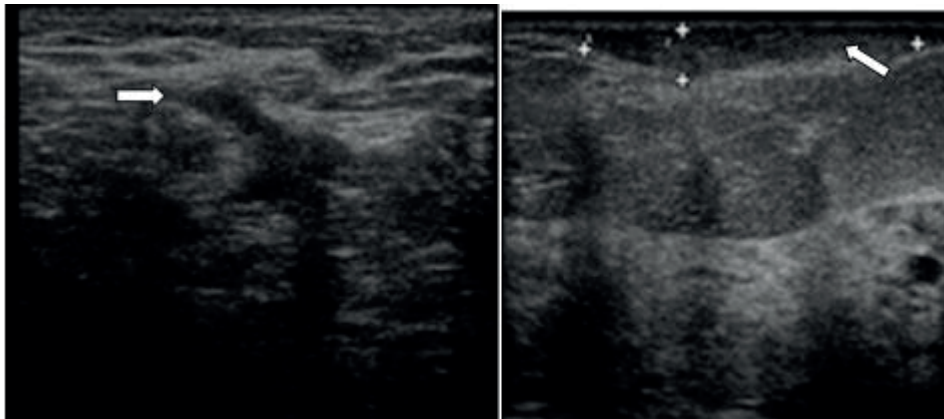


Figura 6 A. Ecografía mamaria donde se observa area heterogenea de bordes poco definidos con tunelizacion subcutanea hacia la H 12- 1 (Flecha) 6B.

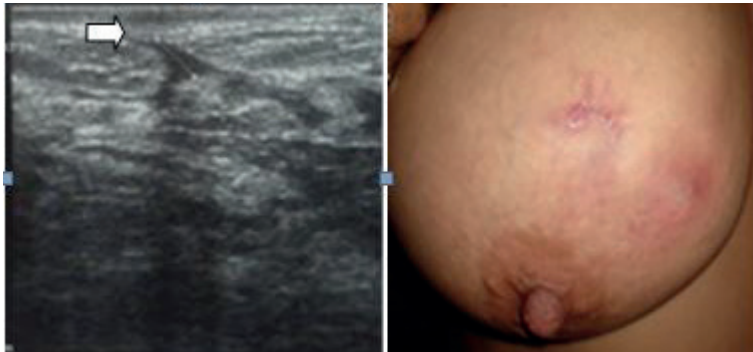


Figura 6 B. C Figura 6 B Correlacion clinica donde se observan lesiones cutaneas en H 12 - 1 y en H 2 a punto de fistulizar Figura 6 C Flecha



Figura 7 A/B. Ecografía con típicas formaciones tubulares símil dedos (finger like) (flechas) que emergen de nódulos heterogéneos o áreas hipoeoicas (Fig. 7C: estrella) y se dirigen en dirección a la piel.

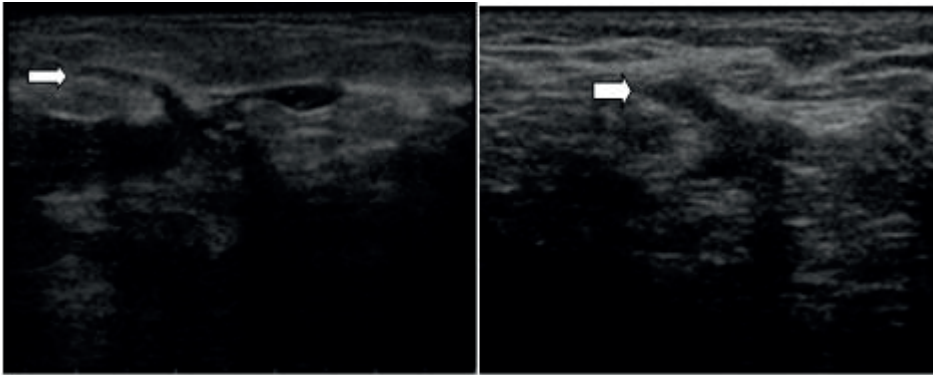
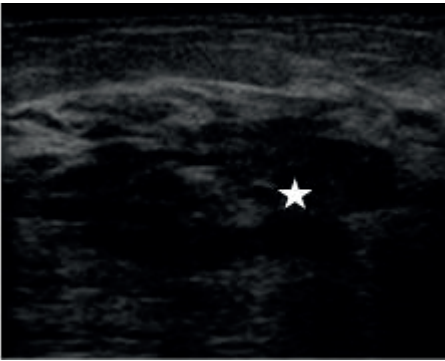


Figura 7 C.



- Cultivos

Se realizó cultivo de material obtenido por punción de abscesos o directamente de tejido obtenido de biopsias en 19 pacientes (79.1%). 8 pacientes (33.3%) presentaron cultivos positivos para 10 gérmenes (Tabla 6).

TABLA 6. Resultados de cultivos (n: 19).

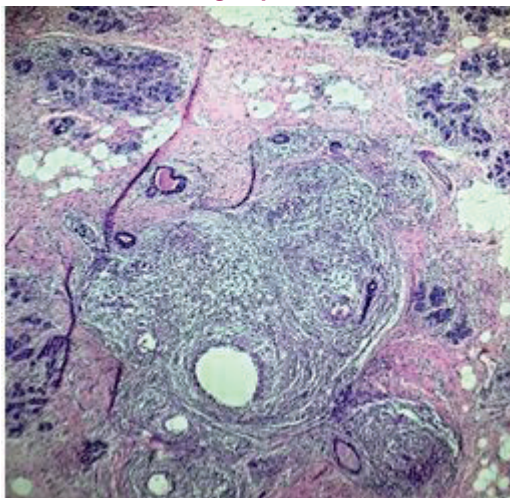
Gérmenes aislados		Pacientes
Corynebacterium	Amycolatum	3 (12,5%)
	SPP	2 (8,3%)
	Minutissimum	1 (4,1%)
Estafilococo coagulasa negativo		3 (12,5%) (1 caso junto con corynebacterium spp)
Escherichia coli		1 (4,1%) (Junto a Estafilococo CN)
Proteus		1 (4,1%) (Junto a corynebacterium spp)

23 pacientes presentaron PPD negativa y un caso fue positivo (con cultivos y tinciones para tuberculosis negativas, interpretado como falso positivo)

Tabla 7. Hallazgos anatomopatológicos (n: 24).

Pas y Ziehl Neelsen Negativo	24 pacientes (100%)	
Predominio de lesión	Lobulillar	6 (25%)
	Intersticial	12 (50%)
	Mixto	6 (25%)
Infiltrado inflamatorio	Leve	7 (29,1%)
	Moderado	9 (37,6%)
	Severo	8 (33,3%)
Microabscesos	20 (83,3%)	
Necrosis	4 (16,6%)	
Vacuolas	12 (50%) Fig.8 - 9A/B	
Corynebacterium dentro de la vacuola (Técnica de Giemsa)	2 (8,3%) (1 con cultivo + y otro -) Fig.10A/B/C	
PMN Intraductuales	15 (62,5%) Fig.9C	

Figura 8: A bajo aumento (4x) con coloración H&E que demuestra inflamación granulomatosa con presencia de microvacuolas en región perilobulillar.



- Anatomía patológica

Se evaluaron 14 biopsias obtenidas con aguja gruesa (58.4%), 5 incisionales (20.8%) y 5 excisionales (20.8%). Los hallazgos figuran en la tabla 7 y se observan en figuras 8, 9 y 10.

Cinco pacientes (20.8%) fueron tratadas únicamente con tumorectomía, no presentaron recurrencias ni complicaciones con un tiempo libre de enfermedad de 44.4 meses (2-100) y un total de 19 pacientes (79.2%) recibieron tratamiento antibiótico inicial con cefalexina, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina sulbactam o eritromicina por un período de 2 semanas, asumiéndose el cuadro como una mastitis aguda. Ante un cultivo positivo con antibiograma se realizó rotación de acuerdo a sensibilidad y al ser negativo sin mejoría clínica se hizo rotación empírica a un segundo curso de antibióticos (ciprofloxacina - clindamicina). Al confirmarse el diagnóstico

histológico de MGI los pacientes fueron evaluados por mastólogos y reumatólogos para planificar el tratamiento. Todos los pacientes recibieron previamente a la inmunosupresión vacunación anti neumococo, antigripal y anti hepatitis B y durante el tratamiento omeprazol, calcio y vitamina D para evitar infecciones, prevenir la gastritis y la osteopenia. Los 19 pacientes fueron tratados con inmunosupresión y/o cirugía, distribuidos de la siguiente manera: (Tabla 8)

Figura 9 A. Imagen a mediano aumento (10x) con coloración H&E que demuestra inflamación granulomatosa con presencia de múltiples microvacuolas (Flechas). Las mismas se hallan rodeadas por leucocitos polimorfonucleares.

Fig 9B. A gran aumento (40x) con coloración H&E se observa la presencia de microvacuola rodeada de leucocitos polimorfonucleares (Flecha).

Figura 9C. A gran aumento (40X) con coloración H&E se observa la presencia de ductos con leucocitos PMN en su luz (Flecha).

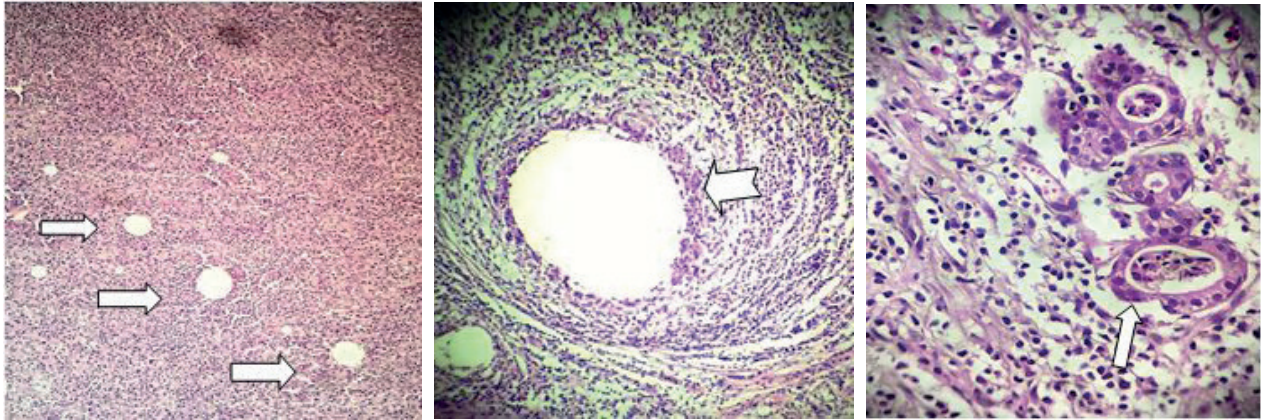


Figura 10 A. Imagen a gran aumento (40X) con coloración de Giemsa que permite observar microvacuola rodeada por leucocitos PMN que presenta en su interior bacilos agrupados (Corynebacterium).

Figura 10 B. Ídem anterior a mayor aumento.

Figura 10 C. A gran aumento (100X) con aceite de inversión y coloración de Giemsa se observa microvacuola rodeada por leucocitos PMN que presenta en su interior bacilos agrupados (Corynebacterium).

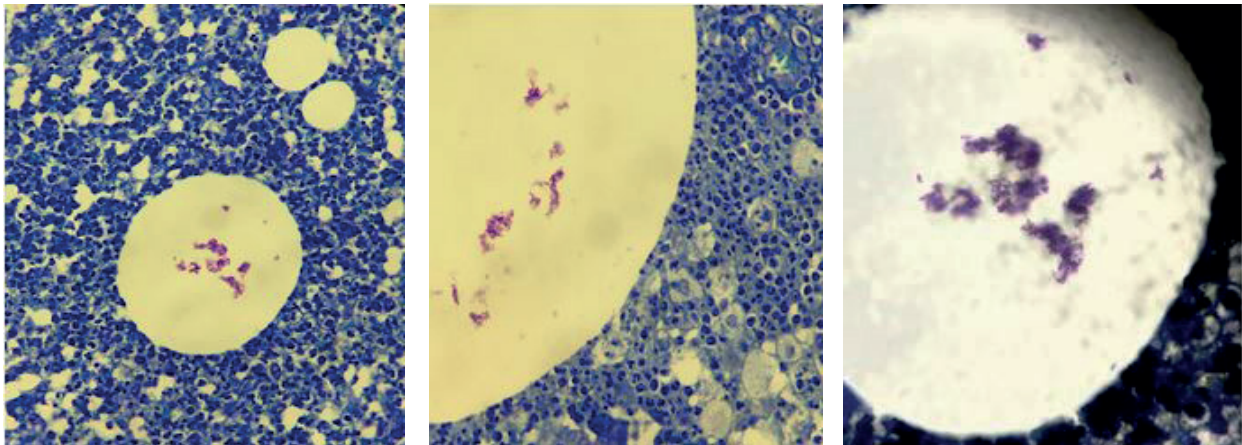


Tabla 8. Tratamientos realizados (n: 24).

Pacientes	5	18	1
Antibióticos	-	18	1
Corticoides	-	8	1
Corticoides + MTX	-	9	-
Azatioprina	-	-	1
MTX	-	1	1
Drenaje Absceso	-	11	-
Tumorectomía	5	4	1
Recurrencia	-	6	1

- 8 recibieron meprednisona 20 mgr/día (2 de estos pacientes no concurren más a consulta ni pudieron ser contactadas)

- 9 fueron tratadas con meprednisona 20 mgr/día + MTX 15 mgr/semana + ácido fólico 5 mgr/sem

- 1 con MTX 15 mgr/sem + ácido fólico 5 mgr/sem

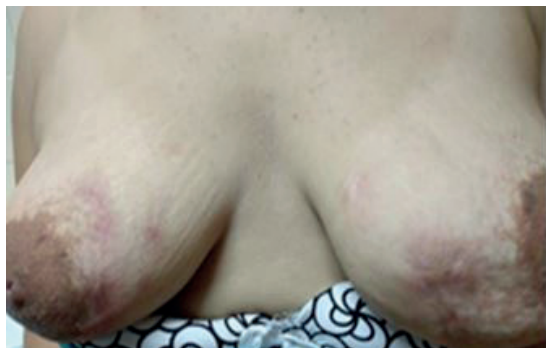
- 1 con azatioprina 50 mgr/día, corticoides y MTX

- 11 requirieron drenaje de absceso y 5 recibieron tratamiento quirúrgico (tumorectomía) post tratamiento médico.

Figura 5A. Recidiva post tratamiento médico y tumorectomía. Tumor palpable con compromiso cutáneo a nivel supra cicatrizal en mama izquierda.



Figura 4J. A los 7 meses curación de mama derecha y recaída en CII de mama izquierda.



El tiempo promedio de tratamiento con corticoides fue de 4.6 meses (1-12), corticoide más MTX fue de 2 meses (1-7), y en 2 pacientes que recibieron tratamiento con MTX o azatioprina, fue de 12 meses en cada caso. 10 pacientes continúan en tratamiento de mantenimiento con MTX con un tiempo promedio de 5.8 meses (2-12). El tiempo de resolución favorable con el tratamiento médico fue en promedio de 5.5 meses (2-12) y el tiempo libre de enfermedad fue de 30.4 meses (1-120).

10 pacientes tuvieron buena respuesta al tratamiento inmunosupresor (Fig. 3) y 7 pacientes presentaron recurrencias, 4 ocurrieron con posterioridad al tratamiento inmunosupresor (Fig. 4) y 3 luego del tratamiento inmunosupresor más cirugía. (Fig. 5) El tiempo medio de presentación de las recurrencias fue de 7.7 meses (3-15). De las 7 pacientes con recurrencias, 4 respondieron favorablemente al tratamiento, 2 tratadas con meprednisona y dos sometidas a tumorectomía con un tiempo libre de enfermedad promedio de 25.5 meses (4-51). Las otras 3 evolucionaron favorablemente con meprednisona y MTX, continuando con mantenimiento con MTX semanal con un tiempo libre de enfermedad de 8.6 meses (6-12). Los efectos adversos del tratamiento fueron leucopenia en 2 casos, anemia en 1, aumento de peso en 2 y osteopenia en 1 mujer postmenopáusica, lo que obligó a suspender el tratamiento en las primeras 3 pacientes y hacer switch a MTX en las 3 restantes. Las secuelas estéticas a nivel mamario fueron en el 50% cicatrices cutáneas en si-

tio de fistulización y ulceración, retracciones de la piel en 3 pacientes, induración cicatrizal en una y retracción del pezón en 2 casos. Se compararon las variables entre las pacientes que presentaron recurrencias y las que no lo hicieron y se correlacionaron variables clínicas, imagenológicas, bacteriológicas y patológicas con las recurrencias (Tablas 9 y 10).

Tabla 9. Características de pacientes con y sin recurrencias (n: 24) (PMNID: Polimorfocelulares intraductales).

Variables a correlacionar		Valor de p (test exacto de Fisher)	Asociación estadística
Tumor palpable	Recurrencia	p=0.99	No hay asociación
Tumor palpable con lesiones de piel	Recurrencia	p=0.0827846	Poca evidencia de asociación
Imágenes	Recurrencia	p=0.5396	Poca evidencia de asociación
Cultivos corynebacterium	Recurrencia	p=0.06719	Poca evidencia de asociación
Cultivo corynebacterium	Vacuolas	p=0.99	No hay asociación
Cultivo corynebacterium	PMNID	p=0.64	No hay asociación
Vacuolas	PMNID	p=0.004832	Asociación significativa
Vacuolas	Recurrencia	p=0.02719	Asociación significativa
PMNID	Recurrencia	p=0.007489	Asociación significativa

Tabla 10. Análisis estadístico de variables asociadas a recurrencias (n: 24).

Variables	Pacientes con recurrencia (n=7)	Pacientes sin recurrencia (n=15)	Pacientes perdidas (n=2)
Tumor no palpable	0	1 (6,6%)	0
Tumor palpable imágenes birads 4/5	7 (100%)	14 (93,4%)	2
Tumor palpable con inflamación, fístula o úlcera	6 (85,7%)	10 (66,6%)	2
Enfermedad autoinmune	1 (14,2%)	-	-
Cultivo corynebacterium	3 (42,5%)	1 (6,6%)	2
Vacuolas	6 (85,7%)	6 (40%)	1
PMNID	7 (100%)	8 (53,3%)	1
Corynebacterium en luz vacuola	1 (14,2%)	1 (6,6%)	-
Vacuolas + PMNID + cultivo negativo Corynebacterium	4 (57,1%)	4 (26,6%)	
Vacuolas + PMNID + cultivo Corynebacterium	2 (28,5%)	-	1
PMNID + cultivo + Corynebacterium	1 (14,2%)	-	

DISCUSIÓN

A poco de cumplirse 50 años de la descripción de la MGI, su etiología continúa sin esclarecerse a pesar de que la incidencia ha aumentado en los últimos años.¹⁵ Aunque es una patología benigna puede deformar e incluso llevar a la pérdida de la mama provocando un gran impacto en la salud de las pacientes, por lo que se la ha denominado “el cáncer de mama benigno”.³

Muchos postulan la teoría del daño epitelial ductal con posterior inflamación del tejido conectivo, migración de macrófagos y linfocitos y desarrollo de la respuesta inflamatoria granulomatosa, de la cual no se ha dilucidado el factor desencadenante. En las últimas publicaciones, la infección con *corynebacterium* ha sido la causa más propuesta junto a la autoinmune. Existiría una falta de reportes del bacilo debido a que se lo interpretaba como contaminante e incluso no se asociaba con la enfermedad hasta el trabajo de Taylor del 2003.^{7,17}

Las características de la MGI son inespecíficas y puede confundirse con el cáncer mamario u otras patologías inflamatorias. Ante una tumoración mamaria dolorosa en una mujer joven con antecedentes de múltiples gestas y lactancia reciente debería ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial.

En línea con otros autores, el 72% de nuestras pacientes eran mujeres jóvenes con una tumoración palpable, unilateral, dolorosa, que ocupaba casi la totalidad de un cuadrante, con inflamación cutánea y abscesos, fístulas y úlceras, de 2.6 meses de evolución y la mitad eran multíparas con antecedente de lactancia prolongada en los 5 años previos a su aparición.^{9,13,15,16}

El 87.5% de nuestras pacientes presentaron hallazgos imagenológicos BIRADS 4 y 5 y solamente 3 fueron BIRADS 3. Los hallazgos mamográficos variaron desde masas irregulares o asimetrías a masas definidas. En la ecografía se observaron tumores hipoeoicos heterogéneos no circunscritos con estructuras tubulares hipoeoicas que se extienden en dirección a la piel. La ecografía permitió punzar y obtener material para cultivo, drenar abscesos, realizar la biopsia con aguja gruesa y monitorear la evolución.⁹

La flora de la mama coincide con la cutánea debido al pasaje de microorganismos a través de estructuras ductales. El estafilococo coagulasa negativo, el propionibacterium y el *corynebacterium* spp. forman parte de ella y es difícil diferenciar entre una infección, colonización y contaminación.^{6,18} Algunas especies de *corynebacterium*

están asociadas a infección mamaria, como las no lipofílicas *Corynebacterium striatum*, *C. minutissimum*, *C. amycolatum* y la lipofílica *C. kroppenstedtii*. De hecho son causa frecuente de mastitis en ganado donde es la bacteria más comúnmente aislada. Funke reporto que la presencia de bacilos Gram positivos o de *Corynebacterium* en muestras de tejido que debería ser normalmente estéril indica que son la causa potencial de infección.^{19,20}

En algunos casos de MGI, la presencia de granulomas con el patrón de vacuolas quísticas neutrofílicas, que representarían lípidos disueltos, sugiere el rol patogénico del bacilo. Taylor lo describió en el 41% de su serie en 2003 y en 2011 Renshaw acuñó el término de MGNQ.^{7,8} El *Corynebacterium* es difícil de detectar histológicamente, a menos que se observe a 400X y cuando se los visualiza están dentro de las vacuolas agrupados en empalizadas con forma de V. En pacientes con MGNQ a pesar de cultivos negativos existe la sospecha de la presencia del *Corynebacterium* ya que es el microorganismo aislado más frecuentemente en los reportes. Las especies encontradas en abscesos mamarios serían lipofílicas, difíciles de cultivar, de crecimiento lento y con requerimientos especiales como medios con 1% de polisorbato 80, cultivo mínimo de 72 hs y que el paciente no esté recibiendo antibióticos. Los cultivos negativos podrían deberse también a la falta de una muestra adecuada.^{19,21}

El patólogo siempre debe realizar tinción de Ziehl Neelsen para descartar mastitis tuberculosa, la cual presenta fibrosis, eosinófilos y necrosis caseosa y también debe excluir la sarcoidosis, la cual muestra fibrosis con granulomas no caseificantes y se acompaña de síntomas sistémicos.⁶

En nuestra serie, los 7 pacientes con recurrencia presentaron PMNID y el 85.7% vacuolas rodeadas de neutrófilos. El 42.5% tuvo cultivos positivos para *Corynebacterium* y en un caso con cultivo negativo se hallaron bacilos intravacuolares.

En los 15 pacientes sin recurrencias, solamente un cultivo fue positivo (6.6%) y en una paciente tratada con tumorectomía se hallaron bacilos intravacuolares (6.6%). En 6 se observaron vacuolas (40%), en 8 PMNID (53.3%) y en 4 vacuolas y PMNID (26.6%). Al analizar esta población observamos que 11 (73%) tenían al menos un factor asociado al *Corynebacterium*. Si agregáramos las 2 pacientes perdidas en seguimiento que tenían cultivo positivo para *Corynebacterium* y sumamos las 7 recurrencias tendríamos un 83.3% de la población total (n: 24) con alguna asociación al *Corynebacterium*. Existiría un subre-

gistro en la identificación microbiológica e histológica y la etiología bacilar podría estar subdiagnosticada dado que es difícil vincular la MGI a una causa infecciosa con cultivos estériles y pobre respuesta a los antibióticos.

El corynebacterium es resistente a los beta lactámicos, indicados empíricamente para las mastitis agudas y además junto con las fluoroquinolonas tienen baja solubilidad lipídica por lo que pueden no llegar al sitio de infección a pesar de sensibilidad en el antibiograma.²¹ El diagnóstico de MGNQ podría resultar en un cambio de paradigma terapéutico hacia un tratamiento antibiótico extendido dirigido al corynebacterium.^{19,22} El corynebacterium kroppenstedtii es lipofílico y la mama es favorable para su proliferación. Los antibióticos lipofílicos que serían los más adecuados para lograr una adecuada concentración en la mama son amoxicilina + ácido clavulánico, cefuroxima, ciprofloxacina, clindamicina, doxiciclina y claritromicina. La duración del tratamiento de 1 a 2 semanas no ha mostrado beneficios y puede desarrollar resistencia antibiótica por lo cual varios autores recomiendan un mínimo de 3 a 4 semanas. Se ha documentado buena respuesta con 4 semanas de ciprofloxacina como primera elección en cultivos positivos para corynebacterium kroppenstedtii.^{16,17}

La falta de una clasificación clínica hace difícil comparar publicaciones y estratificar pacientes de acuerdo a su severidad y riesgo de recaída.

En 2016, Irkorucu propuso una clasificación de la MGI en 6 tipos: 1-Superficial limitada 2-Con absceso 3-Con fístula y úlcera 4-Compleja (masa dolorosa, absceso, úlcera y fístula uni o bilateral) 5-Recurrente y 6-Secundaria (tuberculosis, sarcoidosis, infecciones, etc.).²³

Yaghan propuso en 2019 una clasificación clínica describiendo 4 patrones, A, B, C y D, agregándose la letra "e" en caso de enfermedad extra mamaria (ej. Eritema nodoso).²⁴ Esta clasificación es útil para agrupar los pacientes aunque aún no está claro si los patrones son diferentes estadios de la evolución crónica de la MGI o diferentes grados de respuesta inmunológica de los pacientes (Tablas 11 y 11 A).

Yilmaz evaluó 110 pacientes encontrando diferencias entre los pacientes con y sin recurrencia y clasificó factores de riesgo otorgándoles un puntaje (Tabla 12). Los pacientes con y sin recurrencia tuvieron un puntaje medio de 5.1 y 1.9 y en nuestra serie fue de 4.5 y 2.3 puntos.⁵

Tabla 11. Clasificación clínica de yaghan (R: Recurrencia).

Patrón	Características	Frecuencia	Tratamiento	R
A	Tumor indoloro símil carcinoma mamario sin signos de inflamación local	13,3%	Quirúrgico (con margen)	0%
B	Tumor doloroso con inflamación local no sugestiva de absceso	52,9%	Médico / quirúrgico	22,2%
C	Tumor doloroso con inflamación local asociado a absceso	26,4%	Médico / quirúrgico	50%
D	Tumor con fístula y/o úlcera (presentación subaguada-crónica)	7,3%	Médico / quirúrgico	40%

Tabla 11a. Nuestra casuística de acuerdo a la clasificación de yaghan (n: 24) (R: Recurrencia).

Patrón	Características	Frecuencia	Tratamiento	R
A	Tumor indoloro símil carcinoma mamario sin signos de inflamación local	25% (6 casos)	Médico:1 Quirúrgico: 5	0%
B	Tumor doloroso con inflamación local no sugestiva de absceso	12,5% (3 casos)	Médico: 2 Quirúrgico: 1	1 (14,3%)
C	Tumor doloroso con inflamación local asociado a absceso	37,5% (9 casos)	Médico / Quirúrgico	2 (28,6%)
Ce	C + Eritema nodoso	4,2% (1 caso)	Médico/ Quirúrgico	1 (14,3%)
D	Tumor con fístula y/o úlcera (presentación subaguada-crónica)	20,8% (5 casos)	Médico/ Quirúrgico	3 (42,8%)

El tratamiento de la MGI no está exento de controversias. No existen medidas preventivas ni estudios prospectivos que comparen terapéuticas y se requieren tratamientos prolongados con el objetivo de lograr la curación con la menor tasa de complicaciones, secuelas y recurrencias.

Algunos plantean el manejo expectante. Lai publicó un trabajo con 9 casos con un seguimiento promedio de 14.5 meses con un 50% de resolución espontánea al año. Bouton comunicó 27 pacientes con resolución espontánea en 7,4 meses con solo 3 recurrencias.^{2,25} En la serie de 145 casos de Davis, 112 se curaron sin tratamiento en 5 meses con un 16% de recurrencias.²⁶

Kaviani publicó 374 casos con respuesta favorable a los 7 meses en el 19% (casos leves) con observación y un 13% de recurrencias. Los casos moderados a severos los trató con antibióticos, corticoides, MTX y cirugía con 49% de curación, 17% con respuesta parcial, 6% de resistencia al tratamiento y 29% de recurrencias.¹⁶ Aghajanzadeh publicó una serie de 206 pacientes tratados con corticoides con buena res-

puesta. En este mismo sentido, en un ensayo clínico con 59 pacientes, que comparó la resección quirúrgica frente al tratamiento con corticoides y azatioprina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, concluyendo que el tratamiento conservador debería ser la primera opción.²

Tabla 12. Score de yilmaz para valorar riesgo de recurrencia.

Score para MGI	Puntaje 0	Puntaje 1
Nº de nacimientos	2	≤3
Duración de la lactancia	18 meses	≤18 meses
BMI	30	≤31
Inflamación luminal	Ausente	Presente
Absceso	Ausente	Presente
Fístula	Ausente	Presente

La corticoterapia ha demostrado eliminar o disminuir las lesiones mamarias focales o difusas para permitir una resección quirúrgica completa. La dosis de 16/20 mg de meprednisona al día durante 8 semanas ha sido el tratamiento más utilizado, disminuyendo gradualmente la dosis hasta su suspensión. Ante la aparición de efectos adversos debido a su uso, falta de respuesta y para los que tengan contraindicaciones

puede utilizarse MTX como una buena opción. Cuando la sospecha de absceso es alta debe drenarse ya que las tumoraciones generalmente terminan fistulizándose con la consiguiente deformación y secuelas, por lo cual el tratamiento quirúrgico es mandatorio para evitar la progresión. La tumorectomía con margen es el procedimiento de elección para casos localizados y en aquellas con compromiso difuso algunos plantean la mastectomía con reconstrucción. Kok realizó tumorectomía diagnóstica y terapéutica con una recurrencia del 23%, tratada con reescisión o con corticoides.²⁷ Atak y Akcan concluyeron que la cirugía constituiría la mejor opción, acompañándola con corticoterapia para reducir las lesiones y obtener mejores resultados estéticos. Wang, en su serie de 200 pacientes realiza en 156 tratamiento con corticoide seguido de cirugía conservadora con técnicas oncoplasticas y en 44 solo corticoterapia. La tasa de recurrencia del grupo quirúrgico fue de 5.1% mientras que del otro grupo fue del 22.7%.³ Paiz publicó una serie de 20 pacientes tratados con diferentes abordajes, incluyendo cirugía (60% de casos), antibióticos, corticoides, tamoxifeno y antiinflamatorios con un 25% de recurrencias.⁴ Las tasas de recurrencia de los diversos trabajos oscilan entre el 5-50%. El objetivo de la cirugía es remover la lesión con márgenes negativos. Esto explica las menores tasas de recurrencia post quirúrgicas, las cuales oscilan entre el 15-20%. En nuestra experiencia la mayoría de las recurrencias fueron post tratamiento médico (57.1%), mientras que las recaídas post tratamiento médico / quirúrgico fueron solo en 3 casos (42.9%). Las tratadas inicialmente solo con cirugía no presentaron recurrencias.

Las mayores limitaciones del trabajo fueron su diseño retrospectivo, el corto tiempo de seguimiento y que 10 pacientes continúan con medicación de mantenimiento. Del total de casos, 17 (70.83%) fueron

diagnosticados en los últimos 5 años, por lo tanto podría haber un sub diagnóstico previo y/o habría aumentado su incidencia.

CONCLUSIÓN

La MGI puede imitar un cáncer de mama o una mastitis aguda, por eso es importante sospecharla y no demorar la biopsia. Las imágenes son inespecíficas. La ecografía orienta el diagnóstico, permite drenar abscesos y tomar muestra de cultivo e histológica y monitorear la respuesta al tratamiento.

Es fundamental que el patólogo busque al *Corynebacterium* o signos indirectos de su presencia, ya que el hallazgo de bacilos, vacuolas y/o PMNID sumado al compromiso cutáneo, abscesos, fistulas y/o úlceras, se correlaciona significativamente con la resistencia al tratamiento y recurrencia. Deben administrarse empíricamente antibióticos ante cuadros similar mastitis y dirigidos de acuerdo al cultivo y antibiograma. Si el cultivo fuera negativo y existen signos de sospecha debería plantearse tratamiento antibiótico empírico prolongado dirigido al *Corynebacterium*.

El abordaje multidisciplinario es la mejor opción para manejar la inmunosupresión, reservando la cirugía para las complicaciones, drenar abscesos y realizar tumorectomías en lesiones asintomáticas o como rescate post tratamiento. La duración óptima del mismo aún no está definida y requiere mayor investigación.

Clasificar y categorizar cada paciente ayudara a establecer normas que permitirán un tratamiento personalizado. Proponemos que aquellos con enfermedad localizada, definida y bajo riesgo de recaída podrían beneficiarse de tumorectomía con márgenes negativos y aquellos con mayor compromiso y alto riesgo deberían realizar un tratamiento farmacológico complementado con cirugía para evitar la progresión y la recurrencia.

Sería muy útil la cooperación inter institucional con el objetivo de recopilar más datos que permitan conocer más acerca de esta enfermedad y poder realizar estudios prospectivos.

REFERENCIAS

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1972; 58: 642- 46 ◀
2. Martinez-Ramos D, Simon Monterde L, Suelves -Piqueres C. et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *The Breast Journal* 2019; 00:1-6 ◀◀
3. Wang J, Zhang Y, Lu X, Xi C, Yu K, Gao R. and Bi K. Idiopathic granulomatous mastitis with skin rupture: a retrospective cohort study of 200 patients who underwent surgical and nonsurgical treatment. *Journal of Investigative Surgery* 2019; 10:1-6 ◀◀◀◀
4. Paiz M., Schwam J., Gomez A., Japaze H., Alvarez C., Brancato C., y Villarrol E. Mastitis granulomatosa crónica idiopática. *Revista Argentina de Mastología* 2014; 33 (119):166-173 ◀◀
5. Tonguc Utku Yilmaz, Bora Gurel, Sertac Ata Guler, Mehmet Ali Baran, Busra Ersan, Seda Duman, Zafer Utkan. Scoring granulomatous mastitis: an effective system for predicting recurrence? *Eur J Breast Health* 2018; 14: 112-116 ◀◀◀
6. D'alfonso T., Moo T., Arleo E., Cheng E., Antonio L. and Hoda S. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis. Further characterization of a distinctive histopathologic entity not always demonstrably attributable to corynebacterium infection. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(10): 1440-1447 ◀◀◀◀
7. Taylor G., Paviour S., Musaad S., Jones W. and Holland D. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003; 35: 109-119 ◀◀◀
8. Renshaw A., Derhagopian R., and Gould E. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis: An underappreciated pattern strongly associated with gram positive bacilli. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 424- 427 ◀◀
9. Freeman CM, Xia BT, Wilson GC et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic Challenge. *The American Journal of Surgery* 2017; (214):701-706 ◀◀◀◀
10. Farrokh D., Alamdaran A., Sharifi Haddad A., Kheirrollani M., Abbasi B. Male granulomatous mastitis, a rarely encountered disorder. *The breast* 2019; 25 (3): 517-518 ◀
11. Durur-Subasi I. Diagnostic and interventional radiology in idiopathic granulomatous mastitis. *The Eurasian Journal of Medicine* 2019; 51(3): 293-297 ◀◀
12. Altunkeser A, Zeynep Arslan F. and Ali Eryilmaz M. Magnetic resonance imaging findings of idiopathic granulomatous mastitis: can it be an indirect sign of treatment success or fail? *BMC Medical imaging* 2019; 19(54): 1-5 ◀
13. Barreto D., Sedgwick E., Nagi C., Beneniste A. Granulomatous mastitis: etiology imaging, pathology, treatment and clinical findings. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018; 171 (3):527-534 ◀◀◀
14. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis: surgery, treatment and reconstruction. *N Engl J Med* 1980; 303(14): 799-800 ◀
15. Chirappapha P, Thaweevoradej P, Supsamutchal C., Biadul N., Lertsithichai P. Idiopathic granulomatous mastitis: A retrospective cohort study between 44 patients with different treatment modalities. *Annals of Medicine and Surgery* 2018; 36: 162-167 ◀
16. Kaviani A. , Vasigh M., Omranipour R., Mahmoudzadeh H., Elahi A., Farivar L., Zand S. 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 Journal* 2019; 00:1-6. ◀◀
17. Saraiya N. and Corpuz M. Corynebacterium kroppenstedtii: a challenging culprit in breast abscesses and granulomatous mastitis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2019; 31 (5):325-332 ◀◀
18. Sangoi A. "Thick section" gram stain yields improved detection of organisms in tissue sections of cystic neutrophilic granulomatous mastitis. *Am J Clin Pathol* 2019; (XX): 1-5 ◀
- 19-Gautham I., Radford D., Kovacs C. et al. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: The Cleveland Clinic experience with diagnosis and management. *The breast J.* 2019; 25:80-85 ◀◀
20. Kivilcim T., Altıntoprak F., Memiş B., Ferhat Ferhatoğlu M., Kartal A., Dikicier E., Hakki Ciftçi I., Hüsniye Dilek F. Role of Bacteriological Agents in Idiopathic Granulomatous Mastitis: Real or Not? *Eur J Breast Health* 2019; 15(1): 32-36 ◀
21. Johnstone K., Robson J., Cherian S., Cheong S., Kerr K., Bligh J. Cystic neutrophilic mastitis associated with corynebacterium including corynebacterium kroppenstedtii. *Pathology* 2017; 49(4):405-412 ◀◀
22. Brownson K., Bertoni D., Lannin D., Cohen P, Pronovost M. Granulomatous lobular mastitis - Another paradigm shift in Treatment. *Breast Journal.* 2019; 00:1-2 ◀

23. Irkorucu O. Granulomatous mastitis: a practical classification system. *Ist Med Assoc J.* 2016; 18(5): 307-308) ◀
24. R. Yaghan, Hamouri S., Ayoub N., Yaghan L., Mazahreh T. A proposal of a clinically based classification for idiopathic granulomatous mastitis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2019; 20:929-934 ◀
25. Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, Hsu CH, Komenaka IK. Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation. *Am J Surg* 2015 Aug; 210(2): 258-62. ◀
26. Davis J., Cocco D., Matz S., et al. Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. *Surgery* 2019; 166(6): 1176-1180 ◀
27. Kokky K., Telisinghe P. Granulomatous mastitis: presentation, treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon.* 2010; 8(4):197-201 ◀
28. Sangoi A. "Thick section" gram stain yields improved detection of organisms in tissue sections of cystic neutrophilic granulomatous mastitis. *Am J Clin Pathol* 2019; (XX): 1- 5

DEBATE

Dr. Uriburu: Muy interesante la minuciosa descripción que han hecho. Creo que está todo dicho, no ha quedado nada afuera de esta patología infrecuente. Cuando vemos en nuestra lista de espera a esta paciente, generalmente decimos: "¡Huy este caso otra vez!". Es uno de esos casos que uno quiere compartir y sobrellevarlo con un equipo de trabajo. Primero porque la paciente sufre, es una patología que es dolorosa, con una evolución tórpida, que parece que mejora pero empeora y si mejora luego recidiva. Entonces fue muy interesante el algoritmo, primero en cuanto al diagnóstico, para diferenciar entre la mastitis aguda y eventualmente el cáncer y de ahí la importancia de la punción biopsia, el recurso de la punción aspiración para hacer punciones iterativas evacuadoras de colecciones o eventualmente el drenaje incisional. En la breve experiencia que cada uno puede tener, creo recordar, aunque no tengo el minucioso análisis que han hecho ustedes, pero que en principio nos parece que la cirugía es el recurso último, extremo, nos parece más que nada para el tratamiento médico que usted bien ha descrito. Al respecto de esto, usted ha mencionado muy bien la alternativa entre la corticoterapia y el metotrexate, que lo estableció como alternativa para los casos que tienen tolerancia o que recaen, sin embargo me pareció ver, y esta es la pregunta, que casi la mitad de las pacientes recibieron corticoides más metotrexate. ¿Ese fue el tratamiento primario, están incluidas ahí todas las que no toleraron? Porque luego menciona a otra mitad que siguieron en mantenimiento solo con metotrexate. ¿Hay una indicación primaria del tratamiento combinado?

Dr. Fernández: Generalmente, al inicio, siempre se hace la meprednisona, que es la corticoterapia. A veces a las pacientes, por alguna cuestión de una comorbilidad o algo, no se les puede indicar, entonces se arranca con metotrexate de inicio. De hecho, ahora tenemos más pacientes tratadas con metotrexate, pero a veces eso depende de cada pa-

ciente en particular. Por eso el tratamiento es bien personalizado y lo consensuamos junto con la gente de reumatología, pero de preferencia siempre es la meprednisona. Como a veces uno tiene muchos efectos adversos con esta droga, obviamente no puede indicarla muchos meses seguidos porque trae sus comorbilidades, entonces si la paciente no ha mejorado, se va bajando la meprednisona, se le da el metotrexate y continúa con eso de mantenimiento que no tiene tantos efectos adversos.

Dr. Uriburu: Perfecto, me parecía haber interpretado que era el tratamiento combinado y no es así, es secuencial entonces.

Dr. Fernández: Exacto. Incluso ahora también además del metotrexate hay algunas drogas nuevas, como el micofenolato, que también se está utilizando. Tiene la desventaja que es una droga mucho más cara, o sea no es accesible para toda la población, sobre todo la hospitalaria.

Dr. Billinghamurst: Coincido con el Dr. Uriburu que son esas pacientes que a uno le caen casi por defecto o porque se las sacan de encima en otro lado y son esos casos complicados. Lo que no pondría de entrada, porque he tenido varios casos de estos y me han llovido varios, el tratamiento quirúrgico como inicial, porque en realidad hoy los diagnósticos los hacemos todos por punción. Si hacemos el del cáncer también esto. Es verdad lo de los diagnósticos diferenciales, estoy de acuerdo y solo limitaría el tratamiento quirúrgico a la complicación o sea al absceso. Tenemos que achicar el absceso para que responda al antibiótico, pero los casos que yo he tenido, tratados con prednisona 6 meses, que se empieza con altas dosis y que después se va descendiendo, han remitido al punto que eso que nos ha pasado con el Dr. Cortese, que pensábamos que eran carcinomas de mama en estadios que ya comprometían la piel, involucrar de tal manera que no quedara una sola secuela. Después hemos tenido recidivas, pero no pondría, como vi

que pusieron ustedes, tratamiento quirúrgico de una lesión. En realidad, si tengo una punción de una lesión única, tampoco le hago tratamiento quirúrgico, porque me va a responder al tratamiento. Solo lo limitaría para la complicación del absceso. Creo que hecho el diagnóstico diferencial del cáncer, la mastitis y el cáncer de mama inflamatorio es fundamentalmente de tratamiento médico. Pero el trabajo sí, es un caso complicado de manejar.

Dr. Fernández: Estoy de acuerdo en cierta forma con el Dr. Billingham, lo que pasa es que por ejemplo, si tenemos una paciente que viene con una lesión única bien delimitada que obviamente es BIRAD-4 o BIRAD-5 porque es sospechosa la imagen, se punza y viene mastitis granulomatosa, los 5 casos que tuvimos así, los operamos y no tuvimos ninguna recurrencia ni complicación. También otros autores han publicado lo mismo. Esos pacientes, si se les hubiera dado tratamiento farmacológico, quizás hubieran respondido, pero no lo sabemos porque no lo hicimos. Está publicado que si esperamos a que una paciente, si no responde al tratamiento y se complica, correrla de atrás después quirúrgicamente va a ser difícil. Los casos que tuvimos que se resecaron las lesiones que no se habían llegado a complicar, no tenían ni fístulas, ni úlceras, ni la piel estaba comprometida, reseca completas con márgenes, anduvieron todas bien y otros trabajos publicados están también en esa tesitura. La frase que mejor describe a esta enfermedad es que es el cáncer de mama benigno y quizás tengamos que tratarla como tal. Cuando viene avanzado debemos hacer neoadyuvancia, en este caso vendría a ser la inmunosupresión, con medprednisona, metotrexate o todo el resto de las drogas y después si persiste alguna lesión residual que no ha respondido a la medicación ir y reseca ese foco, porque hemos visto que a veces pequeños focos pueden persistir, incluso a veces son imperceptibles para las imágenes y otra vez en unos meses la paciente vuelve con la piel de nuevo eritematosa, con el absceso, con la fístula y entonces es complicado.

Dr. Corrao: Primero quería agradecer la presentación de este trabajo porque es una patología que en general siempre vemos de segunda o tercera consulta y en general no tenemos buenas respuestas. Concuero con las opiniones de las limitaciones del tratamiento quirúrgico, porque en general, por lo menos las que se presentaron en el centro donde yo trabajo, son lesiones que involucran toda la mama y que tienen fístulas y pápulas infectadas por todo el volumen de la mama, lo que en general hace difícil el tratamiento quirúrgico. Puntualmente lo que quería preguntar es si tienen una interconsulta de rutina con infectología, porque siempre tenemos el temor, cuando llegamos a este diagnóstico, independientemente del Ziehl-Neelsen, si nosotros podemos empezar a tratar con corticoides una paciente donde un diagnóstico diferencial puede ser la tuberculosis, incluso por micobacterias atípicas. Nosotros en general siempre hacemos una interconsulta con infectología hasta que nos dan el visto bueno como para hacerle un tratamiento con corticoides, como para no “incendiarla” a la paciente. Entonces quería saber cómo se manejaban ustedes al respecto.

Dr. Fernández: Sí, en algunos casos hemos consultado. El problema con esta patología es que el *Corynebacterium* es muy rebelde y al no tener un cultivo positivo el infectólogo no puede aportar mucho. De los 24 casos, solamente tuvimos 6 cultivos positivos y hoy que tenemos casi el doble de pacientes solo 8 son cultivos positivos. Es muy difícil de obtener este bacilo en los cultivos. La mayoría de los trabajos hablan de tratamientos antibióticos empíricos. Las que hemos tenidos a veces con cultivo positivo de antibiograma, hicimos la consulta y nos han sugerido algún antibiótico por sobre otro porque tiene mejor biodisponibilidad en el tejido adiposo y esto hace que llegue más a donde tiene actuar. Porque el tema es que, al estar el *Corynebacterium* en el tejido adiposo, cuesta que el antibiótico llegue el tiempo y la concentración suficientes como para poder erradicarlo, por eso también se postulan tratamientos prolongados.

Para una mastitis se dan 15 días de antibióticos y acá hemos dado un mes o incluso más tiempo a veces y rotado dos o tres esquemas distintos de antibióticos.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dr. Fernández por su minuciosa presentación.