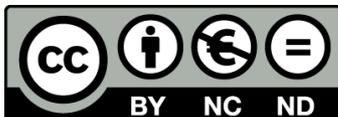

Tesis doctoral

Mastitis granulomatosa idiopàtica

Milagros Martínez Medina

Aquesta tesi doctoral està subjecta a la licència [Reconeixement-NoComercial-](#)



[SenseObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)

This doctoral thesis is licensed under the [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)

MASTITIS GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA



Milagros Martínez Medina

TESIS DOCTORAL

Universitat Internacional de Catalunya, 2022



MASTITIS GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA

Milagros Martínez Medina

TESIS DOCTORAL

Universitat Internacional de Catalunya, 2022

Director: Dr. Tomás Cortadellas Rosel

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Área de investigación: Patología benigna de la mama

Dedicado a mis padres Teresa y Antonio,
a mi marido Juan José e hijos Víctor y Sara,
que me han enseñado el camino de la felicidad.

Camina lento, no te apresures,
que a donde tienes que llegar es a ti mismo.

José Ortega y Gasset

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, y sus sabios consejos, que fue maestra en el arte de educar sin imponer, con un sentido del humor y un amor infinito, que me acompaña y me anima a seguir adelante. A mi padre que disfrutaría viendo que me siguen ilusionando los retos.

A mi marido Juan José, mi compañero incondicional, por su apoyo diario, su paciencia y su amor por Soria que me ha transmitido, fuente de inspiración para esta Tesis.

A mis hijos Víctor y Sara por su amor y comprensión en esas horas robadas..., por su ayuda y complicidad, con ellos la vida se llena de esperanza y felicidad: sois lo mejor que me ha dado la vida.

A mis hermanos Felicidad y Antonio Miguel por su apoyo incondicional especialmente en los momentos difíciles permitiéndome seguir adelante a pesar de la adversidad.

Al Dr. Tomás Cortadellas, amigo entrañable y director de esta tesis, por animarme a realizarla, por sus consejos y su ánimo constante en algunos momentos difíciles.

Al Dr. Juan Acosta por su inestimable ayuda para hacer que los datos cobren sentido, su paciencia interminable y por las horas de dedicación a mis continuas peticiones.

A la Dra. Paula de Argacha por contagiarme su entusiasmo y ánimo para seguir adelante, compartiendo información y consejos que han hecho más fácil mi trabajo.

Al Dr. Manel Casellas, Dra Mireia Botey y Dr Albert Gallart por su participación y consejos desde la Comisión específica.

Al Dr. Miguel Luna por compartir amablemente sus casos de MGI imprescindibles para esta Tesis.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Catalunya y en especial a Mariona Carrasco por la inestimable ayuda en la búsqueda de casos de MGI.

Al Dr. Vicente Peg por su colaboración y ayuda en la comprensión de la histopatología de la MGI.

Al Dr. Manel Xiberta, siempre priorizando al Servicio antes que a si mismo, comprensivo, apoyando, animando y proactivo cuando alguien del Servicio lo necesita.

A Sonsoles Grasas por su apoyo constante, por su sentido del humor y su especial interés por el trabajo bien hecho, pieza clave en el Servicio de Ginecología y buena compañera en cualquier situación por complicada que sea.

Al equipo de Ginecología del Hospital General de Catalunya, mi segunda casa, encantada de pertenecer a un grupo que te enriquece personal y profesionalmente y muy agradecida de haber compartido tantos momentos y experiencias con todos los compañer@s que forman y han formado parte de él.

Al personal de la UIC, por su ayuda inestimable y por facilitar todas las herramientas necesarias para poder realizar un buen trabajo, tanto a nivel organizativo destacando a Dra Marta Gámiz y a Sonia Soriano, como a nivel docente con toda la oferta de cursos imprescindibles con un excelente

profesorado, destacando al Dr Josep Argemí por su curso de Bioética.

A mis amigas y amigos, en especial a Pili, David y Mila, por todos los buenos momentos que compartimos, que hacen que la vida sea más plena con su alegría, complicidad y cariño.

A Luisa Rodrigo, mi profesora de Biología por transmitirme su pasión por la ciencia y el trabajo bien hecho y por ser la razón de que escogiera esta profesión que ha enriquecido mi vida.

Al soporte informático de Apple y a iCloud por conseguir que no perdiera datos tras tres días de reparación de un ordenador en estado crítico.

A todas las pacientes con MGI de esta serie y en especial a la que dio pie a este trabajo después de compartir los sinsabores de esta enfermedad.

RESUMEN

Introducción: La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad inflamatoria, rara, benigna de la mama, crónica y recidivante. Clínica y radiológicamente es frecuentemente confundida con cáncer de mama. Suele presentarse en mujeres en edad fértil con el antecedente de embarazo y lactancia. Su etiología es desconocida, la hipótesis autoinmune es la más aceptada. El diagnóstico es anatomopatológico (AP), caracterizado por la presencia de granulomas no caseificantes lobulocéntricos, excluyendo otros procesos granulomatosos de la mama. No existe un protocolo de tratamiento aceptado universalmente siendo la corticoterapia, la cirugía y la conducta expectante las opciones más utilizadas. El objetivo primario de este estudio es comparar los diferentes tratamientos en cuanto a la presentación de recidiva de MGI y analizar las características de las pacientes que presentaron MGI con o sin recidiva, comparando la eficacia de los tratamientos para determinar cuál es el mejor tratamiento en nuestro medio.

Metodología: Se trata de un estudio, retrospectivo, observacional y descriptivo. Se han incluido todas las pacientes diagnosticadas histopatológicamente de MGI en las Unidades de Mama, de tres hospitales universitarios, desde 2003 a 2017. Se han analizado las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, anatomopatológicas, microbiológicas de las pacientes con MGI y los tratamientos realizados, el tiempo en alcanzar la remisión completa (RC), las complicaciones, el seguimiento y la aparición de recidivas, buscando factores de riesgo de recidiva (FRR) y el tipo de tratamiento de la recidiva.

Resultados: 33 pacientes, con una mediana de edad de 39 años (29-74), fueron diagnosticadas de MGI en el periodo de estudio. El hallazgo clínico más frecuente fue masa palpable en 32 pacientes (96,97%), en 10 casos fue masa dolorosa (30,3%). La mediana del tamaño de las lesiones fue 30 mm (11-110). Recibieron tratamiento antibiótico empírico 11 pacientes (33,33%) sin mejoría,

tratándose con cirugía 5, corticoterapia 3 y 3 con conducta expectante; 5 de ellas (45,45%) presentaron recidiva ($p=0.01$). La conducta expectante fue realizada en 15 pacientes (45,45%) alcanzando la RC a los 12 meses (2-24) sin ninguna recidiva. La corticoterapia se realizó en 8 pacientes (24,24%), alcanzando la RC en 4,75 meses (2-12) en 6 casos (75%); en 2 casos (25%) se obtuvo una respuesta parcial y uno requirió una segunda tanda de corticoterapia y el otro fue tratado con MTX alcanzando la RC en 12 y 6 meses respectivamente; 2 pacientes (25%) presentaron recidiva solucionándose con una nueva tanda de corticoterapia. La cirugía, resección amplia, fue realizada en 10 pacientes (30,3%), alcanzando la RC en 1,45 meses (0,5-3) con un 50% de complicaciones y 4 pacientes (40%) presentaron recidiva solucionándose en 2 casos con cirugía y en 2 casos con corticoterapia. Hubo diferencias significativas en cuanto al tamaño de la lesión y el tipo de tratamiento ($p<0,05$) siendo 67,5 mm (43-110) para la corticoterapia, 34 mm (20-100) para la cirugía y 18 mm (11-60) para la conducta expectante. También fue significativo el tiempo en alcanzar RC. Las variables que mostraron significación estadística en la recidiva fueron: lesión dolorosa, tamaño de la lesión, antibioticoterapia y tipo tratamiento. Se realizó seguimiento de las pacientes un mínimo de 2 años. Todas las pacientes alcanzaron la curación sin re-recidivas.

Conclusiones: Antes de iniciar tratamiento de la MGI se requiere información a la paciente y valoración de la severidad de la MGI. La conducta expectante es una opción de tratamiento válida especialmente en casos leves. La corticoterapia asociada o no a cirugía en casos severos de MGI. Valorar cirugía cuando la paciente prefiere recuperación rápida. El seguimiento es imprescindible para detectar posibles recidivas.

Palabras clave: mastitis granulomatosa idiopática; mastitis granulomatosa; mastitis granulomatosa lobular idiopática; mastitis no puerperal; conducta expectante; corticoterapia; cirugía; tiempo de remisión completa; recidiva.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is an inflammatory, rare, benign, chronic and recurrent breast disease. It is frequently mistaken clinically and radiologically with breast cancer. It usually affects women of childbearing-age with a history of pregnancy and breast-feeding. Its etiology is unknown; the autoimmune hypothesis is the most widely-accepted. Diagnosis is histopathological, characterized by the presence of lobulocentric noncaseating granulomas, excluding other granulomatous entities of the breast. A universally accepted treatment protocol does not exist; corticosteroids, surgery and observation are the most used options. The main objective of this study is to compare the different treatments as regards the presence of IGM recurrence and to analyze the characteristics of the patients that presented IGM with or without recurrence, comparing the efficacy of the treatments to determine which is the best treatment in our population.

Methodology: The study is retrospective, observational and descriptive. It includes all patients histopathologically diagnosed with IGM in the Breast Units of three university hospitals, from 2003 to 2017. Epidemiological, clinical, radiological, histopathological and microbiological characteristics of the patients with IGM and the treatments were analyzed, as well as time to achieve complete remission (CR), complications, follow-up and appearance of recurrence, examining recurrence risk factors (RRF) and type of treatment of the recurrence.

Results: 33 patients, with a median age of 39 years (29-74), were diagnosed with IGM in the period of study. The most frequent clinical finding was a palpable mass in 32 patients (96.97%), in 10 cases was a painful mass (30.3%). The median size of the lesions was 30 mm (11-110). 11 patients (33.33%) received empirical antibiotic treatment without improvement, 5 treated with surgery, 3 corticosteroids and 3 observation; 5 patients (45.45%) presented recurrence ($p=0.01$). Observation was carried out in 15 patients (45.45%) reached CR in 12

months (2-24) with no recurrence. 8 patients (24,24%) were treated with corticosteroids, reaching CR in 4,75 (2-12) in 6 cases (75%); in 2 cases (25%) a partial response was obtained and one required a second round of corticosteroids and the other was treated with MTX reaching CR in 12 and 6 months respectively; recurrence occurred in 2 patients (25%) and was solved with a new round of corticosteroids. Surgery, wide excision, was done in 10 patients (30.3%), reaching RC in 1,45 months (0,5-3) with a 50% of complications and recurrence occurred in 4 patients (40%) and was solved in 2 cases with surgery and in 2 cases with corticosteroids. There were significant differences regarding the size of the lesion and the type of treatment ($p < 0,05$), with 67,50 mm (43-110) for corticosteroids, 34 mm (20-100) for surgery and 18 mm (11-60) for observation. The time to reach CR was also significant. The variables that showed statistical significance in recurrence were: painful lesion, size of the lesion, antibiotic treatment and type of treatment. Follow-up of patients was conducted for a minimum of 2 years. All patients achieved resolution without re-recurrence.

Conclusions: Prior to starting IGM treatment information on the patient and evaluation of the severity of the IGM is required. Observation is a valid treatment option especially in mild cases. Corticosteroids associated or not to surgery in severe cases of IGM. Evaluation of surgery when patient prefers rapid recovery. Follow-up is indispensable to detect potential recurrence.

Keywords: idiopathic granulomatous mastitis; granulomatous mastitis; idiopathic granulomatous lobular mastitis; non-puerperal mastitis; observation; corticosteroids; surgery; complete remission time; recurrence.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	5
1.2 ETIOPATOGENIA.....	6
1.2.1 Desequilibrio hormonal	8
1.2.2 Autoinmunidad	9
1.2.3 Infección.....	11
1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA	12
1.4 DIAGNÓSTICO	14
1.4.1 Mamografía	15
1.4.2 Ecografía mamaria.....	16
1.4.3 Resonancia magnética.....	17
1.4.4 Anatomía Patológica	19
1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	20
1.5.1 Causas inflamatorias.....	21
1.5.1.1 Carcinoma inflamatorio.....	21
1.5.1.2 Ectasia ductal	22
1.5.1.3 Mastitis periductal o de células plasmáticas.....	23
1.5.1.4 Otras causas inflamatorias	24
1.5.2 Causas infecciosas	24
1.5.2.1 Mastitis tuberculosa.....	25
1.5.3 Causas autoinmunes	27
1.5.3.1 Mastopatía diabética	27
1.5.3.2 Sarcoidosis	27
1.5.3.3 Granulomatosis de Wegener.....	28
1.6 TRATAMIENTO	29
1.6.1 Conducta expectante	31
1.6.2 Corticoterapia.....	32
1.6.3 Otros tratamientos médicos	34
1.6.3.1 Antibióticos	34
1.6.3.2 Metotrexato.....	35
1.6.3.3 Colchicina	36
1.6.3.4 Micofenolato de Mofetilo.....	37

1.6.3.5	Bromocriptina	37
1.6.4	Tratamiento quirúrgico	37
1.7	RECIDIVA	40
2.	HIPÓTESIS	45
3.	OBJETIVOS	49
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	49
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	49
4.	METODOLOGÍA.....	53
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	53
4.2	CONTEXTO DEL ESTUDIO	53
4.2.1	Criterios de inclusión.....	54
4.2.2	Criterios de exclusión.....	54
4.2.3	Variables recogidas.....	54
4.3	Procedimiento diagnóstico	56
4.3.1	Clínico	56
4.3.2	Radiológico	56
4.3.3	Histopatológico.....	58
4.3.4	Microbiológico	58
4.4	Procedimiento terapéutico	58
4.5	Valoración de la evolución de la MGI	59
4.6	Análisis estadístico	60
4.6.1	Estrategia de análisis	60
4.6.1.1	Análisis descriptivo	60
4.6.1.2	Análisis de riesgo	61
4.6.1.3	Software	62
4.7	REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA.....	63
4.8	Aspectos éticos	63
4.9	Conflicto de intereses	64
5.	Resultados.....	67
5.1	Características epidemiológicas de la población	67

5.2	Características Clínicas de la población	69
5.3	diagnóstico por la imagen de la población	71
5.3.1	Hallazgos mamográficos (Figura 7)	71
5.3.2	Hallazgos ecográficos	73
5.3.3	Hallazgos Resonancia Magnética	76
5.4	carACTERÍSTICAS microbiológicas de la población	78
5.5	Características histopatológicas de la población	78
5.6	Análisis estadístico del Tratamiento	79
5.6.1	Tratamiento antibiótico	79
5.6.2	Conducta expectante	80
5.6.3	Corticoterapia	81
5.6.4	Tratamiento Quirúrgico	82
5.6.5	Análisis de supervivencia en función del tipo de tratamiento	83
	El análisis de Cox mostró un Hazard ratio, para el tiempo de curación según el tipo de tratamiento, estadísticamente significativo de 7.69 para tratamiento quirúrgico (95% IC 2.29-25.78) y de 0.22 para la conducta expectante (95% IC 0.08-0.63) respecto a la corticoterapia (Tabla 17).	84
5.6.6	Tamaño de la lesión y severidad de la MGI según tipo de tratamiento	84
5.7	Análisis estadístico de la Recidiva	86
5.7.1	Características de las pacientes que presentaron Recidiva	86
5.7.2	Factores de riesgo de Recidiva	89
5.7.2.1	Modelo Logístico	93
5.7.2.2	Tratamiento de la Recidiva	94
6.	DISCUSIÓN	96
6.1	Limitaciones del estudio	97
6.2	estudio de la epidemiología de la población	98
6.3	Estudio de las características clínicas	99
6.4	Estudio del diagnóstico por la imagen	101
6.4.1	Estudio de las características mamográficas	102
6.4.2	Estudio de las características ecográficas	102
6.4.3	Estudio de las características de la RM de mama	103
6.5	Estudio de las opciones de tratamiento	104
6.5.1	Estudio de la Conducta Expectante	105

6.5.2	Estudio de la corticoterapia.....	106
6.5.3	Estudio del tratamiento quirúrgico.....	108
6.6	Estudio de la recidiva.....	111
6.6.1	Factores de riesgo de recidiva (FRR).....	112
6.6.2	Tratamiento de la Recidiva	114
6.7	PROPUESTA de tratamiento DE LA MGI.....	115
7.	CONCLUSIONES.....	121
8.	Bibliografía.....	124

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- MGI: mastitis granulomatosa idiopática.
- IGM: idiopathic granulomatous mastitis.
- AP: anatomopatológico.
- RC: Remisión completa.
- Bx: biopsia.
- FRR: factores de riesgo de recidiva.
- CM: cáncer de mama.
- ACO: anticonceptivos orales.
- IRSS: inhibidores de la recaptación de serotonina.
- Ac: anticuerpo (s).
- ANA: Ac. antinucleares.
- Anti-ds DNA: Ac. antidoble cadena de DNA.
- FR: factor reumatoide.
- Anti.CCP: Ac. antipéptido citrulinado.
- pANCA: Ac. perinuclear anticitoplasma de neutrófilo.
- PCR: proteína C reactiva.
- IL: interleukina.
- MTHFR-C 677 TT: metilenotetrahidrofolato reductasa.
- PAI-1 5G/5 G: plasminógeno activador-inhibidor.
- ACE I/D: enzima convertora de la angiotensina.
- C.K.: corynebacterium kroppenstedtii.
- CI: carcinoma inflamatorio.
- RM: resonancia magnética.
- BAG: Bx con aguja gruesa.
- BAV: Bx asistida por vacío.
- PAAF: punción con aguja fina.

- DD: diagnóstico diferencial.
- MT: mastitis tuberculosa.
- MTX: metotrexato.
- AF: antecedentes familiares.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores asociados a MGI	7
Tabla 2. Presentación clínica de la MGI.....	13
Tabla 3. Diagnóstico por la imagen y MGI (adaptada de Pluguez-Turull et al (50))	19
Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la MGI. Adaptada de Benson et al.(10).....	21
Tabla 5. Score MGI. Adaptado de Yilmaz et al (59).....	41
Tabla 6. Terminología BI-RADS. Adaptada de Magny (106)	57
Tabla 7. Test de Shapiro	62
Tabla 8. Datos Poblacionales.....	68
Tabla 9. Localización de las lesiones.....	69
Tabla 10. Presentación Clínica	70
Tabla 11. Hallazgos Mamográficos	71
Tabla 12. BIRADS Mamografía.....	73
Tabla 13. Hallazgos Ecográficos.....	74
Tabla 14. Grados de severidad de la MGI	76
Tabla 15. BIRADS Ecografía.....	76
Tabla 16. BIRADS RM	77
Tabla 17. Tipo de Tratamiento	83
Tabla 18. Hazard Ratio para el tiempo de RC según tipo de Tratamiento.....	84
Tabla 19. Tamaño de la lesión según tipo de Tratamiento	85
Tabla 20. Resultados según tipo de Tratamiento.....	86
Tabla 21. Distribución datos poblacionales vs Recidiva	87
Tabla 22. Presentación Clínica vs Recidiva	88
Tabla 23. Hallazgos Mamográficos vs Recidiva.....	91
Tabla 24. Hallazgos Ecográficos vs Recidiva	91
Tabla 25. Tratamiento Antibiótico vs Recidiva	92
Tabla 26. Tipo de tratamiento vs Recidiva	93
Tabla 27. Tratamiento de la Recidiva.....	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aspecto Clínico de la MGI.....	4
Figura 2. Países con publicaciones de MGI.....	5
Figura 3. Etiopatogenia de la MGI.....	7
Figura 4. Algoritmo para el manejo de la MGI (adaptada de Hovanessian Larsen (61).....	30
Figura 5. Datos Poblacionales	69
Figura 6. Presentación Clínica	70
Figura 7. Hallazgos Mamográficos.....	71
Figura 8. Nódulo.....	72
Figura 9. Densidad Asimétrica	72
Figura 10. MGI severa. Aumento de densidad.....	72
Figura 11. Nódulo.....	74
Figura 12. Nódulo vascularizado.....	74
Figura 13. Área Heterogénea.....	74
Figura 14. Pseudonódulo	75
Figura 15. Absceso	75
Figura 16. Adenopatías.....	75
Figura 17. Realce en anillo.....	77
Figura 18. Nódulo irregular.....	77
Figura 19. Histopatología de la MGI.....	79

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Test de Shapiro	61
Gráfico 2. Tiempo de RC según tipo de tratamiento	84
Gráfico 3. Tamaño de la lesión según tipo de tratamiento.....	85
Gráfico 4. Edad vs Recidiva	90
Gráfico 5. Tamaño de las lesiones vs Recidiva	92

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI), también llamada mastitis granulomatosa lobulillar idiopática, es una enfermedad rara, de naturaleza benigna de la mama. Como su nombre indica es una entidad de tipo inflamatorio, pseudotumoral y su causa es desconocida.

No todas las mastitis, sean agudas o crónicas, están asociadas a infección, ni necesariamente ocurren durante la lactancia, ni se resuelven con tratamiento antibiótico.

Su importancia radica en que, frecuentemente, puede ser confundida con un carcinoma inflamatorio (1) (Figura 1), tanto por su presentación clínica como por su valoración radiológica, siendo casi imposible realizar el diagnóstico diferencial sin un estudio AP. Las pacientes con MGI no presentan mayor riesgo de desarrollar una neoplasia maligna, sólo existen 3 casos publicados de MGI y cáncer de mama concurrentemente (2). Se requiere un correcto y precoz diagnóstico para evitar la preocupación innecesaria de las pacientes, sobretratamientos o retraso en el abordaje de un cáncer. Si no existe un alto índice de sospecha puede errarse el diagnóstico y llegar a realizarse mastectomías ante la alta sospecha de cáncer de mama (CM) (3) o un diagnóstico tardío de MGI, que tras distintos tratamientos ineficaces puede conducir a una enfermedad avanzada en la mama con lesiones, que serán más difíciles de tratar.

La falta de información etiológica hace difícil su diagnóstico, su clasificación clínica y el consenso de un algoritmo válido de tratamiento.

Su presentación poco frecuente provoca que no haya evidencia científica de calidad para su manejo, ya que la mayoría de los artículos publicados corresponden a estudios retrospectivos, series de pocos casos... Existen pocas

revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados (4–7) y algunos ensayos clínicos (8,9), que acaban concluyendo que se requieren más estudios para poder determinar las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la MGI. No existen ensayos clínicos publicados que comparen las diferentes opciones de tratamiento para establecer algoritmos de tratamiento válidos para estas pacientes, por lo que no hay un tratamiento de elección. Las principales opciones aceptadas de tratamiento son: la conducta expectante, el tratamiento médico y la cirugía (10).

La MGI es una enfermedad que requiere seguimiento, tras su tratamiento, debido a su tendencia a la recidiva (11), por lo que es una entidad especialmente problemática, requiriendo, en ocasiones, combinar diferentes tratamientos hasta su remisión completa (RC) dando lugar a una carga importante de preocupación y ansiedad a las pacientes que la padecen. La información y educación a la paciente que la padece es imprescindible en el manejo de la MGI (12).



Figura 1. Aspecto Clínico de la MGI

Fue descrita por primera vez por Kessler y Wolloch (13), patólogo y cirujano del Hospital Universitario Beilinson, asociado a la Universidad de Tel-Aviv, en 1972. Reportaron una serie de 5 casos de pacientes en las que clínicamente sospecharon un tumor maligno pero histopatológicamente presentaban granulomas y abscesos confinados en los lóbulos mamarios. Describieron una entidad bien definida de mastitis granulomatosa, totalmente diferente a los otros

tipos de mastitis conocidas, no estando asociada a infección, traumatismo o reacción a cuerpo extraño.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la incidencia de MGI no están claramente establecidas.

En USA se estima una prevalencia de 2,4 por 100.000 mujeres con una incidencia de 0,37%(14).

Una idea aproximada nos la podrían dar los países que han publicado series de casos más largas, generalmente pertenecientes a estudios multicéntricos, como algunos países mediterráneos: Turquía (15), de oriente medio: Irán (16) y asia: China (17), dónde podría existir una prevalencia mayor, aunque no está reportada.



Figura 2. Países con publicaciones de MGI

La incidencia en la mayoría de países europeos es baja, aunque no existe descrita una incidencia o prevalencia válidas(18).

La MGI representa aproximadamente un 1,8% de las biopsias (BX) por patología mamaria benigna (19), un 1.6 % de la patología mamaria (20), y entre un 0,44 y un 1,6 % de todas las biopsias de mama, basadas en los criterios (AP) aceptados de MGI (10).

En la mayoría de los casos ocurre en mujeres en edad fértil, en la 3^a- 4^a década de la vida, pero también ha sido descrita en mujeres ancianas (21–23).

Generalmente multíparas, con antecedente de lactancia (3-36 meses) (21), dentro de los 2-6 años tras el parto, aunque se han reportado casos en el embarazo, postparto y en pacientes nulíparas (23–25).

La presentación en hombres aunque muy rara también ha sido descrita (26–28), así como en mujer transexual (29).

1.2 ETIOPATOGENIA

La MGI representa una enfermedad inflamatoria benigna de la mama. Su etiopatogenia no ha sido claramente establecida.

La hipótesis más aceptada para explicar la patogenia de la MGI, es una lobulitis inespecífica que compromete múltiples lóbulos y causa una infiltración linfoplasmocitaria, formándose un granuloma intralobular (1). Se ha propuesto que el proceso se iniciaría por una lesión del epitelio ductal que ocasionaría una secreción no puerperal, debida a un desequilibrio estrógeno-progesterona o a una hiperprolactinemia. Se produciría una ectasia ductal por el acúmulo de esta secreción proteica, dando lugar a una inflamación permanente que perforaría el ducto entrando la secreción en contacto con el estroma. Macrófagos y linfocitos migrarían a esta zona y se produciría una respuesta inflamatoria local apareciendo el granuloma.

Así pues, las diferentes etapas de proceso serían (Figura 2): lesión del revestimiento epitelial de los ductos, con secreción, ectasia ductal con extravasación del contenido del ducto hacia el tejido conjuntivo lobulillar circundante, galactoforitis y formación de granulomas no caseificantes: granulomatosis crónica (30).

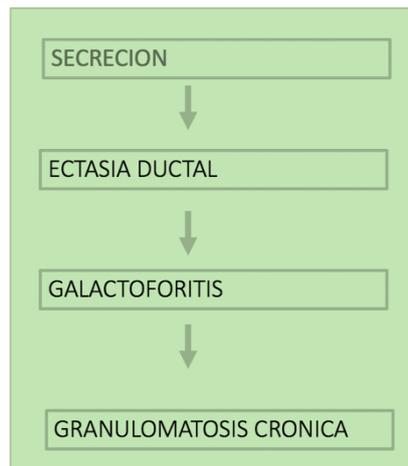


Figura 3. Etiopatogenia de la MGI

Existen varios factores que pueden jugar un papel etológico, pero ninguno de ellos se ha documentado como desencadenante de la lesión epitelial de la MGI. Han sido sugeridos: el desequilibrio hormonal, la hiperprolactinemia, la galactorrea, la toma de anticonceptivos (ACO), algunas enfermedades autoinmunes, la diabetes mellitus, presencia de *Corynebacterium Kroppenstedtii* (C.K.), infecciones sin microorganismo identificado, el tabaco, un traumatismo, irritantes locales, el déficit de α -1 antitripsina, reacción al clip de titanio post biopsia de mama...(30,31). La lactancia prolongada también ha sido propuesta como causa de MGI, ya que, puede provocar de una manera sostenida la distensión de acinos y ductos, produciéndose la rotura de los mismos y desencadenando una respuesta granulomatosa (1,32)

- Toma de ACO
- Respuesta inmune local a traumatismo
- Algunas Enfermedades Autoinmunes
- Déficit de α 1 antitripsina
- Hiperprolactinemia
- Galactorrea
- Diabetes Mellitus
- Infecciones sin microorganism identificado
- Tabaco
- Irritantes locales
- Lactancia prolongada

Tabla 1. Factores asociados a MGI

Hasta ahora han sido propuestas tres hipótesis etiológicas principales:

1.2.1 Desequilibrio hormonal

Los niveles altos de estrógeno y / o progesterona (embarazo, lactancia o uso exógeno) y la prolactina elevada, se han propuesto en la patogénesis de la MGI, ya que ambos pueden provocar un aumento de secreción mamaria (24). El embarazo, la lactancia y la hiperprolactinemia pueden provocar un estasis de leche dando lugar a un tejido mamario hipertrófico y frágil que podría jugar un papel en la patogenia de la MGI.

La MGI suele presentarse en mujeres en edad fértil, con antecedente de parto o lactancia reciente, las alteraciones hormonales que se aprecian en esos procesos, junto con la secreción e inflamación que puede producirse, podrían explicar la fisiopatología de la enfermedad (33).

Kaur et al (32) reportaron que una lactancia prolongada podría ser la causa de una distensión de acinos y ductos causando su ruptura y desarrollando la granulomatosis crónica.

Ateniéndonos a las series publicadas, se hace difícil afirmar que sólo el desequilibrio hormonal sea la causa de la MGI, ya que hay casos descritos en hombres, el rango de edad varía de 11 a 83 años (22) y su aparición en mujeres embarazadas o lactantes es muy poco frecuente.

El uso de ACO, también ha sido asociado como causa etiológica pero el rango de asociación reportado en la literatura varía de 0-42% (30).

Niveles de prolactina altos han sido descritos en pacientes con MGI, ya sea por presentar prolactinomas, tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRSS), lactancia o idiopáticos. La proporción de pacientes con MGI

que tienen un prolactinoma es del 11% comparado con la población general 60-100 casos por 1.000.000 (12). La prolactina podría promover una ectasia ductal, estasis de leche, que favorecería un ambiente proinflamatorio pudiendo explicar la patogenia de la MGI. La hiperprolactinemia podría afectar a la severidad de la enfermedad, el pronóstico y el índice de recidiva (34). Algunos autores han utilizado el nivel de prolactinemia para orientar el tratamiento, usando exclusivamente tratamiento médico en aquellas pacientes que tenían hiperprolactinemia (35). Debido a que la mayoría de los estudios no recoge este dato no existe evidencia de calidad al respecto.

1.2.2 Autoinmunidad

La hipótesis autoinmune es la más aceptada en la literatura (36).

Su posible relación con la MGI se basa en el proceso autoinmune local, que se produce contra la secreción proteica extravasada de los ductos mediado por linfocitos-T, creándose un infiltrado linfoplasmocitario con formación de granulomas centrolobulares en respuesta al daño ductal. En los análisis inmunohistoquímicos se demuestra un patrón con predominio de linfocitos T, respaldando la hipótesis autoinmune (30).

La buena respuesta de la MGI al tratamiento con corticoides e inmunosupresores, incluso en pacientes con recidiva tras cirugía, apoyan la hipótesis autoinmune (36).

Algunas pacientes han presentado enfermedades autoinmunes extramamarias asociadas como, eritema nodoso, artritis, Sd. de Sjögren...(30,37).

Los estudios serológicos de autoanticuerpos (Ac): Anticuerpos antinucleares (ANA), Anticuerpos antidoble cadena de DNA (anti-dsDNA), Factor reumatoide (FR), sin embargo, presentan una positividad variable en pacientes con MGI. Özel (36), encontró positividad para ANA, anti-dsDNA y FR en 8 pacientes con

MGI, de las cuales 3 recidivaron tras tratamiento excisional y se resolvieron con corticoterapia. Koksai (38), comparó la presencia de FR, ANA, anti-dsDNA, Ac antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP), Ac. perinucleares anticitoplasma de neutrófilo (pANCA), en 30 pacientes con MGI activa, 31 con MGI en RC y 30 pacientes sanas sin encontrar diferencias significativas.

Los niveles de Proteína C reactiva (PCR) generalmente están aumentados (39). Recientemente, se han reportado nuevos hallazgos que intentan explicar la etiología autoinmune de la MGI, estudiando la implicación que pueden tener ciertas citoquinas como las interleuquinas (IL): IL-22, IL-23, IL-8, IL-10, IL-17. Estas IL estimulan las células del sistema inmune y parecen desarrollar un papel importante en la autoinmunidad, así como, en la respuesta inflamatoria local y sistémica. Saydam et al(39), estudiaron a 26 mujeres con MGI que no habían recibido ningún tratamiento previo, sin antecedentes de cáncer o enfermedad autoinmune, frente a 15 mujeres sin patología mamaria previa y encontraron niveles séricos de IL-22 e IL-23 elevados en el grupo MGI estadísticamente significativos respecto al grupo control. Koksai et al (40), estudiaron 47 mujeres con MGI frente a 30 mujeres sanas, analizaron niveles de IL-8 (quimiotaxis de neutrófilos), IL-10 (regulación celular T y B) y IL-17(inflamación). En las mujeres con MGI analizaron niveles de IL en la fase activa y en la de remisión, encontraron niveles de IL mayores, estadísticamente significativos, en las pacientes MGI con respecto al grupo control. Sólo en la IL-10 encontraron diferencias significativas entre las pacientes con MGI activa y en remisión siendo el título más elevado en éstas últimas, ya que la IL-10 es una potente citoquina antiinflamatoria producida por muchas células inmunes. Estos estudios parecen respaldar la hipótesis de la desregulación autoinmune en esta patología.

Algunos polimorfismos genéticos de la: metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C 677 TT), plasminógeno activador inhibidor (PAI-1 5G/5 G), enzima convertora de la angiotensina (ACE I/D) han sido asociados. Estos polimorfismos podrían tener un papel en el desarrollo de la MGI (41).

1.2.3 Infección

La hipótesis infecciosa por definición parecería no tener lugar en la MGI ya que no es una enfermedad infecciosa y no debería aislarse ningún microorganismo en las muestras obtenidas para su diagnóstico. Sin embargo, se ha reportado que el mecanismo etiopatogénico más aceptado de la MGI, con una respuesta autoinmune local inducida por secreción láctea, podría ser modulado por bacilos Gram positivos del género *Corynebacterium* (10). Los *Corynebacteriums* forman parte de la microbiota normal de la piel y se hace difícil determinar si su presencia en las muestras de MGI traduce infección, colonización o contaminación ya que no suelen ser patógenos en humanos. Pero, si se aíslan asociados a neutrófilos o como microorganismos únicos en muestras de tejido mamario y en pacientes con una clínica compatible con MGI, podrían considerarse como factor etiológico (42).

Taylor (43) en 2003 fue el primero en detectar *Corynebacterium* en 34 pacientes con MGI. Se trataba de especies lipofílicas, siendo C.K., la especie más frecuentemente observada. Estas pacientes presentaban más frecuentemente fiebre y neutrofilia, que las pacientes con MGI sin C.K. En todos los casos, los bacilos estaban confinados en vacuolas rellenas de lípidos dentro del granuloma y rodeados de neutrófilos. Con frecuencia, se trataba de granulomas supurativos.

La teoría de Taylor ha sido apoyada por diferentes publicaciones encontrándose cuatro tipos de *Corynebacterium*, pero siendo la especie más frecuente hallada el C.K. (42,44).

Una tercera parte de las pacientes con MGI asociada a C.K. tienen algún tipo de enfermedad psiquiátrica y un 92% reciben medicación antipsicótica. Probablemente la hiperprolactinemia inducida por estos fármacos tiene un papel importante en la patogenia de la MGI en estas pacientes (44).

No podemos conocer la verdadera importancia del C.K. en la MGI porque en la mayoría de las publicaciones no se ha realizado la determinación de *Corynebacterium* sp, que no se aíslan en los cultivos convencionales.

La antibioticoterapia es frecuentemente prescrita en los casos de MGI con *Corynebacterium* presente, sin embargo no ha demostrado claramente alterar el curso de la enfermedad, así que, es poco probable que sea un factor causal de MGI.

1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La MGI clínicamente se presenta como un proceso inflamatorio de la mama que puede simular un carcinoma inflamatorio (CI) o un absceso mamario.

Su principal forma de presentación es una masa mamaria indurada y dolorosa rodeada de eritema e hinchazón en más del 50% de los casos, como síntomas de la inflamación del tejido mamario circundante. No es infrecuente que estas pacientes estén tomando antibióticos y en estos casos pueden no apreciarse los signos inflamatorios (10).

También puede presentarse, en procesos más avanzados, como tumoración dura, piel ulcerada, hiperemia, aumento de la sensibilidad, galactorrea, abscesos, fistulas, con fijación a la piel dando lugar a retracción del pezón o fijación al músculo pectoral subyacente....(23,45,46)

La presencia de abscesos aparece alrededor de un 37% de los casos (47). En los casos en que se presenta como masa fija, piel de naranja y/o retracción del pezón, adenopatías axilares es difícil de distinguir de una lesión maligna (48). (Tabla 2). Las manifestaciones extramamarias como el eritema nodoso y la poliartritis son extremadamente infrecuentes (37).

Algunas pacientes tienen hiperemia y fiebre como si se tratara de una infección (21) .

En cuanto al lugar de presentación, suele ser unilateral en un 75%, pudiendo ser cualquier mama la implicada. Su aparición bilateral es muy infrecuente siendo la serie más larga publicada de 10 casos con un tiempo medio de aparición en la mama contralateral de 15,6 meses (49).

Las lesiones son de tamaño variable (1-20 cm) (50) y pueden estar localizadas en cualquier región, siendo las más frecuentes los cuadrantes superoexternos o la región periareolar (50%), subareolar 25% y difusa 25% (10,51). Puede ser también difusa implicando toda la mama (10).

La amplia variedad de presentación clínica refleja la heterogeneidad de esta enfermedad. La duración de los síntomas suele ser de 1 a 12 meses (5).

1	<u>Masa mamaria indurada y dolorosa.</u> <u>Unilateral 75%. Mama Derecha.</u>
2	<u>Tamaño variable. Cualquier region.</u>
3	<u>Tumoración dura</u> <u>Piel ulcerada</u> <u>Inflamación</u> <u>Hipersensibilidad</u> <u>Galactorrea</u> <u>Abscesos</u> <u>Fistulas</u>
4	<u>Masa fija</u> <u>Piel de naranja</u> <u>Retracción del pezón</u> <u>Adenopatías axilares</u>
5	<u>Eritema nodoso</u> <u>Poliartritis</u>

Tabla 2. Presentación clínica de la MGI

1.4 DIAGNÓSTICO

La MGI supone un reto diagnóstico, ya que, como hemos visto no existe una presentación clínica característica, si no que puede ser confundida con otras patologías, como el CI de la mama o un proceso infeccioso. Radiológicamente, ni la mamografía, ni la ecografía como tampoco la resonancia magnética (RM) ofrecen imágenes patognomónicas de MGI (34). La mamografía y la ecografía mamaria suelen ser suficientes como técnicas de imagen, pero en casos de MGI avanzada o agresiva, con edema cutáneo o alta densidad mamaria la RM puede ser de utilidad (52). Existe una amplia variedad de imágenes asociadas a MGI en las pruebas de diagnóstico por la imagen, que se superponen con las del CM y con varios procesos inflamatorios benignos de la mama (Tabla 3).

La utilidad de las pruebas de diagnóstico por la imagen en la MGI, además de excluir otras patologías, radica en (50):

- Localizar y cuantificar las lesiones.
- Determinar el tamaño lesional.
- Identificar abscesos.
- Evaluar la estabilidad o los cambios de la lesión.
- Valorar la respuesta al tratamiento.
- Seguimiento para detectar recidivas.

El diagnóstico definitivo para resolver el dilema es AP y es esencial antes de realizar tratamiento alguno, especialmente quirúrgico. Se caracteriza por la formación de granulomas, estériles, no caseificantes asociados a un infiltrado inflamatorio compuesto por células gigantes multinucleadas, plasmáticas, epitelioides, histiocitos y linfocitos (53). Para confirmar el diagnóstico se requiere la exclusión de otras posibles causas que cursen con lesiones granulomatosas de la mama (3).

La prueba de referencia para la toma de Bx diagnósticas es la punción con aguja gruesa (BAG) o core-biopsia ya sea guiada por ecografía o estereotáxica guiada por mamografía o resonancia magnética, con una sensibilidad del 96% (18). La Bx asistida por vacío (BAV), aunque obtiene muestras suficientes para el diagnóstico, no se recomienda por el riesgo de producir fístulas(54), excepto cuando no es concluyente la core biopsia. No debe utilizarse como herramienta para el diagnóstico la punción con aguja fina (PAAF) ya que es poco eficiente con un alto índice de falsos negativos (51,28%) (55,56). Citológicamente, en ocasiones, se hace difícil distinguir MGI de un CM (32) o de otro tipo de enfermedades granulomatosas de la mama (57). En algún caso se ha obtenido un falso positivo de malignidad realizándose una cirugía agresiva e incluso una mastectomía (58). La Bx quirúrgica diagnóstica tampoco es recomendable por sus posibles efectos indeseables: mal resultado estético con asimetría y deformación de la mama, así como, la posibilidad de aparición de fallos de sutura, úlceras y fístulas (54). Una excepción serían los casos de discordancia entre los hallazgos radiológicos y la core biopsia (19).

El diagnóstico difícil hace que pueda retrasarse, desde la aparición del primer síntoma, alrededor de 4 a 5 meses de media (5), llegando incluso a 14 meses de media en los casos en que la MGI se presenta como un absceso, ya que en esos casos se suele preferir una punción-aspiración ecoguiada o un drenaje quirúrgico en vez de una BAG (20,49).

Las características de la MGI según las diferentes técnicas de diagnóstico por la imagen y hallazgos AP son:

1.4.1 Mamografía

Los hallazgos mamográficos de la MGI no son específicos y en casos de mamas muy densas, nada infrecuente al tratarse en su mayoría de mujeres jóvenes, puede no encontrarse hallazgo alguno (59).

La asimetría focal es el hallazgo más frecuente encontrado en la literatura (22,52,60,61) aunque también se han descrito asimetrías globales, regionales o parénquima mamario asimétricamente denso (52,62). Una masa mal definida de bordes irregulares, que no causa efecto masa, o múltiples masas pequeñas se han reportado como hallazgo más frecuente en algunos casos (16). En los casos de masas solitarias pueden confundirse con abscesos mamarios. Otras imágenes asociadas a MGI con frecuencia variable, incluyen: engrosamiento cutáneo focal, edema, distorsión de la arquitectura, retracción del pezón, adenopatía axilar (16,52). Las microcalcificaciones se encuentran muy raramente en la MGI, han sido descritas tras la remisión de la MGI (50) o sin criterios de sospecha de malignidad (19). Fazzio et al (52), reportaron un caso con calcificaciones gruesas heterogéneas segmentarias.

La mama afecta de MGI puede apreciarse de mayor tamaño que la contralateral especialmente en la proyección mediolateral oblicua (52).

Las imágenes mamográficas son difíciles de distinguir de las del CM invasivo o inflamatorio. Los casos de CM suelen presentar más de un tercio de afectación cutánea mientras que en la MGI raramente se afecta un área extensa de la piel (50).

1.4.2 Ecografía mamaria

Los hallazgos ecográficos son variados siendo el más frecuente descrito una gran masa irregular hipoecoica, con su eje longitudinal paralelo a la pared torácica, que acostumbra a presentar extensiones tubulares (16,63). Las estructuras tubulares pueden estar agrupadas, separadas o contiguas (47) y se insinúan a través de los lóbulos mamarios sin destruirlos (22). Estos hallazgos pueden ser sugestivos de formación de abscesos (47).

Otras imágenes ecográficas reportadas han sido: una masa hipoecoica circunscrita con su eje longitudinal paralelo a la pared torácica, una masa con

márgenes lobulados, angulados o poco definidos (52,62). Múltiples masas hipoecoicas contiguas con refuerzo posterior marcado o difuso y en casos avanzados de MGI pueden apreciarse colecciones y cavidades que en ocasiones se asocian a fistulas cutáneas (18). Asociado a la presencia o ausencia de masa ecográfica se han descrito: parénquima distorsionado e hipoecógeno, engrosamiento cutáneo, edema, obliteración de la grasa subcutánea y presencia de adenopatías, con cortical ligeramente engrosada e hilio conservado (50).

Las imágenes doppler pueden demostrar aumento de vascularización intralesional y en el tejido circundante y son de ayuda para mostrar la lesión (64).

La ecografía mamaria es especialmente útil en aquellas pacientes con mamas muy densas, que presentan lesiones palpables sin traducción mamográfica. En aquellas pacientes con sospecha mamográfica de malignidad, el hallazgo ecográfico de una masa mal definida con su eje longitudinal paralelo a la pared torácica va a favor de proceso benigno (59).

Aunque existen distintos hallazgos ecográficos compatibles con MGI, con esta técnica no es fácil delimitar la verdadera extensión de la enfermedad.

Para el seguimiento de las pacientes tratadas de MGI, así como, su respuesta al tratamiento es de gran ayuda la monitorización mediante ecografía mamaria (10).

1.4.3 Resonancia magnética

La RM no tiene un papel relevante en la rutina diagnóstica de la MGI, de hecho la mayoría de trabajos publicados no la han realizado, no es capaz de diferenciar si las lesiones de MGI son malignas o benignas, pero en casos de MGI difusa, bilateral, avanzada o agresiva puede ser de gran ayuda (52,65). Es la prueba que mejor nos permite determinar la extensión de la enfermedad.

Los hallazgos de la RM en la MGI pueden ser diferentes dependiendo de la severidad de la inflamación.

La RM ofrece una gran variedad de imágenes en la MGI, en el análisis morfológico podemos encontrar una lesión nodular, un realce no nodular o una combinación de ambos. En los casos de realce no nodular (30-80%) la captación puede ser homogénea o heterogénea, con frecuencias similares, con menor frecuencia se aprecia captación heterogénea en racimo de uvas indicando formación de microabcesos.

El patrón de distribución suele ser segmentario, ductal, menos frecuente regional y muy raramente difuso. Las lesiones nodulares pueden tener forma redonda, ovalada o irregular, con bordes bien delimitados o mal definidos. La mayoría de las lesiones nodulares presentan captación en sus bordes (22,50,52,65). El análisis cinético puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial del carcinoma mamario, ya que, la curva de captación en el tiempo suele mostrar lesión benigna. En la mayoría de los casos de MGI se observan curvas de captación progresiva o en meseta (50,65,66).

Otras imágenes reportadas han sido engrosamiento cutáneo o del pezón, retracción del pezón, edema, distorsión parenquimatosa y adenopatías axilares (22,65).

Tipos de imágenes

Prevalencia %

Mamografía

Asimetría focal o global	36-75
Masa irregular focal	11-67
Normal	8-45
Adenopatía axilar	15-18
Engrosamiento cutáneo con edema o engrosamiento trabecular	5-21
Aumento de densidad asimétrica	4.5-17.0
Distorsión de la arquitectura	9
Masa circunscrita	9
Calcificaciones	Muy raro

Ecografía

Masa hipoecoica irregular con extensiones tubulares	40-100
Adenopatía axilar	28-60
Masa hipoecoica circunscrita	25-52
Engrosamiento cutáneo y edema	17-60
Abscesos	6.6-54.0
Masa (o masas confluentes) hipoecoica heterogénea con márgenes lobulados o angulares	6.6-33.0
Distorsión del parénquima con o sin sombreado, sin masa	4.0-26.7
Normal	3.4-20.0
Parénquima heterogéneo o con edema	10-13

RM

Hiperintensidad en T2 (edema) del estroma mamario	Mayoría
Lesiones de bordes captantes (microabscesos) o masas de captación heterogénea con o sin lesiones de realce no nodular	71-86
Realce no nodular segmentario o regional	30-80
Captación de contraste con propiedades cinéticas variables	
Tipo I	38.0-82.7
Tipo II	13.8-40.0
Masa de márgenes irregulares con hipointensidad en T-2	20

Tabla 3. Diagnóstico por la imagen y MGI (adaptada de Pluguez-Turull et al (50))

1.4.4 Anatomía Patológica

El único diagnóstico válido de MGI es la confirmación Histopatológica: una inflamación granulomatosa no necrotizante, de células epiteloideas y gigantes multinucleadas, centrada en los lóbulos mamarios sin evidencia de malignidad.

Un granuloma se define como una respuesta inflamatoria crónica, causada por la activación de la inmunidad celular (linfocitos T y macrófagos) en respuesta a distintos agentes antigénicos, ya sean infecciosos o cuerpos extraños inertes. Se caracteriza por una colección de histiocitos, células epiteloideas y células gigantes multinucleadas que pueden, estar rodeados por linfocitos o no, y con o sin necrosis central (45).

El estudio AP de las biopsias de MGI está caracterizado por la presencia granulomas confinados o centrados en los lóbulos mamarios, respetando los ductos principales y el tejido graso circundante. Estos granulomas estériles no son necrotizantes y se componen de histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas a veces tipo Langhans, presentando en ocasiones un centro supurativo. Entre los lóbulos inflamados puede encontrarse un fondo predominantemente neutrofílico con linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos (48,50). La existencia de necrosis grasa y microabcesos es menos frecuente, pudiendo llevar a la fibrosis con distorsión de la arquitectura lobulillar (67). No en todos los casos aparecen los típicos granulomas no necrotizantes sin embargo en todos los casos existe presencia de histiocitos epitelioides, que deberían alertar al patólogo de la posibilidad de MGI, así como la presencia de un fondo neutrofílico sin necrosis caseosa (48).

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico definitivo se obtiene identificando el patrón histológico característico de MGI y excluyendo otras causas de granulomas de la mama, ya que requieren tratamientos completamente distintos. (Tabla 4).

Causas inflamatorias

Carcinoma inflamatorio

Ectasia ductal

Mastitis periductal o de células plasmáticas

Necrosis grasa

Reacción a cuerpo extraño: silicona, parafina, poliacrilamida.

Causas infecciosas

Bacterianas

Mastitis infecciosa (estreptococo, estafilococo aureus)

Tuberculosis

Lepra

Enfermedad por arañazo de gato

Fúngicas

Histoplasmosis

Criptococosis

Protozoarias

Esquistosomiasis

Causas autoinmunes

Mastopatía diabética

Enfermedad de Crohn

Sarcoidosis

Vasculitis (Granulomatosis de Wegener, Arteritis de células gigantes, Arteritis de Takayasu, Síndrome de Churg-Strauss)

ER-IgG4

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la MGI. Adaptada de Benson et al.(10)

1.5.1 Causas inflamatorias

1.5.1.1 Carcinoma inflamatorio

En realidad, a pesar de su nombre, el CI no presenta un patrón inflamatorio histopatológico ni tampoco granulomas, sino una diseminación angiolinfática de células epiteliales atípicas. También pueden encontrarse microcalcificaciones asociadas, o no, a inflamación, necrosis grasa, cambios fibroquísticos y focos de carcinoma ductal in situ (50). Por tanto, con el estudio AP podemos realizar el diagnóstico diferencial (DD).

Clínica y radiológicamente tiene un aspecto pseudoinflamatorio con una invasión linfovascular que dificulta el DD con otras enfermedades inflamatorias de la mama.

Clínicamente la edad de la paciente es distinta, mientras que en la MGI suelen ser pacientes menores de 40 años en las pacientes con CI suele ser de media 55.4 años \pm 13.9 (66).

El CI se diferencia, además por la rapidez de aparición de un eritema que ocupa, como mínimo, un tercio de la mama, con aumento del volumen mamario, edema y piel de naranja y no siempre con una masa palpable, que suele estar siempre presente en la MGI. Otro signo diferencial es la presencia de adenopatías axilares palpables como presentación clínica inicial (62).

Radiológicamente los hallazgos más frecuentes en CI y más raros en MGI son: Mamográficos y ecográficos: engrosamiento trabecular, edema cutáneo extenso y vasos linfáticos dilatados.(50)

En la RM destaca el aumento de intensidad de la señal en T2 que puede extenderse hasta la pared torácica. Extenso engrosamiento cutáneo captante, aumento del volumen mamario y adenopatía axilar (66).

1.5.1.2 Ectasia ductal

Se caracteriza por una inflamación crónica de la mama, con fibrosis, que provoca una dilatación de los ductos mamarios.

A diferencia de la MGI, ni la paridad ni el antecedente de lactancia se han visto relacionados con la aparición de ectasia ductal, siendo más frecuente en mujeres peri o posmenopaúsicas (33).

Clínicamente, presenta una masa, que puede ser, dolorosa o no, subareolar, uni o bilateral, con telorrea no sanguinolenta y puede haber retracción del pezón (33). La MGI suele presentar una masa dolorosa, periférica y unilateral.

Radiológicamente los hallazgos más frecuentes en la ectasia ductal y más raros en MGI son (50):

Mamográficos: opacidades o lucencias, tubulares o ramificadas, con calcificaciones gruesas en forma de varillas dirigidas hacia el pezón. En la MGI es poco frecuente encontrar calcificaciones.

Ecográficos: ductos subareolares dilatados, con colecciones anecoicas con detritus y en ocasiones la presencia de una masa intraductal. En el DD diferencial de la MGI es útil apreciar el movimiento de las secreciones intraductales, en ecografía en tiempo real, típico de la ectasia ductal.

RM: en la ectasia ductal se aprecian estructuras tubulares o ramificadas hacia el pezón hiperintensas en T2 e hiperintensidad en T1 debido al contenido proteico intraductal.

Histopatológicamente se diferencia de la MGI en que presenta una dilatación quística de los ductos, con un infiltrado linfoide e histiocítico, fibrosis periductal y calcificaciones en la luz o la pared del ducto, no presenta granulomas y la lesión está centrada en los ductos, no en los lóbulos (68).

1.5.1.3 Mastitis periductal o de células plasmáticas

Consiste en una inflamación, crónica, subareolar de los ductos, que suele presentarse en mujeres jóvenes casi siempre fumadoras (89%) (69).

Clínicamente se presenta como una masa subareolar eritematosa y dolorosa, siendo frecuente la aparición de abscesos y tractos fistulosos con secreción purulenta a través del pezón (70).

Los hallazgos mamográficos son inespecíficos: engrosamiento o retracción de la piel con distorsión de la arquitectura mamaria, aumento de densidad focal o difusa, masa espiculada, microcalcificaciones...

Ecográficamente se aprecia: aumento difuso de la ecogenicidad del área afecta con colecciones hipoecoicas de márgenes mal definidos, ductos dilatados, abscesos y ocasionalmente el trayecto fistuloso del ducto a la piel (71).

Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio mixto de células gigantes con acúmulo de queratina, con neutrófilos y linfocitos,

pudiendo verse granulomas y una metaplasia escamosa del ducto afecto (70). La inflamación, principalmente plasmacítica, se aprecia tanto periductal, perilobular, así como, estromal (50).

El DD con la MGI es histopatológico por la presencia de la metaplasia escamosa queratinizante y la localización de las lesiones. Además como veremos más adelante la MGI suele responder a corticoterapia mientras que la mastitis periductal empeora .

1.5.1.4 Otras causas inflamatorias

En la necrosis grasa, a diferencia de la MGI, suele estar presente un antecedente de traumatismo mecánico o postquirúrgico en la mayoría de los casos. Histopatológicamente existe una inflamación básicamente estromal, en el tejido graso se forman espacios lipídicos rodeados de histiocitos con citoplasma espumoso y células gigantes con reacción a cuerpo extraño (3).

En las reacciones a cuerpo por extraño silicona, parafina, poliacrilamida, se encuentra el material extraño y el granuloma inflamatorio es básicamente estromal.

1.5.2 Causas infecciosas

La mastitis infecciosa es la causa más frecuente de inflamación mamaria en las mujeres en edad fértil, aunque puede ocurrir a cualquier edad, pudiendo estar asociada o no a la lactancia. La exclusión de esta causa se consigue realizando cultivos y tinciones histoquímicas específicas para descartar bacterias, hongos y organismos ácido alcohol resistentes (67).

La inflamación mamaria por micobacterias y hongos puede llevar a la formación de granulomas, pero éstos se diferencian de los de la MGI porque suelen tener caseificación central y no son lobulocéntricos sino que afectan más difusamente la mama (3,50).

No es posible realizar el diagnóstico diferencial ni clínica ni radiológicamente. Clínicamente podemos apreciar, eritema, fiebre, presencia o no de abscesos. En el diagnóstico por la imagen, se puede ver en la mamografía un engrosamiento trabecular con o sin engrosamiento cutáneo, una asimetría focal o global con presencia o no de adenopatías axilares. El hallazgo de abscesos es frecuente, observándose masas rodeadas por un óvalo circunscrito u oscuro. Ecográficamente se aprecia una mama heterogénea con edema que puede extenderse a la piel y en casos de abscesos, colecciones paralelas anecoicas o hipocóicas con detritus con vascularización periférica.

Mención a parte merece la mastitis tuberculosa, que es la mastitis granulomatosa más común y en algunos casos puede ser la manifestación inicial de una tuberculosis (72).

1.5.2.1 Mastitis tuberculosa

La mastitis tuberculosa (MT), causada por el mycobacterium tuberculosis, es una enfermedad benigna infecciosa poco común (0,1%), incluso en áreas endémicas (3-4%), pero es, probablemente, la causa más frecuente de mastitis granulomatosa, debiendo ser sospechada en pacientes de alto riesgo y en áreas endémicas. La importancia del DD con la MGI radica en su diferente abordaje terapéutico y en la contraindicación de la corticoterapia, que es un tratamiento válido para la MGI (45,69).

Fue descrita por primera vez en 1829 por Sir Astley Cooper (73).

Suele aparecer en mujeres en edad fértil, incluyendo gestantes y lactantes y los factores de riesgo asociados son multiparidad, gestación, lactancia, mastitis supurativa, trauma mamario y HIV. Sus características clínicas y radiológicas pueden confundirla con un CM (74).

Clínicamente, se presenta como una masa mamaria única, irregular, mal delimitada, dolorosa o indolora, con o sin: ulceración, retracción del pezón y

adenopatías axilares. Suele ser unilateral y preservar el complejo areola-pezones, localizándose preferentemente en los cuadrantes superiores y superoexternos (73). Deben descartarse síntomas pulmonares, antecedente de tuberculosis pulmonar previa o una fuerte exposición a pacientes infectados de tuberculosis.

En el diagnóstico por la imagen, los hallazgos mamográficos son similares a los de las mastitis infecciosas en general, ya descritos, apreciándose un patrón difuso esclerosante nodular (75). En la ecografía mamaria se aprecia una masa hipoecoica, heterogénea, adenopatía axilar y presencia o no de colecciones fluidas (76). La placa de tórax es de utilidad para descartar lesiones pulmonares, ante la sospecha clínica (50).

La identificación del *Mycobacterium tuberculosis* es difícil, ya que, los tests microbiológicos son poco sensibles y frecuentemente no se identifica ningún bacilo ácido-alcohol resistente, el cultivo es negativo y la PCR, más sensible y específica, aún cuando es negativa no descarta la mastitis tuberculosa (73).

El diagnóstico se consigue evaluando la historia clínica y el resultado AP. Histopatológicamente, se caracteriza por la presencia de granulomas con necrosis caseosa e inflamación crónica, incluyendo escasos leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas, células epitelioides y células gigantes de tipo Langhans, con infiltrados eosinofílicos, rodeados por fibrosis. Las lesiones granulomatosas están más asociadas a los ductos que a los lóbulos (3).

En el DD con la MGI hemos de tener en cuenta, el antecedente de tuberculosis pulmonar, la mastodinia es más frecuente en la MGI mientras que la presencia de adenopatías lo es en la MT. La inflamación crónica afecta más a los ductos en la MT y a los lóbulos en la MGI. Histopatológicamente en la MT existen granulomas con necrosis caseosa y en la MGI puede haber necrosis pero nunca caseosa. La MT presenta más fibrosis, eosinofilia y necrosis mientras que la MGI muestra una mayor concentración de células plasmáticas e histiocitos epitelioides (45,76).

1.5.3 Causas autoinmunes

En la mayoría de las causas autoinmunes de mastitis granulomatosa el DD con la MGI se establece por su afectación sistémica.

1.5.3.1 Mastopatía diabética

La mastopatía diabética es una entidad que se caracteriza por una proliferación inflamatoria fibrosa del tejido mamario.

Puede ocurrir en pacientes diabéticas insulino dependientes de larga evolución, generalmente mujeres premenopáusicas cuyo debut diabético fue al menos hace 20 años (75).

Clínicamente se manifiesta por múltiples masas, duras, generalmente indoloras y suelen presentarse en ambas mamas (50).

El diagnóstico por la imagen no ofrece imágenes concluyentes y a menudo puede confundirse con un CM. En la mamografía se aprecia una masa densa, mal definida, no calcificada o asimetrías de densidad sin una clara masa. Ecográficamente, puede verse una masa hipoecoica, irregular con refuerzo posterior y ausencia de captación doppler (75).

Histopatológicamente se aprecian infiltrados linfocíticos alrededor de los ductos con una densa fibrosis estromal de características queloidales (50).

1.5.3.2 Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad inmune, que afecta a diversos órganos, pulmón, ganglios linfáticos, hígado, bazo, piel, ojos... Las pacientes con sarcoidosis raramente tienen afectación mamaria y cuando aparece tienen ya una afectación sistémica bien conocida (75).

Clínicamente suele presentarse, en mujeres de 30 a 50 años, como una masa palpable que a diferencia de la MGI es menos inflamatoria y no se asocia a la formación de abscesos (50).

En el diagnóstico por la imagen la sarcoidosis mamaria puede simular un CM, ya que en la mamografía puede apreciarse una masa irregular o espiculada, mal definida, aunque también puede verse como una masa redondeada bien definida, que en ocasiones podrían ser adenopatías intramarias afectas. No suelen verse calcificaciones. Ecográficamente el hallazgo más frecuente es la masa irregular hipoecoica (45,75). En la placa de tórax se aprecia la afectación pulmonar y/o mediastínica (3).

Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de granulomas bien circunscritos, no caseificantes, sin necrosis de disposición perivascular en el estroma interlobular y asociados a un infiltrado linfocítico (3).

1.5.3.3 Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica necrosante y granulomatosa que afecta principalmente al tracto respiratorio superior e inferior y a los riñones. La afectación mamaria es rarísima siendo reportados en la literatura aproximadamente 28 casos (45).

Clínicamente presenta masas mamarias uni o bilaterales con lesiones necróticas, ulceraciones y presencia de abscesos (50).

En el diagnóstico por la imagen no presenta hallazgos específicos, viéndose en la mamografía masas irregulares mal definidas y en la ecografía masas hipoecoicas irregulares (75).

Histopatológicamente se define por la presencia de una inflamación granulomatosa con necrosis central . Asociado al granuloma típico se encuentran

células gigantes multinucleadas, células plasmáticas, linfocitos y neutrófilos y eosinófilos dispersos, así como vasculitis con rotura de la lámina elástica (45).

1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de la MGI es controvertido, ya que no existe consenso ni guías de práctica clínica, de cuál es la mejor estrategia terapéutica, debido a la inexistencia de ensayos clínicos que comparen las diferentes opciones de tratamiento aceptadas. Las tres principales líneas de tratamiento aceptadas son las siguientes: la conducta expectante, el tratamiento médico y la cirugía (10), de ellas la cirugía y la corticoterapia son las más utilizadas (77,78).

Algunos autores (21,58,79,80), son partidarios del tratamiento quirúrgico inicialmente, aunque se han descrito altas tasas de recidiva, problemas de cicatrización de la herida quirúrgica, aparición de fístulas y mal resultado estético, que pueden condicionar la calidad de vida de la paciente (46,81). La tendencia a evitar la cirugía de la MGI, en los últimos años, es una realidad (34) y muchos autores son reticentes en recomendar la cirugía como tratamiento inicial ya que presenta más de 50% de recidiva (82), siendo también la preferencia de las pacientes diagnosticadas de MGI (2). Además, se ha de tener en cuenta que las cirugías radicales pueden llevar a la exacerbación de la MGI (53).

La corticoterapia, incluso a dosis bajas, ha demostrado ser efectiva como primera línea de tratamiento (16,43,49) pero puede presentar efectos secundarios como el sd. De Cushing, diabetes mellitus, necrosis avascular y reactivación de pequeñas lesiones no detectadas inicialmente (77), así como, recidiva al cesar el tratamiento (60,83).

Generalmente, el tratamiento se individualiza para cada paciente según las características clínicas que presenten, de esta manera, en los casos leves podría

optarse por la conducta expectante mientras que en los moderados y severos podría realizarse tratamiento médico (corticoides, metotrexato (MTX), bromocriptina) y en último caso cirugía si no hay respuesta (62,84). De todas maneras al inicio no siempre existe el diagnóstico o la sospecha de MGI y suelen ser tratadas empíricamente con antibióticos y si no hay respuesta se inicia el protocolo diagnóstico (85). En los países en vías de desarrollo el tratamiento antibiótico es utilizado con mayor frecuencia (5) .

La combinación de varios tratamientos también es frecuente, siendo utilizados los corticoides, los antibióticos y la cirugía en la misma proporción (5).

Se han propuesto varios algoritmos terapéuticos (47,62,81,82,86–88) en base a las manifestaciones clínicas de la MGI, a continuación podemos ver en representación el de la University of Texas Health de San Antonio (62).

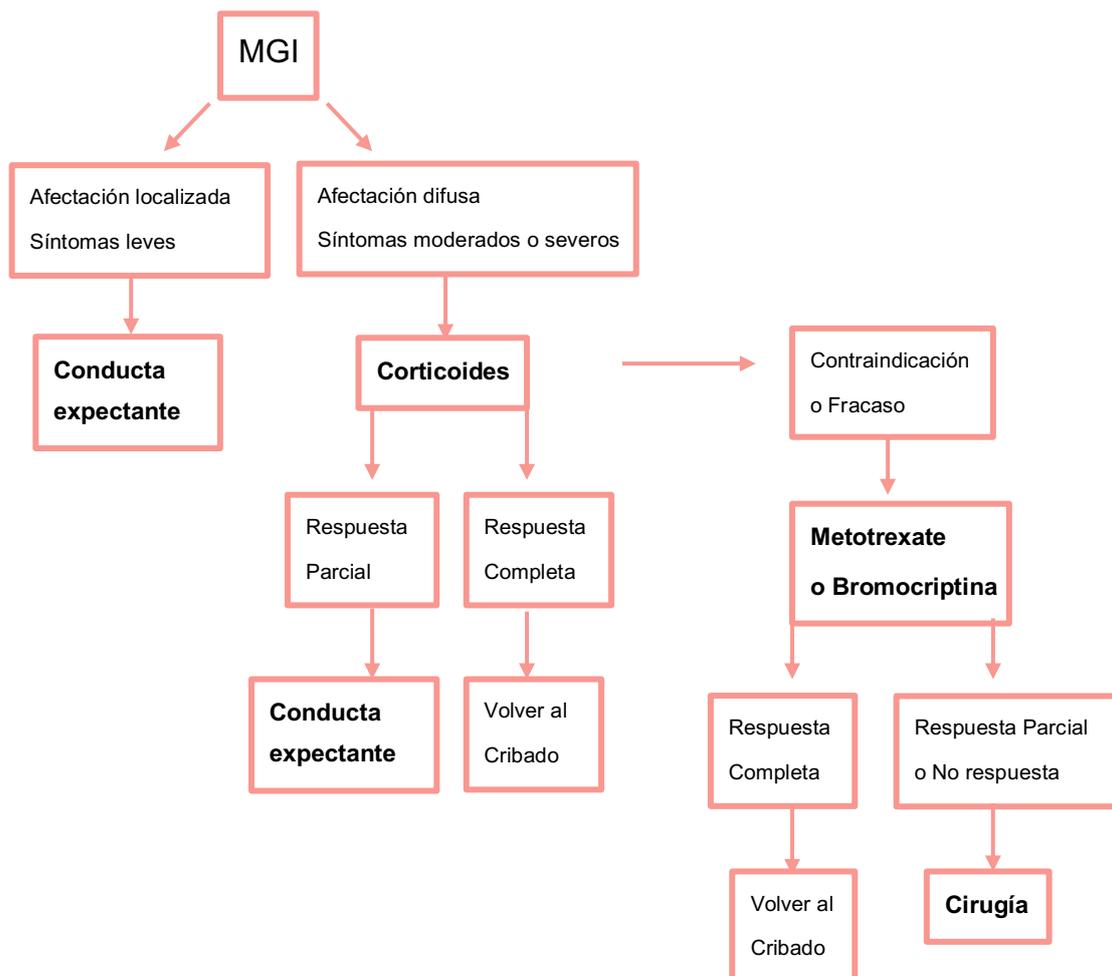


Figura 4. Algoritmo para el manejo de la MGI (adaptada de Hovanessian Larsen (61)

Yaghan (28) propuso la creación de un equipo multidisciplinar formado por un cirujano, un internista, un radiólogo, un anatomopatólogo y un farmacéutico clínico, ya que consiguieron, al establecerlo, beneficios para la paciente como reducir la sospecha de CM tanto clínica como radiológicamente. De tal forma que, previo a la creación del equipo, la tasa de sospecha de CM en pacientes con MGI era del 71% y posteriormente se invirtió el porcentaje siendo la tasa de sospecha de MGI del 70.5%, clínicamente y radiológicamente, sólo tuvieron un 2,2% de sospecha de Ca. de mama en su serie de 44 pacientes de MGI.

1.6.1 Conducta expectante

La conducta expectante, u observación, consiste en controlar clínicamente cada 2-3 meses a las pacientes, con seguimiento ecográfico cada 3-6 meses y mamografico anual, para evaluar la progresión cínica de la MGI o la aparición de recidivas, si se ha conseguido una RC de la enfermedad (22,77). Cuando en el seguimiento se detectan abscesos, el drenaje de los mismos es mandatorio y no se considera como tratamiento quirúrgico de la MGI, que como veremos más adelante comprende la escisión del tejido mamario afecto por la MGI (89).

La opción de la conducta expectante en la MGI surge como alternativa terapéutica para evitar las complicaciones quirúrgicas y los efectos secundarios de la corticoterapia (90). Suele recomendarse para aquellas pacientes con afectación clínica y o radiológica leve con lesiones pequeñas, unifocales (10).

La remisión espontánea de la MGI ha sido reportada en la literatura (12,77,84,89,91) demostrando ser una estrategia efectiva en el manejo de la MGI:

Lai (77) reportó un 50% de RC de MGI con un intervalo medio de 14,5 meses (rango 2-24 meses) sin recidivas y el 50% restante mantuvo estable la enfermedad.

Bouton (12), con conducta expectante y educación de la paciente consiguió RC de la MGI en el 100% de los casos (n=27) en un promedio de 7,4 meses (rango

0-20 meses) siendo el tamaño de la lesión > de 5cm en el 67% de los casos, incluyendo un caso de 19 cm, con una recidiva del 8%; posteriormente, el mismo grupo de investigadores con una serie más larga de pacientes, n=112 obtuvo resultados similares con un índice de recidiva del 16% (91).

Lei (4) en una revisión sistemática y metaanálisis de los tratamientos para la MGI, reportó 95.1% de RC con un 9.2% de recidiva para la conducta expectante.

Cuando se compara la conducta expectante con otras opciones terapéuticas de la MGI, Çetinkaya (89), en un estudio retrospectivo no encontró diferencias significativas entre la corticoterapia y la conducta expectante en cuanto a RC o recidiva, aunque si en el tiempo de recuperación 3.9 meses frente 5.6 meses.

En un estudio retrospectivo de 374 pacientes iraníes con MGI se compararon diferentes modalidades terapéuticas: la conducta expectante, AINES, Prednisolona, Antibióticos, MTX y cirugía, la mejor respuesta en cuanto a RC fue para la conducta expectante con un 63.5%, con un índice de recidiva de 12.9%, perteneciendo en su mayoría a casos leves o moderados de MGI (84).

1.6.2 Corticoterapia

Deborah Dehertogh, en 1980, fue la primera en utilizar la corticoterapia como una opción válida de tratamiento para la MGI (92) a propósito de una paciente con MGI crónica y progresiva sin evidencia de posibilidad de mejora o remisión espontánea, a la que tras 3 semanas de 60 mg de prednisona diarios le desaparecieron las masas y tractos sinuosos de ambas mamas y no presentó recidivas en los 9 meses siguientes a la suspensión del tratamiento.

La corticoterapia ha demostrado ser un tratamiento efectivo y de primera elección en pacientes con MGI (4,8,9,16), aunque no existe consenso en cuanto a la duración, dosis y vía de administración. La dosis debería ser la más baja efectiva y la duración limitada a la respuesta de las lesiones (10), aunque para evitar recidivas se han sugerido tandas de 3-6 meses de duración (93).

La serie más larga de MGI tratada con corticoides es la de Aghajanzadeh con 200 pacientes iraníes (16). Se trata de un estudio retrospectivo en el que se administró 30-60 mg de prednisolona cada día durante 4 semanas disminuyendo la dosis durante 3-6 semanas, obteniendo una RC en el 72% de los casos, siendo la máxima duración del tratamiento de 6 meses y la recidiva del 4,97%. El seguimiento fue de 9 a 18 meses. Se detectaron efectos secundarios en un 6%.

En el trabajo de Kaviani (84), ya comentado previamente, con 374 pacientes con MGI, 155 pacientes fueron tratadas con corticoides, no como primera línea de tratamiento, si no tras fracaso de AINES, en recidivas de otros tratamientos o en enfermedad progresiva, obteniendo una RC el 31,7% y un índice de recidiva del 24,8% significativamente superior a la conducta expectante, el tratamiento con AINES, antibióticos y MTX.

En el metaanálisis de Lei (4), la corticoterapia oral presentó un 71,8% de RC completa, mientras que asociada a cirugía fue del 94,5% y la corticoterapia tópica fue del 98,8%, con un índice de recidiva de 20,9%; 4% y 14,3% respectivamente.

En cuanto a la dosis de corticoides, en un ensayo clínico de 30 pacientes, éstas se aleatorizaron en dos grupos, baja dosis (5 mg/día) y alta dosis (50 mg/día tres días, 25 mg/día 3 días, 12.5 mg/día 3 días y 5 mg/día después) ambos durante dos meses y seguimiento de 12 meses. El índice de RC fue del 53,3% para la baja dosis y del 93,3% para la dosis alta y de recidiva del 37,5% y 0% respectivamente, sin encontrar efectos secundarios (8). Karanlik (78) reportó tasas de RC del 87% con baja dosis (0.5mg/kg/d 2-4 semanas y reduciendo dosis 4 semanas más) y 30% de recidiva.

La vía tópica, aunque no tan estudiada, ha demostrado eficacia en la MGI con menores índices de recidiva y efectos secundarios (94). En un estudio prospectivo, randomizado, con tres ramas corticoterapia tópica (T), oral (S) y una combinación de ambas (C), los índices de RC fueron respectivamente 90,3%; 91,2% y 87,9% sin encontrar diferencias estadísticamente significativas y los de

recidiva 14,7%; 20,7% y 22,2% respectivamente sin demostrar significación estadística. Los efectos secundarios sistémicos, Sd. de Cushing en su mayoría, fueron 2,4%; 38,2% y 30,3% siendo significativamente menores en el grupo T ($p < 0,001$) (9).

La inyección de triamcinolona intralesional también ha sido descrita en una serie corta de casos con resultados prometedores (95,96).

Tanto la vía tópica como la intralesional tienen la ventaja de limitar los efectos adversos de la vía sistémica.

Un inconveniente de la corticoterapia son los efectos secundarios, como el Sd. de Cushing, hiperglicemia, hipertensión, úlcera péptica, osteopenia, aumento ponderal, hirsutismo... relacionados principalmente con su administración prolongada, en algunos casos, para conseguir la RC de las lesiones de MGI (93).

La corticoterapia no sólo es útil en el tratamiento de primera línea de la MGI si no también en el tratamiento de las recidivas después de cualquiera de los tratamientos propuestos (15), así como previa a la cirugía para reducir la lesión (78) como posterior para mejorar la cicatrización y reducir la deformación mamaria postcirugía (21).

1.6.3 Otros tratamientos médicos

1.6.3.1 Antibióticos

La antibioticoterapia no debería tener lugar en el tratamiento de la MGI ya que por definición es una entidad estéril y no suele obtenerse respuesta en la mayoría de los casos, incluso en pacientes que presentan abscesos (18). El uso de antibióticos debería limitarse a aquellas pacientes con MGI que presentan una sobreinfección bacteriana (16).

La presentación clínica y radiológica de la MGI es similar a la de la mastitis infecciosa, por otra parte, mucho más frecuente que la MGI, por lo que generalmente ante una paciente con esa clínica se suele prescribir un tratamiento antibiótico empírico, que cubra estafilococos y estreptococos. En los algoritmos de tratamiento, el tratamiento antibiótico suele ser la medida inicial ya que no se tiene un diagnóstico definitivo de MGI (60,62,81,86). Cuando la paciente no responde al tratamiento antibiótico, en ocasiones prolongado, se inicia la sospecha diagnóstica de alguna entidad infecciosa resistente (hongos, corynebacterium, mycobacterium) o alguna no infecciosa como la MGI o el carcinoma inflamatorio (43,50)

En el estudio de Aghajanzadeh (16), de 206 pacientes con MGI, 38 pacientes debutaron con un absceso que fue drenado y se administró tratamiento antibiótico y sólo 6 (3%) tuvieron respuesta, similar al resultado obtenido por Hovanessian Larsen (62), concluyendo que el tratamiento antibiótico en la MGI no es beneficioso.

No obstante, un estudio prospectivo de 20 pacientes con MGI fueron tratadas con amoxicilina clavulánico + metronidazol durante dos semanas, incluso con cultivo negativo y si presentaban aparición de nuevas lesiones inflamatorias eran tratadas por dos semanas más, 17 pacientes (85%) tuvieron una mejora significativa, 6 (30%) presentaron recidiva y fueron retratadas con antibióticos y tras 15 meses de seguimiento (11-33 meses) se obtuvo respuesta completa en 18 de las 20 pacientes (81).

1.6.3.2 Metotrexato

El metotrexato (MTX) análogo estructural del ácido fólico posee propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, se utiliza habitualmente en enfermedades autoinmunes. Con una dosis baja semanal puede ayudar a reducir la dosis de corticoides además de controlar la enfermedad subyacente (97).

En la MGI se utiliza en casos de resistencia a dosis altas de corticoides, en fracaso de tratamiento de una segunda tanda de corticoides y si hay reactivación de las lesiones al disminuir la dosis de corticoides, en pacientes que desarrollan Sd. de Cushing o intolerancia a la glucosa. La dosis utilizada suele ser 15-20 mg/semana y si no hay respuesta puede aumentarse 2,5-5 mg. Una vez conseguida la RC la dosis se disminuye mensualmente hasta suspenderla en unos 12 meses (69).

En el trabajo de Kaviani (84), se utilizó en monoterapia, en aquellas pacientes resistentes a otros tratamientos o que tenían MGI severa, consiguió un 53,3% de RC siendo el segundo mejor tratamiento después de la conducta expectante; con un índice de recidiva del 8,3%.

En el metaanálisis de Lei (4) el MTX asociado a corticoterapia oral consiguió 71,4% de respuestas completas.

El metotrexato debido a su acción inmunosupresora y antiinflamatoria consigue mejorar la MGI sin las secuelas de la corticoterapia, consiguiendo la RC sin largas tandas de corticoides (10). La evidencia de esta opción terapéutica es limitada ya que esta basada en series de pocos casos (2) y cabría preguntarse si es una buena opción para mujeres en edad fértil (44).

1.6.3.3 Colchicina

La colchicina, un alcaloide extraído de plantas del genero *Colchicum*, posee un efecto antiinflamatorio, asociada a vitamina E, por su efecto antioxidante y protector cutáneo y a una aplicación local de tintura de plántago menor, efecto cicatrizante, ha conseguido en una cohorte de 26 pacientes de MGI una RC de las lesiones en 6-19 meses. Los efectos secundarios gastrointestinales fueron leves. En caso de recidiva puede repetirse el tratamiento, pudiendo ser una alternativa a tener en cuenta (98).

1.6.3.4 Micofenolato de Mofetilo

El Micofenolato de Mofetilo (MFM) es un inmunosupresor, que inhibe la proliferación de los linfocitos y se emplea en pacientes trasplantados y en enfermedades autoinmunes (99). En pacientes con MGI refractarias a los tratamientos aceptados se ha utilizado el MFN con buenos resultados y bajo índice de recidiva, en series pequeñas de 8 casos (99) y a propósito de un caso (100), con el fin de evitar cirugías agresivas.

1.6.3.5 Bromocriptina

La hiperprolactinemia se ha asociado a la MGI con o sin prolactinoma o tratamiento antipsicótico asociado (12,53), aunque para otros no hay una asociación consistente (21). Cuando hay resistencia al tratamiento de la MGI con corticoides y metotrexato ha sido utilizada asociada a corticoterapia, a dosis de 5-10 mg/día con una respuesta positiva del 31% (16).

1.6.4 Tratamiento quirúrgico

La cirugía fue el tratamiento de elección de la MGI, en la mayoría de los casos, hasta 1980, con la idea de eliminar el foco de MGI con unos márgenes de seguridad, que incluían tejido mamario normal o incluso mastectomía en casos de MGI con afectación difusa o lesiones múltiples (10). Posteriormente su aplicación es más controvertida debido a las complicaciones quirúrgicas como formación de abscesos, fistulas, fallos de cicatrización, múltiples cicatrices y mal resultado estético comprometiendo la calidad de vida de las pacientes (81,89), así como al alto índice de recidivas incluso post mastectomía (3,72,79). El abordaje quirúrgico de la MGI supone, en ocasiones, varias cirugías con distorsión de la mama y el pezón, incluso con mastectomías que pueden condicionar la lactancia futura de mujeres en edad fértil (4,9). De todas maneras sigue siendo asociado o no a corticoterapia un tratamiento de primera línea para muchos autores (6,10,36,78–80,83,101). Algunos de ellos argumentan la indicación de la cirugía como primera línea de tratamiento para descartar lesiones que simulan un CI y obtener un diagnóstico más preciso (79,80,83).

El tratamiento quirúrgico en la MGI tiene un papel importante como tratamiento inicial en casos seleccionados (58). En pacientes con lesiones localizadas, no complicadas que pueden extirparse con un margen de seguridad, la cirugía puede representar un tratamiento definitivo sin otras terapias adyuvantes (86). Yaghan (28) propone la biopsia peroperatoria para asegurar que los márgenes estén libres de lesión.

Algunos autores reservan la cirugía para el tratamiento de la MGI en casos resistentes al tratamiento médico y/o en recidivas (50,86).

Hemos de diferenciar entre la cirugía con intención de tratar la MGI y el drenaje de abscesos que se incluye en cualquier opción de tratamiento de la MGI incluyendo la conducta expectante.

Las técnicas quirúrgicas con intención de tratar incluyen la resección simple o amplia de la lesión, la cuadrantectomía incluso la mastectomía subcutánea o total (79,102). Elzahaby (80) recomienda extirpar solamente el núcleo de la lesión, la zona más indurada que contiene las secreciones extravasadas de los ductos que han iniciado el proceso, conservando el tejido inflamatorio circundante, con una tasa de RC del 100% y una recidiva del 3.3% y un período de recuperación de 10 a 14 días.

Han sido descritas diferentes técnicas de reconstrucción mamaria, en el mismo acto quirúrgico, para mejorar el resultado estético y la satisfacción de la paciente siendo del 75-77% (101,103), recomendando el uso de tejido autólogo sobre los implantes de silicona, que pueden aumentar el riesgo de recidiva (57). Yau (104) recomienda realizar la reconstrucción mamaria no antes de 6 meses, de la RC, debido a alta tasa de recidiva que obtuvieron con el tratamiento quirúrgico reconstructivo de la MGI, 73%.

En el trabajo de Kaviani (84), se consiguió una RC con cirugía en el 46,7% de los casos con un índice de recidiva de 48,7%, siendo significativamente la peor opción de tratamiento en cuanto a recidiva y posicionándose en contra de esta opción terapéutica para esta enfermedad benigna.

En el metaanálisis de Lei (4), la cirugía presentó un índice de RC de 90,6% con una recidiva del 6,8% y asociada a corticoterapia mejoró la tasa de RC al 94,5% y la tasa recidiva fue del 4%.

En el metaanálisis de Ma (6), compararon la tasa de RC de diferentes tratamientos: cirugía, corticoterapia, cirugía + corticoterapia, antibióticos, conducta expectante y MTX. Encontraron que la cirugía ofrecía mejor índice de RC con más baja recidiva que la corticoterapia y en casos de MGI leve no hubo diferencias significativas de la cirugía con la conducta expectante.

La discrepancia que se encuentra en la literatura en el índice de recidiva es importante y es difícil determinar si se debe a la técnica quirúrgica realizada o a las características de la enfermedad (50).

Se ha asociado la corticoterapia a la cirugía preoperatoriamente con el fin de reducir la lesión y la inflamación circundante para conseguir menor impacto de la cirugía sobre la mama (78,105) como postoperatoriamente para mejorar la cicatrización (21). En un estudio prospectivo, no randomizado de 60 pacientes se comparó la corticoterapia con la corticoterapia + cirugía presentando una RC del 63% y del 100% respectivamente con un índice de recidiva de 30% y 0% y un seguimiento de 12 meses (2-18) versus 38 meses (22-78). El grado de satisfacción con el resultado cosmético fue del 95%. Concluyendo que la corticoterapia + cirugía debería ser el tratamiento de primera línea para la MGI (78). En un estudio retrospectivo de 76 pacientes se comparó la cirugía, exéresis amplia de la lesión, con o sin corticoterapia, obteniendo una recidiva del 7,5% en el grupo de sólo cirugía y del 0% en el combinado. La valoración del resultado cosmético por la paciente fue del 84% en el grupo cirugía y del 95% en el combinado (105).

En el metaanálisis de Zhou (7) en el que comparaba la cirugía versus tratamiento médico, incluyendo antibióticos + corticoterapia e inmunosupresores, no

encontró diferencias significativas entre el tratamiento conservador y el quirúrgico en cuanto a la tasa de recidiva.

1.7 RECIDIVA

La MGI es una enfermedad crónica y recurrente a pesar del tratamiento con cualquiera de las opciones terapéuticas aceptadas. El índice de recidiva no es despreciable y puede llegar a ser hasta del 50% (16). Analizar los factores de riesgo de recidiva puede ayudar a establecer un tratamiento adecuado para cada paciente que disminuya su posibilidad de aparición (15)

Existen varios trabajos retrospectivos que han analizado los factores de riesgo de recidiva en pacientes con MGI y distintos regímenes de tratamiento con resultados dispares:

Uysal (15) y colaboradores, analizaron retrospectivamente los datos de 720 pacientes, de 22 centros de patología mamaria de Turquía, diagnosticadas de MGI y encontraron una tasa de incidencia de recidiva global del 17% y de recidiva después del tratamiento del 3%. Encontraron una asociación significativa entre la recidiva de MGI y el antecedente de embarazo, lactancia, hábito tabáquico e infección mamaria. No encontraron diferencias significativas en la asociación de la recidiva de MGI con los siguientes factores: uso de ACO, cualquier tratamiento de la MGI (sólo médico, sólo quirúrgico, médico + cirugía o cirugía + médico), nivel académico, enfermedades crónicas asociadas, lugar de nacimiento o residencia actual.

Azizi (106) y colaboradores, analizaron retrospectivamente los datos de 474 pacientes, de 3 hospitales universitarios de Teherán, diagnosticadas de MGI y encontraron una tasa de incidencia de recidiva global del 24,8%, en la mayoría el manejo terapéutico fue con tratamiento médico asociado o no a cirugía y sólo

un 15.1% con conducta expectante. Encontraron sólo una asociación significativa entre la recidiva de MGI y la presencia de lesiones cutáneas en la mama afecta. No encontraron diferencias significativas en la asociación de la recidiva de MGI con los siguientes factores: historia familiar de cáncer de mama, uso de ACO, antecedente de embarazo o diabetes.

Yilmaz (60) y colaboradores, analizaron retrospectivamente los datos de 110 pacientes, de un hospital universitario de Turquía, a las que dieron tratamiento con corticoides, a los casos de respuesta incompleta, reactivación de las lesiones o fallo de cumplimiento se les ofreció exéresis quirúrgica y estas pacientes (n=63) fueron las incluidas para analizar los factores de riesgo de recidiva. La incidencia de recidiva fue del 12.6%. Encontraron una asociación significativa entre la recidiva de MGI y el número de partos, duración de la lactancia, IMC, la presencia de fistulas, abscesos e inflamación luminal. No encontraron diferencias significativas en la asociación de la recidiva de MGI con los siguientes factores: uso de ACO, paridad ≤ 2 , edad del primer parto, lateralidad, bilateralidad, uso de sujetador, hábito tabáquico, hiperemia, mastodinia. Diseñó una herramienta de puntuación de los factores de riesgo de recidiva (Tabla 5) que resultó estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en las pacientes con recidiva (5.1) en comparación con las pacientes sin recidiva (1.9).

Score MGI	0	1
Nº partos	<2	≥ 2
Duración Lactancia	<18 meses	≥ 18 meses
IMC (kg/m ²)	<31	≥ 31
Inflamación luminal	Ausente	Presente
Fistula	Ausente	Presente
Abscesos	Ausente	Presente

Tabla 5. Score MGI. Adaptado de Yilmaz et al (59)

Otros autores han encontrado como factores estadísticamente significativos de recidiva el habito tabáquico y la presencia de *C. Kroppenstedtii* (17), así como la edad al diagnóstico (28).

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La hipótesis principal del proyecto es:

“ El estudio de las diferentes opciones de tratamiento de la MGI nos permitirá valorar cuál es la mejor opción terapéutica para la Mastitis Granulomatosa Idiopática en nuestro medio”

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia de las tres líneas aceptadas de tratamiento para la MGI:

Conducta expectante

Tratamiento médico

Tratamiento quirúrgico

comparándolas en cuanto a la presentación o no de recidiva de la enfermedad.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar las características epidemiológicas de las pacientes con MGI
2. Analizar los antecedentes médicos de las pacientes con MGI
3. Analizar la forma de presentación clínica de las pacientes con MGI
4. Analizar los hallazgos radiológicos de las pacientes con MGI
5. Analizar y comparar los distintos tipos de tratamiento realizados en las pacientes con MGI, en cuanto al tiempo en alcanzar la remisión completa y sus posibles complicaciones.
6. Analizar las características de las pacientes con MGI que presentaron recidiva.
7. Determinar Factores de riesgo de recidiva.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el que se analizaron los datos clínicos de una cohorte de pacientes tratadas por MGI.

No se realizó ninguna intervención.

4.2 CONTEXTO DEL ESTUDIO

Se recogieron retrospectivamente los datos de las historias clínicas de todas las mujeres diagnosticadas histopatológicamente de MGI por BAG, de las unidades de patología mamaria de tres hospitales de tercer nivel: Hospital Universitari General de Catalunya, Hospital Universitari Vall d'Hebrón y Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, en un periodo de 15 años de 2003 a 2017.

Se analizaron y compararon, en relación a la recidiva, las tres opciones terapéuticas en el manejo de pacientes diagnosticadas de MGI: conducta expectante, corticoterapia y cirugía.

Se analizaron también otros datos, de las pacientes, como los antecedentes familiares, personales, obstétricos, patológicos, la presentación clínica, el diagnóstico por la imagen, la remisión y la recidiva de la enfermedad, con el propósito de estudiar las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas, así como, la evolución de la enfermedad.

4.2.1 Criterios de inclusión

El criterio de inclusión estuvo basado estrictamente en el estudio AP incluyéndose las pacientes, cuya biopsia, se ajustó a los criterios histológicos de MGI: presencia de reacción inflamatoria granulomatosa, centrada en los lóbulos mamarios, en ausencia de necrosis caseosa o algún microorganismo específico, con o sin microabscesos y sin evidencia de malignidad.

4.2.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión sirvieron para descartar otras mastitis granulomatosas y fueron:

- Presencia de agentes patógenos
- Presencia de malignidad
- Presencia de mastitis periductal
- Presencia de enfermedades autoinmunes
- Presencia de cuerpos extraños

4.2.3 Variables recogidas

- Identificación de la paciente (codificada)
- Procedencia (categórica)
- Edad (continua)
- Paridad, TPAL (categórica)
- Edad en el primer parto (continua)
- Meses de lactancia (continua)
- Lactancia prolongada (continua)
- Uso de ACO (categórica) (sí/no)
- Consumo de tabaco (categórica) (sí/no)
- IMC > 30 (categórica) (sí/no)
- Enfermedades asociadas (campo libre)

- Cáncer (categórica) (sí/no)
- HTA (categórica) (sí/no)
- Depresión (categórica) (sí/no)
- Fibromialgia (categórica) (sí/no)
- Historia familiar de cáncer (campo libre)
- Hallazgos Clínicos (campo libre)
- Dolor (categórica) (sí/no)
- Masa palpable (categórica) (sí/no)
- Eritema (categórica) (sí/no)
- Retracción del pezón (categórica) (sí/no)
- Presencia de abscesos (categórica) (sí/no)
- Presencia de fístula (categórica) (sí/no)
- Fiebre (categórica) (sí/no)
- Tamaño de la lesión (continua)
- Severidad de la MGI (continua)
- Lateralidad (categórica) (D/I)
- Localización, cuadrante (cualitativa)
- Hallazgos mamográficos (campo libre)
- BIRADS mamografía (continua)
- Hallazgos ecográficos (campo libre)
- BIRADS ecografía (continua)
- Hallazgos RM (campo libre)
- BIRADS RM (continua)
- Tratamiento realizado (categórica): "Antibiótico", "Conducta expectante", "Corticoterapia", "Cirugía".
- RC (categórica) (sí/no)
- Tiempo hasta la RC (continua)
- Recidiva (categórica) (sí/no)
- Tiempo hasta la recidiva (continua)
- Tratamiento post-recidiva (categórica)

4.3 PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico que se realizó en todos los casos fue clínico, radiológico e histopatológico.

4.3.1 Clínico

Se recogió una detallada historia clínica de todas las pacientes para descartar la presencia de comorbilidades como la tuberculosis, sarcoidosis o enfermedades autoinmunes.

Se recogieron los síntomas que presentaban las pacientes, especialmente si las lesiones eran o no dolorosas, así como la presencia de inflamación, masas palpables, cambios en el pezón, la piel, presencia de ulceraciones, fistulas y su remisión o recidiva.

La exploración clínica fue el primer procedimiento diagnóstico que se realizó a todas las pacientes con el fin de identificar masas palpables, eritema cutáneo, formación de abscesos, fistulas, ulceraciones, retracción del pezón y presencia de adenopatías axilares.

4.3.2 Radiológico

Se realizó mamografía, con proyecciones craneocaudal y mediolateral oblicua, y ecografía mamaria a todas las pacientes, excepto una a la que sólo se le realizó ecografía. La Resonancia magnética se realizó en aquellas pacientes con MGI difusa.

El tamaño de las lesiones fue calculado ecográficamente y según el mismo y la presencia de ulceraciones y fistulas, clasificamos en tres niveles la severidad de

la MGI: leve < 2cm, moderada 2-5 cm y/o presencia de una fístula y severa > 5cm o múltiples fístulas y/o ulceraciones.

Las exploraciones fueron realizadas por radiólogos expertos en diagnóstico por la imagen de la mama.

Los hallazgos radiológicos fueron registrados usando la terminología descrita por el American College of Radiology Breast Imaging and Data System (BI-RADS), que es la terminología estándar que se utiliza universalmente.

Categoría	Definición	Manejo	Posibilidad Malignidad
0	No concluyente Necesita imágenes adicionales Exploraciones anteriores	Recitar a la paciente	N/A
1	Mama normal	Cribaje rutinario	0%
2	Hallazgos benignos	Cribaje rutinario	0%
3	Probablemente benigno	Control 6-12 meses	≤2%
4	Sospechoso de malignidad	Biopsia	4a Baja sospecha >2- ≤10% 4b Moderada sospecha >10- ≤50% 4c Alta sospecha >50- ≤95%
5	Altamente sugestivo de malignidad	Biopsia	>95%
6	Malignidad confirmada con Bx	Según tipo de Cáncer	N/A

Tabla 6. Terminología BI-RADS. Adaptada de Magny (106)

4.3.3 Histopatológico

A todas las pacientes se les realizó BAG y las muestras, fijadas en formol al 10%, se remitieron a la Unidad de Anatomía Patológica de los diferentes centros, así como las obtenidas por cirugía, se incluyeron en parafina y se realizaron secciones de 3µm que se tiñeron con hematoxilina-eosina y se examinaron microscópicamente.

4.3.4 Microbiológico

Todas las muestras, de tejido o contenido de abscesos, fueron enviadas para análisis microbiológico con tinciones (Gram, Periodic Acid Schiff PAS) y cultivos convencionales para bacterias y hongos.

4.4 PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO

La elección del tratamiento se realizó tras una información completa a la paciente de la MGI, haciendo hincapié en que no es una condición maligna, que es una enfermedad crónica y que independientemente del tratamiento elegido existe la posibilidad de recidiva de la enfermedad. Los efectos secundarios y complicaciones de los tratamientos aceptados para la MGI también fueron informados, así como a posibilidad de remisión espontánea, si bien, ésta podía dilatarse en el tiempo por más de 18 meses.

Se recogieron los diferentes tipos de tratamiento realizados a las pacientes con MGI:

Conducta expectante o tratamiento expectante incluyéndose también en este grupo a aquellas pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo al diagnóstico de MGI o drenaje de abscesos si fue necesario.

El tratamiento médico recogido fue antibioticoterapia, corticoterapia, MTX.

El tratamiento antibiótico se realizó previo al diagnóstico o en los casos de MGI con sospecha de mastitis bacteriana. En los casos de tratamiento empírico se utilizó amoxicilina/clavulánico, 875 mg/125 mg cada 8 horas, durante 10-14 días o según antibiograma cuando se disponía del mismo.

La corticoterapia se utilizó inicialmente a dosis altas de metilprednisolona 60 mg/día (1 mg/kg/día), vía oral, de 1-2 semanas y se fue disminuyendo la dosis según la respuesta clínica hasta un total de 3 meses de tratamiento. Se recogieron los efectos secundarios de la medicación.

El tratamiento con MTX se realizó cuando no hubo RC con la corticoterapia, a dosis de 10 mg/semana.

En cuanto al tratamiento quirúrgico se recogieron los diferentes tipos de intervenciones realizadas: escisión amplia de la lesión con márgenes libres de MGI de 5-10mm, cuadrantectomía, y las complicaciones quirúrgicas que se presentaron.

En algunos casos se combinaron diferentes modalidades de tratamiento de la MGI.

4.5 VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA MGI

Todas las pacientes requirieron seguimiento cada 2-3 meses para evaluar la remisión, progresión o recidiva. Las pacientes tratadas con corticoides tuvieron seguimiento clínico inicial bisemanal para descartar posibles efectos secundarios y reducir la dosis si mejoraban las lesiones.

En las visitas de seguimiento se realizó exploración física y control ecográfico hasta la RC y posteriormente control clínico y ecográfico cada 6 meses y mamográfico anual.

Se definió RC como la ausencia de signos inflamatorios, la remisión de lesiones palpables y la cicatrización completa de todas las heridas quirúrgicas, úlceras y fístulas, clínica y radiológicamente.

Se definió respuesta parcial como la mejora de las lesiones en al menos un 50% clínica y radiológicamente a los 3 - 6 meses del inicio del tratamiento.

Se definió recidiva como la reaparición de síntomas y/o signos como dolor, mastitis, masa palpable, úlcera, fístula o aparición de absceso después de la RC.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos, de los tres centros descritos, a través de un formulario común, on line (Google forms), que exporta directamente la información a una tabla de datos formato Sheets.

4.6.1 Estrategia de análisis

4.6.1.1 Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias de cada una de las categorías en los grupos a estudio.

Para las variables cuantitativas se estudiaron los gráficos de cuantiles y se empleó un test de Shapiro-Wilk para contrastar como hipótesis nula la normalidad de la distribución. Los datos se describieron mediante la media y la

desviación estándar cuando la distribución de la variable fue normal, y mediante la mediana, valor mínimo y máximo en caso contrario.

4.6.1.2 Análisis de riesgo

La posibilidad de Recidiva fue contrastada con cada una de las variables independientes de interés.

Para las variables cuantitativas no se empleó un test de student , porque las dos variables cuantitativas que tuvimos: edad de las pacientes y tamaño de las lesiones no se ajustaron a una distribución normal, como podemos observar en las gráficas de cuantiles, que muestran que las variables cuantitativas edad y tamaño no se ajustan a una distribución normal (Gráfica 1).

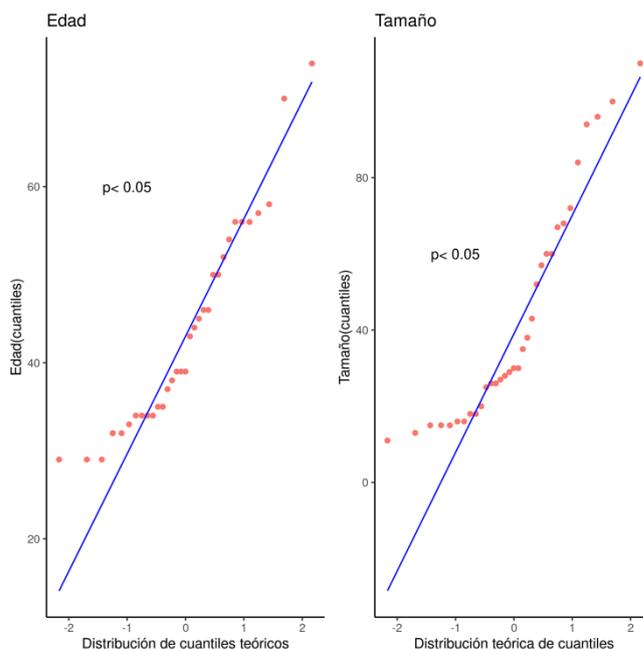


Gráfico 1. Test de Shapiro

En ambos casos el test de Shapiro Wilks mostró una $p < 0.05$ rechazándose la hipótesis nula de igualdad de distribuciones (Tabla 7), por este motivo, al no cumplir criterios de normalidad, se utilizó un test no paramétrico para estas variables.

	p.valor
Edad	0.0143895
Tamaño	0.0009459

Tabla 7. Test de Shapiro

Para las variables categóricas se procedió a un contraste de hipótesis mediante el test de la Chi cuadrado o bien mediante el test de Fisher en casos en los que hubo menos de 5 individuos en alguna de las celdas de la tabla de contingencia.

La hipótesis nula a estudio fue:

Ho: la probabilidad de recidiva no está relacionada con la variable.

La hipótesis alternativa fue :

H1: la probabilidad de recidiva está significativamente relacionada con la variable.

En el caso de las variables ligadas a una evolución en el tiempo, se llevó a cabo un análisis de supervivencia y una regresión de Cox para calcular el Hazard ratio.

Finalmente se procedió a elaborar un modelo de regresión incluyendo aquellas variables que mostraron una asociación significativa con la variable recidiva mediante un modelo generalizado lineal de tipo binomial con selección de variables hacia atrás (backward stepwise).

Se estableció un umbral del 5% para la significación estadística.

4.6.1.3 Software

Se utilizó el software libre R (RStudio Team, 2015. Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA) y los paquetes gmodels (Warnes et al. 2018) y boot

(Canty A. Ripley B.,2019). Para la elaboración de las tablas se utilizó el paquete kableExtra (Hao Zhu,2020). Para las representaciones gráficas se utilizaron los paquetes ggplot2 (Wickham H., 2016) y survminer (Kassambra et al, 2021).

4.7 REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura para discutir protocolos diagnósticos y planes de tratamiento que puedan ser eficaces para el manejo de esta enfermedad poco común.

La estrategia de búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Web of Science y ScienceDirect. con los siguientes términos: “idiopathic granulomatous mastitis”, “granulomatous mastitis”, “idiopathic granulomatous lobular mastitis”, “non-puerperal mastitis”.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el comité ético de investigación clínica de la Universitat Internacional de Catalunya (UIC).

Ha sido realizado siguiendo las directrices señaladas por las buenas prácticas clínicas en investigación y con la declaración de Helsinki y revisiones sucesivas.

Se ha respetado la confidencialidad de los datos de las pacientes, en cumplimiento del Reglamento Europeo de Protección de Datos ((UE) 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Los datos son anónimos, han sido codificados con un código numérico y han sido custodiados únicamente por la investigadora principal mediante un formulario on line (Google forms) que se transforma en base de datos formato Excel.

Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado antes de someterse a cualquier procedimiento invasivo incluyendo la cirugía. Al ser un estudio retrospectivo no se requirió un consentimiento específico para la inclusión de pacientes en el estudio.

Tratándose de un estudio observacional en el que no se realizó ninguna intervención, no se requirieron recursos materiales, económicos ni humanos.

4.9 CONFLICTO DE INTERESES

En el presente estudio no hubo ningún conflicto de interés que declarar.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN

Durante el periodo de estudio fueron diagnosticadas de MGI 33 pacientes en las Unidades de mama de tres centros, de las que 14 provenían del Hospital Universitari Vall d' Hebrón, 4 del Hospital Universitari Germans Tries i Pujol y 15 del Hospital Universitari General de Catalunya.

La mediana de edad fue 39 años con un rango de 29 a 74 años, de las que 25 (75,75%) estaban en edad fértil y una de ellas (3,03%) era una gestante de 34 semanas.

En cuanto a la paridad, 26 (78,79%) fueron multíparas y 7 (21,21%) nulíparas. En las multíparas, 22 pacientes (66,67%) tuvieron 1 o 2 hijos y 4 (12,12%) tuvieron 3 o más hijos. La mediana de edad en el primer parto fue de 28 años con un rango de 23 a 36 años. El antecedente de lactancia se encontró en 20 pacientes (60,61%), de las 13 pacientes que no lactaron: 6 (18,18%) realizaron lactancia artificial y 7 (21,21%) fueron nulíparas. La lactancia prolongada (>18 meses) fue llevada a cabo por 8 pacientes (24,24%).

El tratamiento previo con anticonceptivos orales se encontró en 4 pacientes (12,12%).

En 12 casos (36,36%) se encontró el antecedente de tabaquismo. (Figura 5)

Ninguna de las pacientes tenía antecedente de tuberculosis, sarcoidosis, enfermedades del tejido conectivo o cualquier otra enfermedad infecciosa que pudiera ser causa de inflamación granulomatosa mamaria.

Otras enfermedades que presentaron fueron: en 3 casos (9,09%) hipertensión arterial; 3 casos (9,09%) sd. depresivo; 2 casos (6,06%) cáncer, de los que uno fue de cérvix y otro de timo; 2 casos (6,06%) obesidad; comorbilidades con sólo 1 caso (3,03%) fueron: trombofilia, pirosis crónica, IgG2 elevada, fibromialgia, osteoporosis, anorexia-bulimia, hipotiroidismo.

Hubo 3 casos (9,09%) de antecedente familiar (AF) de cáncer de mama, en 2 casos la madre y en 1 caso una hermana. Se encontró en 1 caso (3,03%) el antecedente de una hermana con cáncer de ovario. Ninguno de los casos del estudio presentó AF de MGI.(Tabla 8)

Variable	N(%)
Edad	
Edad	39(29-74)
Edad del primer parto	28(23-36)
Paridad	
nulipara	7 (21.21 %)
≤2 partos	22 (66.67 %)
>2 partos	4 (12.12 %)
Tabaquismo	
Sí	12 (36.36 %)
No	21 (63.64 %)
Lactancia materna	
Sí	20 (60.61 %)
No	13 (39.39 %)
Lactancia > 18 meses	8 (24.24 %)
Anticonceptivos orales	
Sí	4 (12.12 %)
No	29 (87.88 %)
Enfermedades	
Cancer	2 (6.06 %)
Obesidad	2 (6.06 %)
Depresión	3 (9.09 %)
HTA	3 (9.09 %)
Antecedentes familiares	
Cáncer de mama	3 (9.09 %)

Tabla 8. Datos Poblacionales

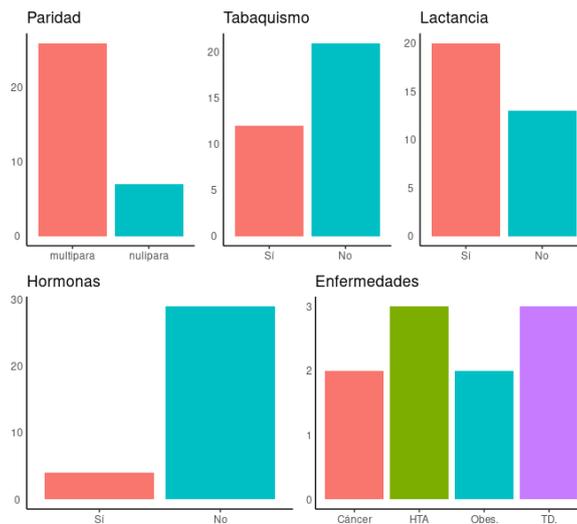


Figura 5. Datos Poblacionales

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

En el presente estudio casi todas las lesiones de MGI fueron unilaterales, sólo 1 caso (3,03%) presentó una recidiva de MGI bilateral. En 22 pacientes (66,67%) se localizaron en la mama derecha y en un 69,7% en los cuadrantes superoexternos. (Tabla 9)

	Número de casos (%)
Lateralidad	
Derecha	22 (66.67 %)
Izquierda	11 (33.33 %)
Cuadrantes	
Cuadrantes externos	23 (69.70 %)
Cuadrantes internos	9 (27.28 %)
Retroareolar	1 (3.03 %)

Tabla 9. Localización de las lesiones

El hallazgo más frecuente fue la masa palpable en 32 pacientes (96,97%) (Figura 6), en 11 casos (33,33%) se encontró eritema cutáneo, en 5 (15,15%) retracción del pezón, 3 casos (9,09%) presentaron abscesos y sólo hubo en 1 caso (3,03%)

de ulceración cutánea y en otro (3,03%) de fístula. La presencia de adenopatías se encontró en 3 (9,09%) pacientes. (Tabla 10)

Las lesiones de MGI fueron dolorosas en 10 pacientes (30,3%) y sólo 1 (3,03%) presentó fiebre.

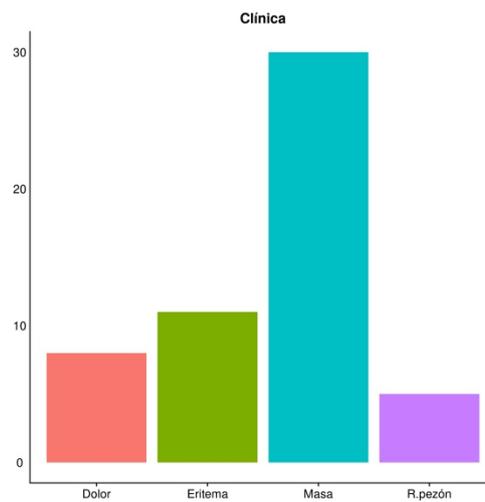


Figura 6. Presentación Clínica

Síntoma	Número de casos (%)
Masa palpable	32 (96.97 %)
Retracción	5 (15.15 %)
Dolor	10 (30.3 %)
Eritema	11 (33.33 %)
Absceso	3 (9.09 %)
Ulceración	1 (3.03 %)
Adenopatía	3 (9.09 %)
Fístula	1 (3.03 %)
Fiebre	1 (3.03 %)

Tabla 10. Presentación Clínica

5.3 DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN DE LA POBLACIÓN

5.3.1 Hallazgos mamográficos (Figura 7)

La mamografía fue realizada a 32 de las 33 pacientes, en un caso no se realizó se trataba de una paciente de 32 años a la que se realizó ecografía mamaria y BAG que fueron suficientes para el diagnóstico.

El hallazgo más frecuentemente detectado fue el nódulo mamario o masa mamaria focal en 16 pacientes (48,48%) (Figura 8), seguido de la densidad asimétrica en 11 pacientes (33,33%) focal (Figura 9) o difusa (figura 10), pseudonódulo en 2 pacientes (6,06%) y mama extremadamente densa en 1 caso (3,03%) no pudiéndose observar ningún signo específico . En 2 pacientes (6,06%) la mamografía fue informada como normal. Las alteraciones cutáneas por engrosamiento o edema fueron detectadas en 9 pacientes (27,27%) (Tabla 11). De los 5 casos de retracción clínica del pezón fueron confirmados mamográficamente 3 casos. No se observaron microcalcificaciones en ninguna paciente.

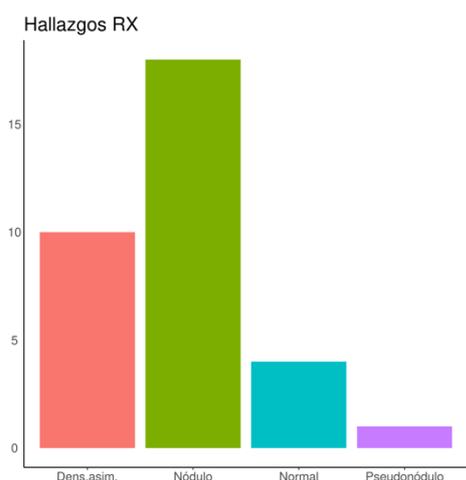


Imagen	Número de casos (%)
Densidad asimétrica	11 (33.33 %)
Nódulo mamario	16 (48.48 %)
Pseudonódulo	2 (6.06 %)
Afectación cutánea	9 (27.27 %)
Pseudonódulo	2 (6.06 %)

Tabla 11. Hallazgos Mamográficos

Figura 7. Hallazgos Mamográficos

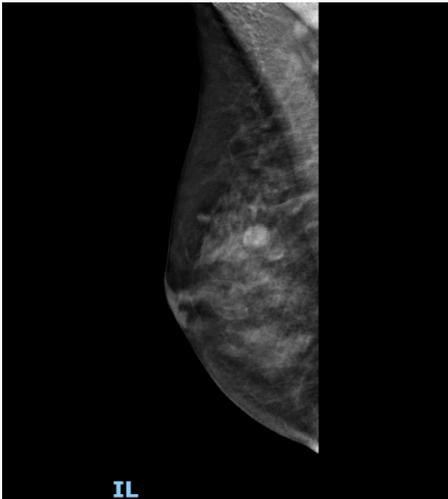


Figura 8. Nódulo

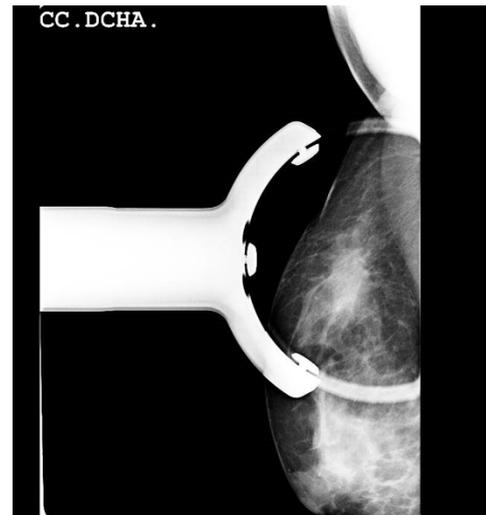


Figura 9. Densidad Asimétrica

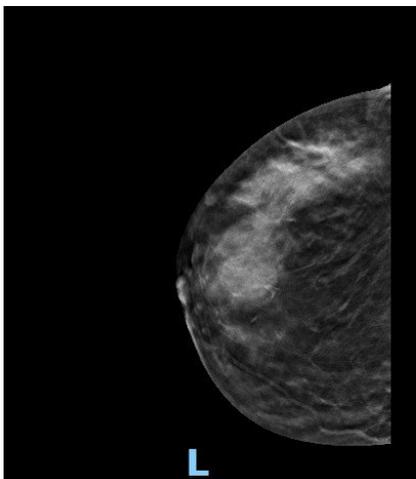


Figura 10. MGI severa. Aumento de densidad

Según la clasificación BIRADS en 9 casos (33,33%) no hubo sospecha de malignidad mientras que 23 casos (69,7%) fueron sospechosos o altamente sospechosos de malignidad. Presentaron categoría 4 BIRADS 17 pacientes (51,52%) y 5 BIRADS 6 pacientes (18,18%). (Tabla 12)

mxBIRADS	N(%)
0	1 (3.03)
1	2 (6.06)
2	1 (3.03)
3	5 (15.15)
4a	3 (9.09)
4b	9 (27.27)
4c	5 (15.15)
5	6 (18.18)

Tabla 12. BIRADS Mamografía

5.3.2 Hallazgos ecográficos

La ecografía se realizó a todas las pacientes del estudio.

El hallazgo ecográfico más frecuentemente detectado fue el nódulo mamario (Figura 11), con su eje longitudinal paralelo a la pared torácica, en 29 pacientes (87,87%), en 7 casos (21,21%) se trató de nódulo irregular con márgenes angulados o lobulados y en algún caso mal definidos y en 22 pacientes (66,67%) fueron nódulos regulares con márgenes lobulados o angulados o bien definidos. Encontramos nódulos hipervascularizados con captación doppler en 3 casos (9,09%) (Figura 12).

Otros hallazgos ecográficos fueron: pseudonódulo en 1 caso (3,03%) (Figura 14); área heterogénea (Figura 13) en 2 casos (6,06%) en uno de ellos con extensiones tubulares; absceso en 3 casos (9,09%) (figura 15); adenopatías axilares en 2 casos (6,06%) (Figura 16) y en 1 caso (3,03%) el resultado fue de normalidad. (Tabla 13)

Hallazgos	N(%)
Nodulo regular	22 (66.67)
Nodulo irregular	7 (21.21)
Area heterogenea	2 (6.06)
Normal	1 (3.03)
Pseudonodulo	1 (3.03)
Adenopatías	2 (6.06 %)

Tabla 13. Hallazgos Ecográficos



Figura 11. Nódulo



Figura 12. Nódulo vascularizado

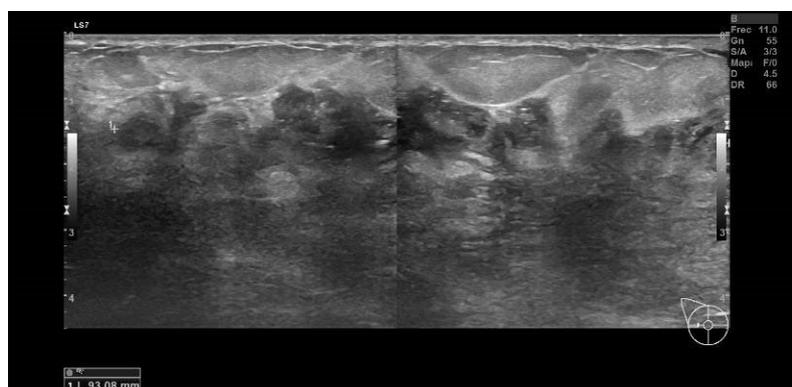


Figura 13. Área Heterogénea

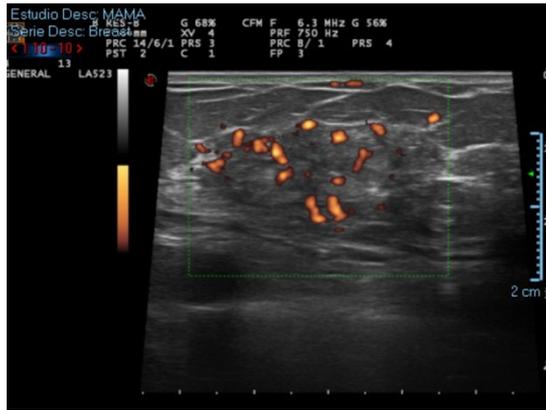


Figura 14. Pseudonódulo



Figura 15. Absceso

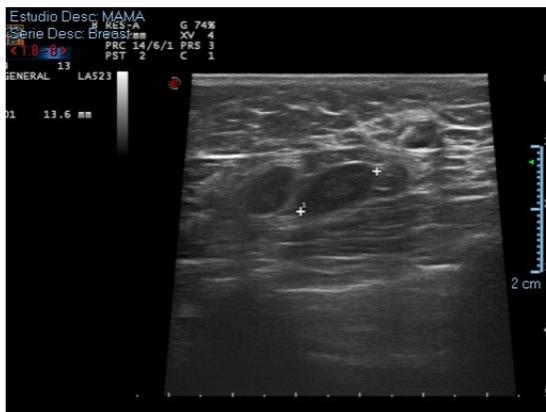


Figura 16. Adenopatías

La mediana del tamaño de las lesiones fue de 30 mm con un rango de 11 a 110mm. El tamaño de las lesiones asociado a la presencia o no de fístulas y ulceraciones nos permitió clasificar la severidad de la MGI en tres categorías: leve 10 casos (30,3%), moderada 11 casos (33,33%) y severa 12 casos (36,36%). (Tabla 14)

MGI leve	10 (30.3 %)
MGI moderada	11 (33.33 %)
MGI severa	12 (36.36 %)

Tabla 14. Grados de severidad de la MGI

Según la clasificación BIRADS en 15 casos (45,45%) no hubo sospecha de malignidad mientras que 18 casos (54,54%) fueron sospechosos o altamente sospechosos de malignidad. Presentaron categoría 4 BIRADS 15 pacientes (45,45%) y 5 BIRADS 3 pacientes (9,09%). (Tabla 15)

ECO Birads	N(%)
1	1 (3.03)
3	14 (42.42)
4	15 (45.45)
5	3 (9.09)

Tabla 15. BIRADS Ecografía

5.3.3 Hallazgos Resonancia Magnética

Se realizó RM en 5 casos (15,15%) con MGI difusa.

En todas ellas se encontró Hiperintensidad en T2, que correspondió a edema del estroma mamario.

En 4 casos (12,12%) se trató de lesiones nodulares, 2 ovaladas (6,06%) y 2 irregulares (6,06%), todas ellas presentaron captación en sus bordes.

En 1 caso (3,03%) fue un realce no nodular con captación heterogénea y patrón de distribución segmentario.

Todos los casos fueron sospechosos o altamente sospechoso de malignidad. En 4 casos (80%) la clasificación BIRADS fue de 5 con alta sospecha de malignidad y en 1 caso (20%) fue 4c BIRADS . (Tabla 16)

mriBirads	N(%)
4c	1 (20)
5	4 (80)

Tabla 16. BIRADS RM

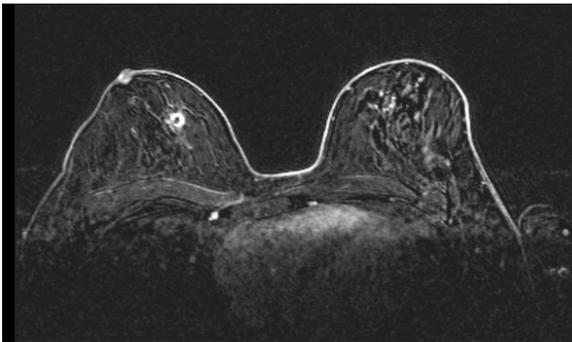


Figura 17. Realce en anillo

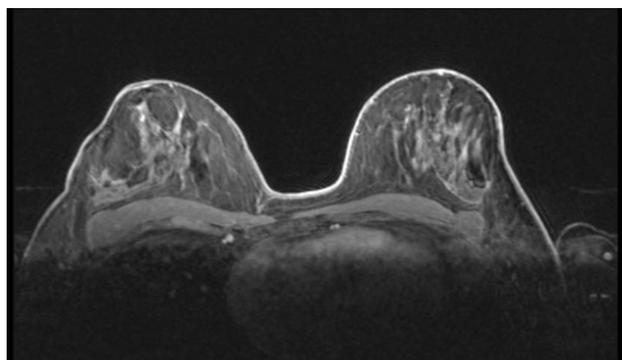


Figura 18. Nódulo irregular

5.4 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN

En todos los casos se enviaron muestras para análisis microbiológico con tinciones (Gram, Periodic Acid Schiff (PAS)) y cultivos convencionales para bacterias y hongos siendo el resultado negativo.

Hubo un caso de sobreinfección tras una resección quirúrgica amplia en el que se aisló un estafilococo aureus.

5.5 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN

El diagnóstico se realizó en 32 pacientes (96,96%) por BAG ecoguiada, sólo hubo 1 caso en el que la muestra se obtuvo por biopsia estereotáxica, ya que la ecografía fue normal.

En todas las pacientes del estudio el diagnóstico definitivo fue MGI y se caracterizó microscópicamente por la presencia de granulomas, sin necrosis caseosa, centrados en los lóbulos con histiocitos epitelioides.

Otros hallazgos microscópicos adicionales fueron: en 19 casos (57,57%) células gigantes multinucleadas; células inflamatorias polimorfonucleares que en 22 casos (66,66%) fueron neutrófilos y en 11 casos (33,33%) fueron eosinófilos; en 17 casos (51,51%) linfocitos; en 11 casos (33,3%) células plasmáticas; en 8 casos (24,24%) macrófagos. La presencia de fibrosis se encontró en 7 casos (21,21%); microabscesos en 3 casos (9,09%) y en 2 casos (6,06%) necrosis grasa. El infiltrado inflamatorio se extendía a los tejidos para e interlobulares.

No hubo en ningún caso evidencia de malignidad.

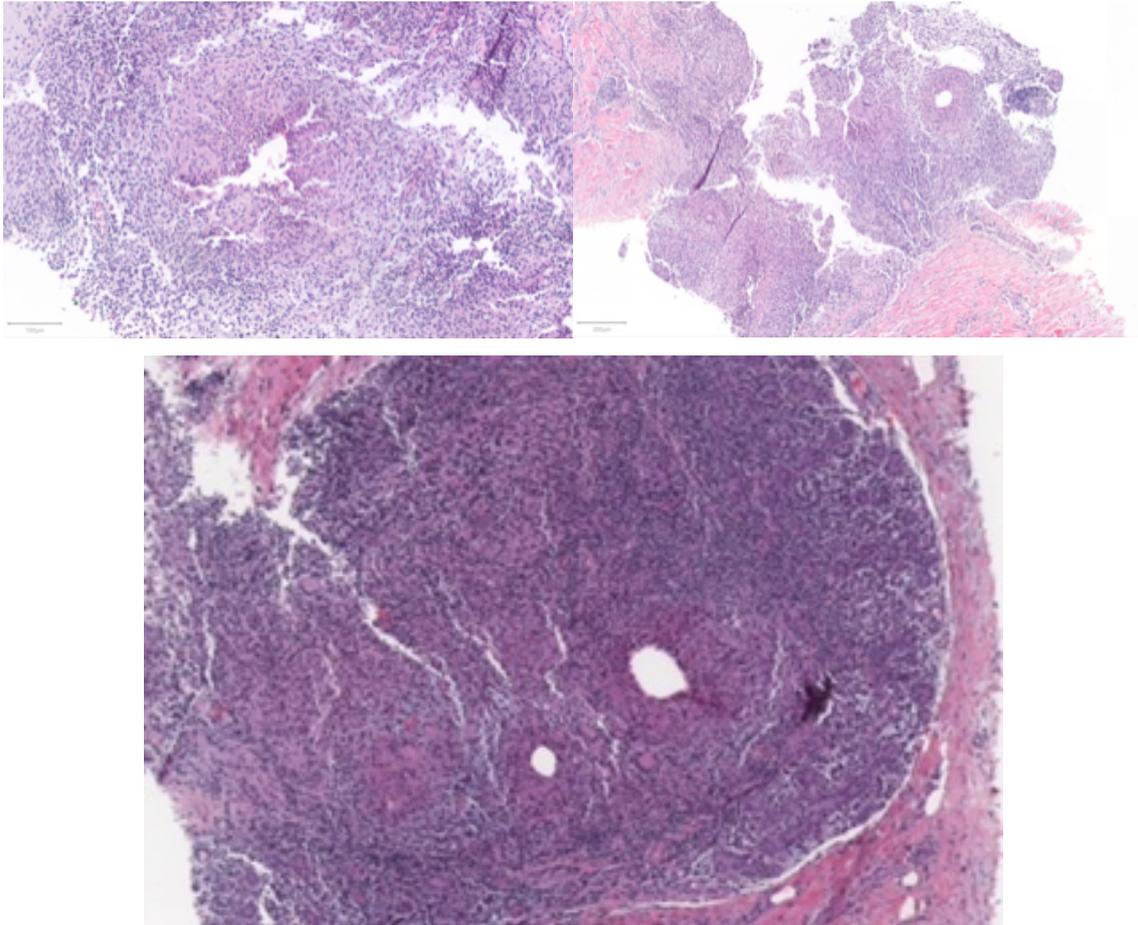


Figura 19. Histopatología de la MGI

En las pacientes que se realizó cirugía como tratamiento de la MGI el aspecto macroscópico de las piezas quirúrgicas demostró una masa dura y firme, que al corte presentaba una arquitectura nodular. El estudio microscópico puso de manifiesto una inflamación granulomatosa como la ya descrita.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TRATAMIENTO

5.6.1 Tratamiento antibiótico

Previo al diagnóstico de MGI 11 pacientes (33,33%) recibieron tratamiento antibiótico empíricamente. El antibiótico utilizado fue la amoxicilina/clavulánico a

dosis de 875mg/125 mg cada 8 horas durante 10 días en 5 casos (15,15%) y 14 días en 6 casos (18,18%).

No hubo respuesta clínica, ni siquiera parcial, en ningún caso y en 2 casos (18,18%) empeoró la clínica y se trataron uno con cirugía y el otro con corticoides.

Las 11 pacientes fueron tratadas posteriormente con Conducta expectante en 3 casos (27,27%); Corticoterapia 3 casos (27,27%) y cirugía 5 casos (45,45%).

Hubo 1 caso (3,03%) de sobreinfección bacteriana post cirugía que se resolvió con tratamiento antibiótico según antibiograma.

De las 11 pacientes tratadas con antibiótico 5 recidivaron (45,45%) presentando significación estadística ($p=0.01$) respecto a las pacientes que no fueron tratadas con antibiótico.

5.6.2 Conducta expectante

En 15 pacientes (45,45%) se realizó conducta expectante con seguimiento clínico y ecográfico cada 2-3 meses y mamográfico anual.

El tamaño de las lesiones de MGI de las pacientes que siguieron Conducta expectante tuvo una mediana de 18 mm con un rango de 11 a 60 mm. El grado de severidad de la MGI fue leve en 9 casos (60%), moderada en 5 casos (33,33%) y severa en 1 caso (6,67%).

La mediana de RC fue de 12 meses con un rango de 2 a 24 meses.

No hubo ninguna recidiva entre las pacientes que se controlaron con Conducta expectante.

5.6.3 Corticoterapia

En 8 pacientes (24,24%) se realizó tratamiento con corticoides.

Se administró metilprednisolona 60 mg/día (1 mg/kg/día) durante 1 semana a 4 pacientes (50%) y durante 2 semanas a las otras 4 y se fue disminuyendo la dosis, progresivamente, según la respuesta clínica hasta un total de 2 meses en 2 pacientes (25%) y de 3 meses de tratamiento a 6 pacientes (75%).

Se obtuvo una RC en 6 casos (75%) con una mediana de 4,75 meses y un rango de 2 a 12 meses.

Hubo dos casos, en los que tras tres meses de corticoterapia, se obtuvo una respuesta parcial y requirieron, en 1 caso tratamiento con MTX y en el otro caso una nueva tanda de corticoterapia. En ambos casos se consiguió una RC a los 6 y 12 meses respectivamente.

La paciente que requirió dos tandas de corticoides presentó en dos ocasiones un absceso que tuvo que ser drenado siendo negativos los cultivos microbiológicos de las secreciones drenadas.

El tamaño de las lesiones de MGI de las pacientes que fueron tratadas con corticoides tuvo una mediana de 67,5 mm con un rango de 43 a 110 mm. El grado de severidad de la MGI moderada en 1 caso (12,5%) y severa en 7 casos (87,5%).

De las pacientes que fueron tratadas con corticoides 2 (25%) presentaron recidiva de la MGI a los 90 y 365 días respectivamente y se solucionaron finalmente con una nueva tanda de corticoterapia en cada caso hasta un total de 3 meses. No hubo ningún caso de re-recidiva.

No encontramos efectos secundarios relacionados con la corticoterapia en ninguna de las 8 pacientes tratadas con corticoides.

5.6.4 Tratamiento Quirúrgico

En 10 pacientes (30,30%) se realizó cirugía.

No se consideró como cirugía el drenaje de abscesos que se realizó en 3 pacientes (9,09%), siendo tratadas las tres con cirugía posteriormente y en 1 paciente que fue tratada con 2 tandas corticoides y presentó dos abscesos.

El tamaño de las lesiones de MGI de las pacientes que fueron tratadas con cirugía tuvo una mediana de 34 mm con un rango de 20 a 100 mm. El grado de severidad de la MGI fue leve en 1 caso (10%), moderada en 5 casos (50%) y severa en 4 casos (40%).

En todos los casos se realizó resección amplia de la lesión y presentaron márgenes libres de MGI en la pieza quirúrgica. En 8 casos (80%) se realizó en un solo acto quirúrgico, mientras que en 2 casos (20%) se requirió más de una cirugía, ambos en relación a la presencia de fístula, postquirúrgica en un caso que requirió una segunda intervención y prequirúrgica, en el otro, que requirió 3 intervenciones más.

Las complicaciones quirúrgicas se presentaron en 5 pacientes (50%) y fueron:

- Mala perfusión cutánea con aparición de úlcera (10%)
- Fístula postquirúrgica (10%)
- Mal resultado estético por retracción de cicatriz y asimetría mamaria (10%)
- Infección de herida (10%)
- Dehiscencia de cicatriz (10%)

Se obtuvo una respuesta completa en 8 casos (80%) con una mediana de 1,5 meses y un rango de 0,5 a 3 meses. En los 2 casos (20%) que se obtuvo

respuesta parcial fue en un caso, por la presencia de fístula postquirúrgica que requirió una segunda intervención y el otro, la paciente que presentó fístula prequirúrgica, que requirió 3 intervenciones más.

De las pacientes que fueron tratadas con cirugía 4 (40%) presentaron recidiva a los 30, 90 y en dos casos 180 días de la RC. Se realizó nueva cirugía en 2 casos: en uno de ellos una nueva resección amplia y en el otro caso cuadrantectomía. Los otros 2 casos de recidiva tras cirugía fueron tratados con una tanda de corticoterapia de 3 meses en total, una de las pacientes había presentado recidiva bilateral. Todas las pacientes que presentaron recidiva alcanzaron la RC y no hubo ningún caso de re-recidiva.

Tratamiento	Número de casos (%)
Conducta expectante	15 (45.45 %)
Cirugía	10 (30.3 %)
Corticoterapia	8 (24.24 %)

Tabla 17. Tipo de Tratamiento

5.6.5 Análisis de supervivencia en función del tipo de tratamiento

Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en los tiempos de curación según los diferentes tipos de tratamiento. A los 3 meses todos los casos quirúrgicos estaban resueltos mientras que los casos tratados con corticoides tardaron hasta 12 meses y en la conducta expectante se prolongó hasta los 24 meses, como podemos visualizar en la gráfica de Kaplan Meier (Gráfica 2). Sin embargo, cuatro casos de tratamiento quirúrgico recidivaron a los 30, 90 y 180 días y 2 casos de corticoterapia recidivaron a los 90 días y al año, mientras que en el caso de la Conducta Expectante no hubo recidivas.

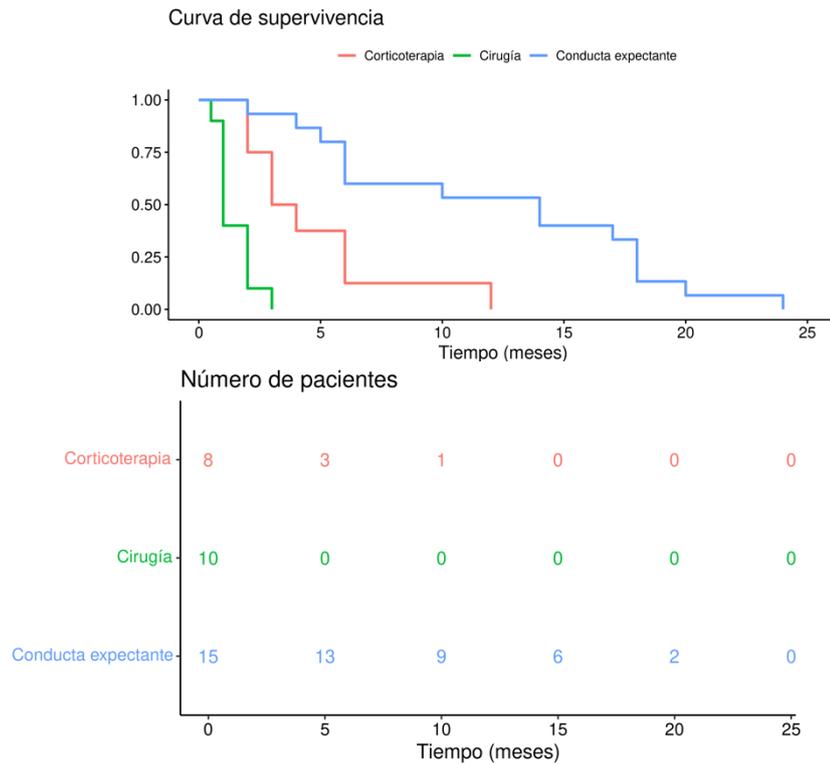


Gráfico 2. Tiempo de RC según tipo de tratamiento

El análisis de Cox mostró un Hazard ratio, para el tiempo de curación según el tipo de tratamiento, estadísticamente significativo de 7.69 para tratamiento quirúrgico (95% IC 2.29-25.78) y de 0.22 para la conducta expectante (95% IC 0.08-0.63) respecto a la corticoterapia (Tabla 18).

Tratamiento	HR	95 % IC
Cirugía	7.69	2.29 - 25.78
Conducta expectante	0.22	0.08 - 0.63

Tabla 18. Hazard Ratio para el tiempo de RC según tipo de Tratamiento

5.6.6 Tamaño de la lesión y severidad de la MGI según tipo de tratamiento

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en relación a la mediana del tamaño de las lesiones y el tipo de tratamiento realizado. (Tabla 19)

Tratamiento	Tamaño	p.valor
Corticoterapia	67.5	0.0001
Cirugía	34.0	
Conducta expectante	18.0	

Tabla 19. Tamaño de la lesión según tipo de Tratamiento

Las lesiones de mayor tamaño 67.5 mm (43-110) fueron tratadas con corticoides, mientras que las de tamaño intermedio 34 mm (20-100) fueron tratadas con cirugía y las de menor tamaño 18mm (11-60) con Conducta expectante.

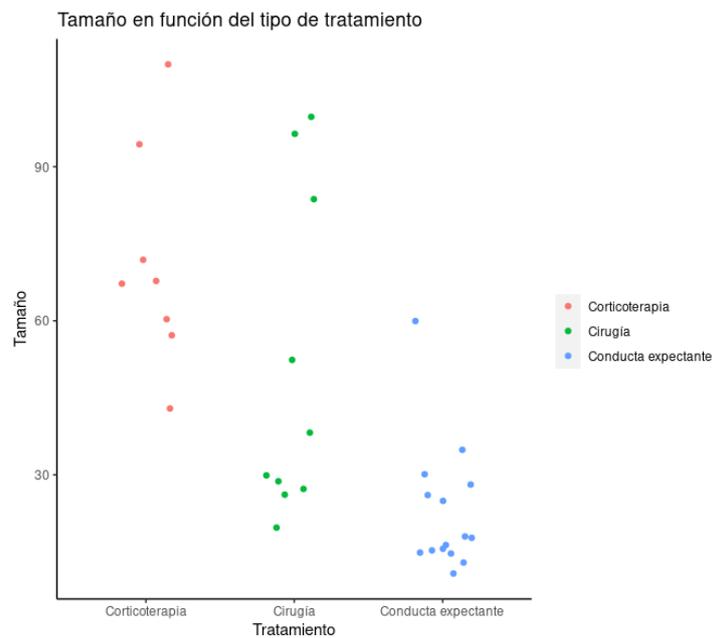


Gráfico 3. Tamaño de la lesión según tipo de tratamiento

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en relación al grado de severidad de la MGI y el tipo de tratamiento realizado (Tabla 20).

	Corticoterapia	Cirugía	Conducta expectante	p.valor
Tamaño	67.5	34	18	p<0.05
Grado de severidad				
MGI leve	0 (0)	1 (10)	9 (90)	p<0.05
MGI moderada	1 (9.09)	5 (45.45)	5 (45.45)	
MGI severa	7 (58.33)	4 (33.33)	1 (8.33)	
Tiempo de remisión	4.75	1.45	12.13	p<0.05
Recidiva	2 (33.33)	4 (66.67)	0 (0)	p<0.05

Tabla 20. Resultados según tipo de Tratamiento

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA RECIDIVA

En el estudio presentaron recidiva 6 casos siendo el índice de recidiva del estudio del 18,18%.

El tiempo de seguimiento fue al menos de 2 años en todas las pacientes y un mínimo de 1 año después de la recidiva.

5.7.1 Características de las pacientes que presentaron Recidiva

La mediana de edad de las pacientes que recurrieron fue de 37 años con un rango de 29 a 54 años.

En cuanto a la paridad 2 pacientes (33,33%) fueron nulíparas y 4 (66,67%) fueron multíparas, pero ninguna había tenido más de 2 hijos. El antecedente de lactancia se encontró en 4 pacientes (66,67%) y sólo una de ellas había realizado una lactancia prolongada de 20 meses.

Sólo hubo 1 paciente (16,67%) que había tomado ACO.

El antecedente de tabaquismo se encontró en 1 caso (16,67%).

En 5 pacientes (83,33%) se encontraron comorbilidades: cáncer de timo, trombofilia, pirosis crónica, anorexia-bulimia e hipotiroidismo. Una paciente (16,67%) era obesa (Tabla 21).

El antecedente familiar de cáncer de mama se encontró en 1 caso (16,67%).

	Recidiva (%)	No Recidiva (%)	p.value
N.casos	6 (18.18)	27 (81.81)	
Edad mediana	37(29-54)	44(29-74)	0.24
Tamaño mediano	69.5(20-100)	28(11-110)	0.049
Nuliparidad	2 (28.57)	5 (71.43)	0.584
Edad Primer Parto	30.25 (20.93-55.41)	27.36 (21.94-68.56)	0.38
Lactancia	4 (30.77)	9 (69.23)	0.182
Tratamiento EP	1 (25)	3 (75)	1
Fumadoras	1 (8.33)	11 (91.67)	1
Cancer	1 (50)	1 (50)	0.345
HTA	0 (0)	3 (100)	1
Obesidad	1 (50)	1 (50)	0.335
Depresión	2 (66.67)	1 (33.33)	0.083

Tabla 21. Distribución datos poblacionales vs Recidiva

La mayoría de las recidivas fueron homolaterales 83,33% y hubo 1 paciente (16,67%) con recidiva bilateral.

Todas las pacientes que presentaron recidiva tuvieron masa palpable, en 4 pacientes (66,67%) se encontró eritema cutáneo, retracción del pezón en 2 casos (33,33%), 2 pacientes (33,33%) presentaron abscesos y 1 paciente (16,67%) tenía una fístula. La presencia de adenopatías palpables se halló en 1 paciente (16,67%) y ésta misma fue la única que presentó fiebre. En cuanto a presencia de lesión dolorosa encontramos 5 casos (83,33%) (Tabla 22).

	Recidiva (%)	No Recidiva (%)	p.value
Masa palpable	6 (18.75)	26 (81.25)	1
Retracción del pezón	2 (40)	3 (60)	0.228
Dolor	5 (50)	5 (50)	0.005
Eritema	4 (36.36)	7 (63.64)	0.148
Adenopatía	1 (33.33)	2 (66.67)	0.464
Absceso	2 (66.67)	1 (33.33)	0.078
Úlcera	0 (0)	1 (100)	1
Fístula	1 (100)	0 (0)	0.182
Fiebre	1 (100)	0 (0)	0.182

Tabla 22. Presentación Clínica vs Recidiva

En el diagnóstico por la imagen:

Se realizó mamografía al diagnóstico de MGI en 5 pacientes (83,3%), 3 pacientes (60%) presentaron nódulo mamario y en 2 casos (40%) se halló una densidad asimétrica. La afectación cutánea por engrosamiento o edema se encontró en 3 pacientes (60%).

Según la clasificación BIRADS todas las pacientes presentaron 4 BIRADS, en 1 caso (20%) 4a, en 3 casos (60%) 4b y en 1 caso (20%) 4c.

En la ecografía el hallazgo más frecuente fue el nódulo regular, que se encontró en 5 casos (83,33%) en 1 caso (16,67%) un área heterogénea. Uno de los nódulos presentó aumento de vascularización con captación doppler, que además presentó una infiltración del tejido graso.

La mediana del tamaño de las lesiones, que recurrieron, fue de 69,5 mm con un rango de 20 a 100 mm.

Según la clasificación BIRADS, en 4 casos (66,67%) fue 3 BIRADS y en 2 casos (33,33%) fue 4 BIRADS.

El tratamiento inicial que recibieron las pacientes que presentaron recidiva fue: en 2 casos (33,33%) corticoterapia y en 4 casos (66,67%) cirugía. Una de las

pacientes que fue tratada con cirugía, fue la que presentó al diagnóstico una fístula y requirió 3 intervenciones quirúrgicas.

El tratamiento antibiótico fue prescrito en 5 de las pacientes (83,3%) que presentaron recidiva, previo al diagnóstico de MGI.

El tiempo que tardaron, las pacientes que presentaron recidiva, en alcanzar la RC tras el tratamiento inicial tuvo una mediana de 60 días con un rango de 15 a 90 días.

La mediana del tiempo de recidiva fue de 135 días con un rango de 30 a 365 días.

5.7.2 Factores de riesgo de Recidiva

Se analizaron las diferencias de las variables continuas y categóricas entre los grupos de recidiva y no recidiva con la intención de encontrar factores de riesgo de recidiva. Se aplicó un test cualitativo (Chi cuadrado o Test de Fisher)

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuando a la distribución de la edad, la paridad, la edad del primer parto, la lactancia, ni en casos de lactancia prolongada ($p > 0,05$). En el caso de la edad aunque no hubo significación estadística si apreciamos una tendencia a la recidiva en las pacientes más jóvenes. (Gráfica 4)

Tampoco encontramos diferencias significativas entre los grupos de recidiva y no recidiva en relación a las características radiológicas, ni mamográficas (Tabla 23): densidad asimétrica, nódulo mamario, pseudonódulo, retracción del pezón o normalidad; ni ecográficas (Tabla 24): nódulo regular, nódulo irregular, nódulo hipervascularizado, pseudonódulo, área heterogénea, presencia de adenopatías axilares o normalidad ($p > 0,05$).

	Recidiva	No Recidiva	p.value
Densidad asimétrica	2 (18.18)	9 (81.82)	1
Nódulo mamario	3 (18.75)	13 (81.25)	1
Normal	0 (0)	2 (100)	1
Pseudonódulo	0 (0)	2 (100)	1
Afectación cutánea	3 (33.33)	6 (66.67)	0.309

Tabla 23. Hallazgos Mamográficos vs Recidiva

	Recidiva	No Recidiva	p.value
Area heterogenea	1 (50)	1 (50)	0.335
Nodulo irregular	0 (0)	7 (100)	0.301
Nodulo regular	5 (22.73)	17 (77.27)	0.637
Normal	0 (0)	1 (100)	1
Pseudonodulo	0 (0)	1 (100)	1
Adenopatías	0 (0)	2 (100)	1

Tabla 24. Hallazgos Ecográficos vs Recidiva

La mediana del tamaño de las lesiones presentó diferencias significativas ($p=0,049$) siendo las lesiones a partir de 69,5 mm (20-100) las que presentaron mayor riesgo de recidiva. (Gráfica 5).

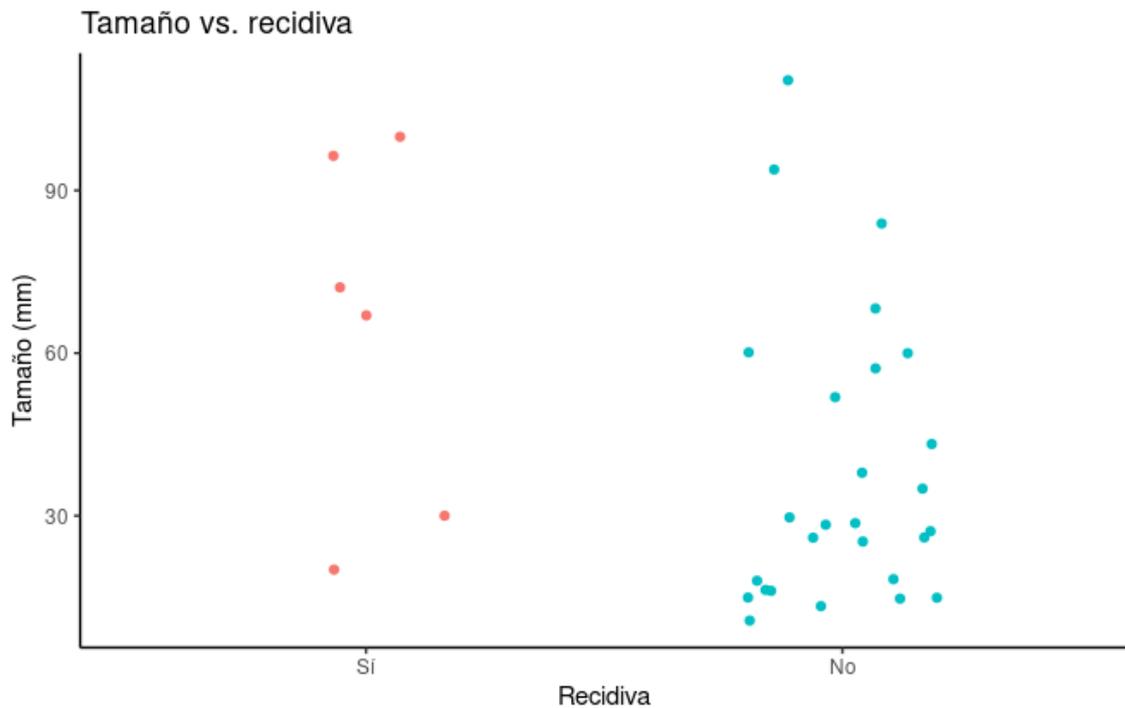


Gráfico 5. Tamaño de las lesiones vs Recidiva

Las pacientes que recibieron tratamiento antibiótico presentaron mayor recidiva que las que no lo recibieron. De las 11 pacientes tratadas con antibiótico 5 recidivaron (45,45%) presentando significación estadística ($p=0.01$) respecto a las pacientes que no fueron tratadas con antibiótico (Tabla 25).

	Recidiva	No Recidiva	p.value
No	1 (4.55)	21 (95.45)	0.01
Sí	5 (45.45)	6 (54.55)	0.01

Tabla 25. Tratamiento Antibiótico vs Recidiva

En el tipo de tratamiento administrado para la MGI encontramos diferencias significativas a favor de la no recidiva cuando se realizó Conducta expectante ($p<0,05$), en cuanto a la corticoterapia no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de recidiva y no recidiva. La cirugía quedó cerca de la significación estadística a favor del grupo de recidiva con una $p = 0,053$. (Tabla 27)

	Recidiva	No Recidiva	p.value
Corticoterapia	2 (25)	6 (75)	0.616
Quirúrgico	4 (40)	6 (60)	0.053
Conducta expectante	0 (0)	15 (100)	0.021

Tabla 26. Tipo de tratamiento vs Recidiva

5.7.2.1 Modelo Logístico

Se procedió a elaborar un modelo de regresión incluyendo aquellas variables que mostraron una asociación significativa con la variable recidiva mediante un modelo generalizado lineal de tipo binomial.

Las siguientes variables mostraron un efecto significativo en la recidiva de las lesiones:

- Presencia de dolor
- Tamaño de la lesión
- Uso de antibióticos
- Tipo de tratamiento

Para descartar posibles interacciones se procedió a una regresión logística. Posteriormente se seleccionaron las variables mediante el método de eliminación hacia atrás (Backward stepwise regression).

Las variables seleccionadas en el modelo fueron:

- Tipo de tratamiento
- Presencia de dolor

Al ajustar el modelo, la variable dolor es la única que sigue siendo significativa, lo cual sugiere que existe una correlación entre el tamaño de las lesiones y el tipo de tratamiento empleado.

5.7.2.2 Tratamiento de la Recidiva

En nuestra serie las 6 pacientes que recidivaron fueron tratadas en 2 casos (33,33%) con cirugía y en 4 casos (66,67%) con corticoterapia .(Tabla 27)

Tratamiento	Número de casos (%)
Cirugía	2 (33.33 %)
Corticoterapia	4 (66.67 %)

Tabla 27. Tratamiento de la Recidiva

Las 2 pacientes que fueron tratadas con cirugía como primer tratamiento recibieron también tratamiento quirúrgico y se realizó una nueva resección amplia en un caso y en el otro una cuadrantectomía.

Las 4 pacientes restantes fueron tratadas con corticoides, de las que 2 habían recibido como primer tratamiento corticoterapia y 2 cirugía. Una de las que había recibido cirugía fue la paciente que presentó una fístula y requirió 3 cirugías, como tratamiento de la recidiva se realizó cirugía obteniendo una respuesta parcial y finalmente recibió corticoterapia.

Todas las pacientes que recidivaron alcanzaron la RC y no hubo casos de re-recidiva.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La MGI es una enfermedad inflamatoria benigna de la mama, poco común, que aunque se conoce desde hace 50 años, descrita por primera vez por Kessler y Wollock (13) en 1972, continúa siendo un enigma en cuanto a su etiología e historia natural. Supone un reto diagnóstico, ya que clínica y radiológicamente es frecuentemente confundida con el CI de la mama, y terapéutico, ya que no existe consenso de cuál es la estrategia terapéutica más efectiva para estas pacientes. Además, es una entidad especialmente problemática para las pacientes por su curso insidioso y su tendencia a la recidiva.

En nuestro medio es extremadamente inusual siendo el presente estudio multicéntrico la serie más larga reportada hasta la fecha, seguido del trabajo de Maestro (99) con 8 casos. En nuestro trabajo se estudiaron a 33 pacientes con diagnóstico histopatológico de MGI, en las que se excluyeron otras causas de mastitis granulomatosa.

El estudio AP es imprescindible para descartar patología maligna de la mama y para el diagnóstico de MGI. Los criterios anatomopatológicos de MGI (90), aunque no patognomónicos para el diagnóstico, incluyen:

- Granulomas no caseificantes en los lóbulos mamarios.
- Histiocitos epitelioides
- Células gigantes multinucleadas
- Infiltración neutrofílica
- Células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos

En nuestro estudio el 100% de las pacientes presentaron los dos primeros criterios diagnósticos como han reportado otros autores (102,107), el 57,57% tenía células gigantes multinucleadas, el 66,66% infiltración neutrofílica, 33,33% células plasmáticas, 51,51% linfocitos y 33,3% presentaron eosinófilos.

Para el diagnóstico definitivo se requiere descartar otras causas de enfermedades granulomatosas de la mama: TBC, sarcoidosis, Wegener, infecciones bacterianas, fúngicas, reacción a cuerpo extraño...(43,89), que fueron descartadas en todas nuestras pacientes de MGI, por cultivos específicos, inmunohistoquímica e historia clínica.

6.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el presente estudio existen importantes limitaciones debido a la baja incidencia de esta enfermedad poco común, como:

El tamaño de la muestra, que aún siendo el más grande hasta la fecha en nuestro medio, no fue suficiente para realizar un análisis de regresión ni encontrar diferencias significativas en posibles variables determinantes de la MGI.

El diseño retrospectivo que no permitió conocer los factores que determinaron la elección del tratamiento en cada paciente, ni aplicar una escala de calidad de vida para ver como afectó la MGI en cada caso.

Al tratarse de un estudio observacional, no permitió aleatorizar pacientes en los distintos tipos de tratamiento para demostrar su eficacia.

La administración de tratamiento antibiótico en 11 casos antes de conocer el diagnóstico de MGI, que aunque no fue beneficiosa en ningún caso, hace difícil evaluar si representó algún papel en el resultado final.

Las diferentes opciones de tratamiento no se realizaron en el mismo tipo de paciente en cuanto a extensión y severidad de la MGI haciendo difícil discernir cuál es el mejor tratamiento en cada caso.

6.2 ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN

La mediana de edad de nuestro estudio fue de 39 años similar a la de algunos trabajos consultados (64,108) mientras que en otros (16,55) eran más jóvenes con una mediana de edad de 32 años. En general en la mayoría de los estudios se presenta, en mujeres en edad fértil, en la 3^a-4^a década de la vida. Aunque también ha sido descrita en mujeres menopaúsicas (43,55,102) como se confirma en nuestro estudio, en el que tuvimos 8 mujeres menopaúsicas diagnosticadas de MGI. La mujer de mayor edad diagnosticada de MGI, reportada en la literatura, tenía 83 años (77).

En la MGI se ha descrito una asociación con el embarazo, la lactancia y la multiparidad (19,30,33) y en esta línea, en nuestro estudio, encontramos un 78,79% de pacientes multíparas, un 54,55% de historia de lactancia previa y un 24,24% de lactancia prolongada, que algún estudio (1) ha sugerido que podría provocar una distensión de acinos y ductos que provocaría la rotura de dichas estructuras dando lugar a una respuesta inflamatoria granulomatosa. Pero no podemos decir que la lactancia sea un factor determinante de MGI (23,24) ya que el 39,4% de las pacientes de nuestra serie nunca había lactado.

La secuencia de acontecimientos que lleva a la MGI se ha postulado como: lesión del epitelio ductal, paso de la secreción luminal al tejido conectivo del lóbulo, inflamación local del tejido conectivo, migración a la zona de macrófagos y linfocitos y respuesta inflamatoria granulomatosa local (109). Aunque se desconoce el factor desencadenante del desarrollo de la lesión epitelial.

El antecedente de embarazo, parto y lactancia no pueden ser los únicos implicados, ya que, la MGI también aparece en nulíparas (16,21), en nuestro estudio representaron un 21,21%. La hiperprolactinemia también es considerada como probable factor etiológico, tanto iatrogénico como por la existencia de un prolactinoma (50), no pudimos comprobar si éste era un factor asociado en

nuestro trabajo, ya que, no se realizaron determinaciones de prolactinemia a ninguna paciente del presente estudio, aunque 3 pacientes tomaban tratamiento antidepresivo y podían haberla presentado. En nuestra serie tampoco fueron relevantes otros factores asociados (30) como la toma de ACO con un 12,12%, que tampoco lo fue en el trabajo de Aghajanzadeh (16) en el que no tuvieron ningún caso; el hábito tabáquico en nuestra serie fue del 36,36% similar al hallado por Oran 34,8% (107) variando del 0 al 77,8% en la literatura (30,63); ninguna paciente presentó afectación extramamaria autoinmune como eritema nodoso o artritis. Aunque es importante destacar que ninguno de los factores etiológicos descritos ha probado ser causa de la MGI.

6.3 ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica más común de la MGI es la aparición de una masa o nódulo mamario, palpable, de crecimiento rápido, frecuentemente acompañada de inflamación.

En nuestro estudio el 96,96% de las pacientes la presentaron, similar a los hallazgos encontrados en la mayoría de los estudios (15,16,48,62).

La paciente con MGI generalmente tiene buen estado general y raramente presenta fiebre (64), en nuestro estudio sólo 1 caso la presentó.

La MGI inicialmente puede confundirse con una mastitis infecciosa (83,89), El 30,3% de nuestras pacientes presentaron masas dolorosas y un 34,38% presentaron eritema, confundiéndose inicialmente con una mastitis infecciosa, por lo que recibieron tratamiento antibiótico, incluyendo los 3 casos de abscesos. Tuvimos un 9,09% de abscesos similar a los encontrados por otros autores (16,17,64) aunque en los estudios publicados la media es del 37% (47) pudiendo llegar en algunas series al 85% (107). El estudio microbiológico de los abscesos,

en nuestro trabajo, no demostró crecimiento bacteriano alguno, como en la mayoría de las series publicadas en la literatura (50).

La manifestación clínica de la MGI puede simular un CI de mama, especialmente en aquellas pacientes que presentaban masa indurada, fija, retracción del pezón, piel de naranja, adenopatías...(48)

En nuestra serie no encontramos ningún caso con piel de naranja pero si 5 casos con retracción del pezón y 3 casos con adenopatías axilares. En cuanto a las masas palpables todas fueron induradas.

En casos más avanzados de la MGI pueden aparecer, fistulas y ulceraciones (10), en nuestro trabajo 2 pacientes presentaron fístulas (6,06%) y 1 (3,03%) ulceración cutánea, porcentajes similares a los hallados por otros autores (108).

Las masas palpables suelen ser unilaterales en la mayoría de los casos, nosotros tuvimos sólo un caso en el que fue bilateral (3,03%) en la misma proporción que la descrita en otros trabajos (15,89). En cuanto a la lateralidad, puede aparecer en cualquier mama, en nuestro caso en el 66,67% de las pacientes fue en la mama derecha similar a otros estudios (16,81,102) mientras que para otros fue de predominio izquierdo (15,99) y en otros casos indistintamente (19,23). Las lesiones pueden aparecer en cualquier cuadrante (83), pero son más frecuentes en los cuadrantes superoexternos (10,102), en nuestro trabajo el 66,67% presentaron las lesiones en el cuadrante superoexterno.

La variabilidad en la presentación clínica, así como, la duración de los síntomas, nos da una idea de la heterogeneidad que presenta la MGI (19).

6.4 ESTUDIO DEL DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

En el diagnóstico por la imagen de la MGI encontramos una variedad de imágenes inespecíficas, sin poder definir ninguna como patognomónica. El valor del diagnóstico por la imagen en la MGI es limitado, ya que, no permite diferenciar la MGI de otros procesos inflamatorios o malignos de la mama.

Las imágenes de MGI pueden fácilmente ser sugestivas de malignidad (22,52,62,77), en nuestra serie aproximadamente el 70% de las mamografías, el 50% de las ecografías y el 100% de las RM realizadas fueron sospechosas de malignidad, por lo que requirieron Bx para descartar un proceso maligno. Esta situación puede crear un estado de ansiedad añadido a las pacientes de MGI, pero a la vez supone el conseguir el diagnóstico definitivo, gracias al resultado histopatológico, que en muchos casos no se había sospechado dada la rareza de la enfermedad. Cuando se dispone de un equipo multidisciplinar para el manejo de la MGI (28) la tasa de sospecha de malignidad tanto mamográfica como ecográfica baja al 2,2%.

En nuestro trabajo realizamos mamografía bilateral al 96,96% de las pacientes y ecografía mamaria al 100%. Otros autores (62) siguiendo el protocolo del American College of Radiology (ACR) (110) en casos de pacientes, menores de 40 años, con MGI y lesiones palpables omiten la mamografía y sólo realizan ecografía mamaria, mientras que otros (65) realizan mamografía unilateral además de la ecografía mamaria. En realidad, al tratarse de pacientes jóvenes, en muchos casos menores de 40 años, la ecografía mamaria y la BAG deberían ser suficiente para el diagnóstico y en casos de sospecha de malignidad o lesiones de MGI sin traducción ecográfica realizar mamografía; ya que, en pacientes jóvenes es frecuente la mama densa de difícil caracterización mamográfica (102).

6.4.1 Estudio de las características mamográficas

En nuestro trabajo el principal hallazgo mamográfico fue el nódulo o masa focal (45,45%) en concordancia con lo publicado por algunos autores (16,84), mientras que la mayoría de autores describen la densidad asimétrica como principal hallazgo (22,52,62,65) siendo para nosotros el segundo hallazgo más frecuente (33,33%).

Otros hallazgos mamográficos, que encontramos, fueron:

Afectación cutánea por engrosamiento o edema (27,27%) similar al hallado por Dursun (65) siendo también descrito por otros autores con menor frecuencia (52,62). Esta afectación cutánea en ningún caso fue extensa, a diferencia del CI de la mama que suele afectar a más de un tercio de la piel de la mama (50).

Retracción del pezón (9,09%) también reportado por otros trabajos (24,50).

En la MGI raramente se describen microcalcificaciones en la mamografía, nosotros no encontramos ningún caso coincidiendo con otros autores (22,62).

En 3 casos no apreciamos mamográficamente lesión alguna compatible con MGI. Se trataba de casos con mama densa que fueron informados como normal o en 1 caso mama extremadamente densa que requirió estudio complementario con ecografía, congruente con lo publicado en otros trabajos (22,52,62). No es infrecuente que las pacientes con MGI presentes una mama densa, ya que suelen ser mujeres jóvenes.

6.4.2 Estudio de las características ecográficas

En nuestra serie el hallazgo ecográfico más frecuente fue el de nódulo o masa con su eje longitudinal paralelo a la pared torácica (87,87%) regular (66,66%) y menos frecuente irregular (21,21%) con bordes angulados, lobulados y en algún caso mal definidos congruente con lo publicado por otros autores (52,62,65).

Otros autores han reportado como hallazgo ecográfico más frecuente un nódulo o masa con extensiones tubulares (16,63) o lesiones confluentes con extensiones tubulares (22), en nuestro trabajo sólo tuvimos un caso con este patrón. Las extensiones tubulares demuestran como la MGI se insinúa alrededor de los lóbulos mamarios y no los invade (22).

Otros hallazgos ecográficos que encontramos fueron:

Nódulos con captación doppler así como captación del tejido circundante en un 9,09% también descritos por otros autores (52,63).

Abscesos 9,09% han sido descritos en la literatura con una prevalencia variable del 6% al 54% (50,65) generalmente en enfermedad avanzada.

Área heterogénea de márgenes mal definidos en un 6,06% de los casos siendo descrita previamente como hallazgo menos frecuente (63).

Adenopatías axilares 6,06% con cortical engrosada pero con hilio graso conservado descritas con una frecuencia variable en otras series (16,22,62) siendo más frecuentemente descritas en la exploración ecográfica que mamográfica, como también fue nuestro caso (62).

Más raramente han sido reportadas lesiones de MGI con traducción mamográfica pero con estudio ecográfico normal (50), en nuestro caso un 3,03%.

El tamaño de las lesiones de MGI es muy diverso pudiendo variar según las series de 0,5-20 cm (19,64). En nuestras pacientes la mediana de tamaño de las lesiones fue de 3 cm con un rango de 1,1 a 11 cm.

6.4.3 Estudio de las características de la RM de mama

La RM de mama ha sido menos frecuentemente utilizada en el manejo de la MGI, de hecho en muchos trabajos no la han utilizado (16,33,59,62,108) mientras que en otros si, en casos de MGI difusa, bilateral, avanzada o agresiva (22,34,52,63,65). Es la prueba que mejor nos permite determinar la extensión de

la enfermedad aunque no determina si las lesiones de MGI son benignas o malignas.

En nuestra serie utilizamos la RM de mama en el 15,15% de las pacientes con MGI difusa.

El hallazgo más frecuente fue la lesión nodular con captación de sus bordes en 4 casos ya descrito por otros autores (52,65) y en un caso un realce no nodular con captación heterogénea y patrón de distribución segmentario, sin masa asociada, que es comúnmente asociado a MGI (30-80%) (50).

6.5 ESTUDIO DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

En el tratamiento de la MGI no existe un protocolo aceptado universalmente, de hecho, aunque algunos autores han propuesto algoritmos de tratamiento (47,62,81,82,86–88) no ha sido en base a ensayos clínicos comparando las diferentes opciones terapéuticas. Las posibles razones de la controversia, en el tratamiento de la MGI, se fundamentan en que es una enfermedad poco común, se desconoce su etiopatogenia, las pacientes presentan diferentes presentaciones clínicas y se encuentran en diferentes estadios de la enfermedad al diagnóstico y frecuentemente se inicia el tratamiento sin tener el diagnóstico definitivo.

En nuestra serie el 33,33% de las pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico previo al diagnóstico de MGI, ya que en esos casos la presentación clínica sugería una mastitis infecciosa como ya han reportado previamente otros autores (16,43,50,62,72). No obtuvimos respuesta tras el tratamiento antibiótico en ninguna paciente similar a lo reportado por Bouton (12), de hecho algunas empeoraron, ya que la MGI por definición es una entidad estéril y no existen datos que apoyen el uso de la antibióticoterapia en el tratamiento de la MGI.

En muchos casos el fracaso del tratamiento antibiótico pone en marcha el proceso diagnóstico definitivo de la MGI.

Cabe destacar que para Aljarrah (81) la antibioticoterapia supone un tratamiento de primera línea, basándose en la clínica y la presencia de células de inflamación aguda en la Bx, consiguiendo RC en 18 de 20 pacientes sin recidivas. En nuestro estudio, coincidiendo con otros autores (12,89,91), ese tipo de pacientes fue considerado como manejo con conducta expectante.

Así pues, el tratamiento antibiótico debería ser reservado para aquellas pacientes de MGI con sobreinfección bacteriana (16). En nuestra serie tuvimos un caso de sobreinfección bacteriana post cirugía que fue tratado según antibiograma.

6.5.1 Estudio de la Conducta Expectante

La MGI es una enfermedad benigna cuyo curso natural no afecta la supervivencia de las pacientes, además ha sido reportada la RC de las lesiones sin realizar ninguna intervención (2,7,12,77,84,89,91) por lo que la Conducta expectante merece ser una opción de primera línea en el tratamiento de estas pacientes.

En nuestro trabajo, la Conducta expectante, fue la mejor alternativa terapéutica en cuanto a la presencia de recidiva. Se realizó en el 45,45% de las pacientes consiguiendo la RC en todos los casos sin recidivas siendo descrita en el metanálisis de Lei del 0% al 11%. Para Kaviani (84) también fue la mejor opción, en su estudio retrospectivo de 374 pacientes con MGI comparado con cirugía y otros tratamientos médicos, con una recidiva del 12%, aunque sólo siguieron conducta expectante el 19% de las pacientes y se trató, como en nuestro caso, de lesiones de MGI leves o moderadas. En nuestra serie siguieron conducta expectante 9 pacientes con MGI leve, 5 con MGI moderada y 1 con MGI severa.

Bouton (12) en su estudio retrospectivo de 32 pacientes, 5 tratadas con cirugía y 22 con conducta expectante, reportó la importancia de la educación a la paciente sobre la benignidad de la MGI y su posible resolución espontánea pudiendo producirse hasta los 18 meses con posibles episodios de exacerbación de las lesiones. En el 67% de los casos se trataba de lesiones de MGI moderadas o severas, consiguiendo la RC de todas ellas, con una recidiva del 8%.

En nuestro trabajo se informó a todas las pacientes sobre la evolución de la enfermedad, así como de los efectos secundarios y complicaciones de las diferentes opciones de tratamiento antes de tomar decisiones terapéuticas. Fue especialmente relevante en aquellas pacientes que siguieron Conducta expectante, ya que la mediana de RC fue de 12 meses con un rango de 2 a 24 meses similar a lo reportado por Lai (77) pero superior a lo reportado por otros autores con una mediana de RC de 6 a 8 meses (12,84,89,91).

6.5.2 Estudio de la corticoterapia

Una de las hipótesis etiológicas de la MGI, la más aceptada, es la autoinmune siendo la buena respuesta de las lesiones de MGI al tratamiento con corticoides, incluso tras recidiva, una evidencia que apoya esta teoría (26,32,33). DeHertogh (92) en 1980 fue la primera en recomendar la corticoterapia como tratamiento de la MGI y posteriormente ha demostrado ser un tratamiento efectivo y de primera línea (4,8,9,16,93).

En nuestra serie tratamos a 8 pacientes con corticoterapia. Se trató de MGI severa en 7 casos y en 1 caso de MGI moderada similar a lo reportado en la literatura, ya que se suele recomendar en MGI moderada y severa (62,84,86,92). Nosotros la utilizamos con intención de tratar pero para otros autores (4,78,79,81) también es útil, en casos de MGI severa, previa a cirugía, para reducir el tamaño de las lesiones y disminuir el impacto de posibles cirugías agresivas y en el postoperatorio para mejorar la cicatrización y reducir la

deformidad mamaria postquirúrgica (21,48,62). La corticoterapia tiene un papel importante en la MGI complicada (abscesos, fistulas) y también en la recidiva tras cualquier tratamiento inicial demostrando una mejoría clínica (15,48,62,107) incluso en casos de recidivas múltiples (21). En nuestro trabajo utilizamos la corticoterapia para el manejo de la recidiva en 4 casos, dos cuyo primer tratamiento fue con corticoides y dos tras cirugía, obteniendo la RC en todos ellos sin re-recidivas.

No existe un consenso en cuanto a la dosis de corticoides, vía de administración y duración del tratamiento (60). En nuestro trabajo las 8 pacientes fueron tratadas, por vía oral, con dosis altas de metilprednisolona, 60mg/día (1mg/kg/día) como también realizaron otros autores (8,62,83,92,93,105) mientras que en los últimos años se ha sugerido que la dosis debería ser la más baja efectiva (10) ya que las dosis bajas han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la MGI (8,16,78,79,107). En un ensayo clínico (8) en el que se aleatorizaron las pacientes en dos grupos: baja dosis y alta dosis, ambas opciones fueron útiles en el tratamiento pero con una tasa de remisión significativamente más alta para el grupo de alta dosis y una tasa significativamente menor de recurrencia.

De las 8 pacientes tratadas con corticoterapia 6 (75%) presentaron RC tras una sola tanda de corticoides, similares resultados han sido reportados por otros autores (16,62) aunque puede variar del 30,8% al 100% (4). La mediana de tiempo en alcanzar la RC fue de 4,75 meses y un rango de 2 a 12 meses en concordancia a lo reportado por otros autores (8,93).

Las otras 2 pacientes obtuvieron una respuesta parcial, aunque no existe una definición exacta de respuesta parcial (111), siendo tratadas una, con otra tanda de corticoterapia y la otra con MTX consiguiendo la RC de las lesiones de MGI. Otros autores también han propuesto una segunda tanda de corticoides en casos de remisiones parciales (16,62) o de tratamiento con MTX, ya sea por respuesta parcial o aparición de efectos secundarios (7,16,62,107).

La duración del tratamiento debería estar limitada a la respuesta de las lesiones de MGI, ya que de ella depende la aparición de efectos secundarios indeseables: Sd. de Cushing, hiperglicemia, hipertensión, úlcera péptica, osteoporosis, aumento ponderal, hirsutismo...(10,93). En nuestra serie la duración de la corticoterapia fue de 2 meses en 2 pacientes y de 3 meses en las otras 6 similar a lo reportado por otros autores (8,16,17,62) en la primera tanda de tratamiento. Una de las pacientes de nuestro estudio requirió 2 tandas de corticoterapia debido a una respuesta parcial tras la primera tanda, pero ninguna de las pacientes, de nuestro estudio, que fue tratada con corticoides, presentó efectos secundarios indeseables como también han reportado otros autores (8,23,62,93) mientras que Aghajanzadeh (16) en la serie más larga publicada de MGI con corticoterapia obtuvo un 6% de efectos secundarios y hasta un 38,2% en el trabajo de Çetin (9). Se han recogido duraciones de la corticoterapia de hasta 14 meses (11) y se han sugerido tandas de 3 a 6 meses para prevenir la recidiva (10).

La recidiva tras la corticoterapia ha sido reportada de 0 al 50% (8,16,83), en nuestro caso tuvimos un 25% algo superior a lo publicado en el metanálisis de Lei (4) con un 20.9%. Las dos pacientes fueron tratadas con una nueva tanda de corticoides, una de ellas fue la que había requerido 2 tandas de corticoides tras una respuesta parcial inicial, consiguiéndose la RC en ambas.

Nosotros no utilizamos la corticoterapia tópica pero se han publicado buenos resultados con tasas de RC del 98,8% y recidiva del 14.3% sin efectos secundarios, aunque en series de pocas pacientes con un tiempo de seguimiento corto (12-20 semanas) tras la RC (4) excepto en el trabajo de Çetin (9) que el seguimiento fue de 92 semanas de seguimiento con una RC del 90,3% y una recidiva del 14,7% .

6.5.3 Estudio del tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la MGI fue el de elección hasta 1980 cuando se propuso la corticoterapia como alternativa terapéutica (92) posteriormente ha

estado más controvertido. Para muchos autores sigue siendo un tratamiento de primera línea, por ser el más rápido en conseguir la RC y conseguir un diagnóstico preciso en lesiones que simulan carcinoma mamario (6,10,36,78–80,83,101).

El drenaje de abscesos no se considera tratamiento quirúrgico de la MGI para muchos autores (16,22,62,89) para nosotros tampoco, pero los 3 casos, que en nuestra serie presentaron abscesos y fueron drenados, fueron tratados posteriormente con cirugía.

En nuestra serie 10 pacientes (30,3%) fueron tratadas con cirugía. La técnica realizada fue la resección amplia de la lesión, con márgenes libres de MGI de 5-10 mm, preferida también por algunos autores por presentar menores tasas de recidiva (28,47,62,79,86,101,102) en vez de la cirugía limitada a la lesión conservando el tejido inflamatorio circundante (80) para disminuir las complicaciones quirúrgicas descrito en una serie de 30 pacientes y también por otros autores (3,13,79) aunque presentando mayores recurrencias.

Se han descrito mejores resultados cuando se realiza cirugía en casos de MGI leves o moderados (7,47,72,83,86). En nuestra serie realizamos tratamiento quirúrgico a 1 caso de MGI leve, 5 casos de MGI moderada y 4 casos de MGI severa como otros autores que también trataron con cirugía casos de MGI moderada y severa (79,84,101,102,105).

La disyuntiva se encuentra entre la exéresis completa de las lesiones de MGI para evitar recidivas y el conseguir el mejor resultado estético, con el que la paciente se sienta satisfecha (101), ya que la cirugía no está exenta de complicaciones. Las complicaciones quirúrgicas reportadas han sido: formación de abscesos, fistulas, fallos de cicatrización, múltiples cicatrices, deformidades mamarias (13,46,50,77,92,93) debido a que la cirugía se realiza sobre una área inflamada en muchos casos. En nuestro trabajo tuvimos un 50% de complicaciones quirúrgicas similar al 52% reportado por Chirappapha (108) pero

superior al 18,18% de Prasad (55). Una mejor selección de las pacientes o la corticoterapia pre o postoperatoria podrían haber disminuido nuestra tasa de complicaciones como han propuesto otros autores (4,21,28,78,79,105). Además, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos la MGI aparece en mujeres en edad reproductiva y las complicaciones de la cirugía podrían condicionar la posibilidad de una futura lactancia (4,9). En nuestra serie tuvimos un caso de una gestante de 34 semanas que fue tratada con cirugía, presentó dehiscencia de cicatriz y no pudo lactar, afortunadamente no condicionó su futura lactancia y si pudo hacerlo tras el segundo parto.

La RC tras la primera cirugía en pacientes con MGI ha sido reportada del 16,5% al 100% (84). En nuestro estudio el 80% de los casos que recibieron tratamiento quirúrgico presentaron RC tras la primera cirugía. El tiempo en alcanzar la RC, en nuestra serie, fue de mediana 1,45 meses con un rango de 0,5 a 3 meses, incluyendo los casos que requirieron más de una cirugía. El tratamiento quirúrgico de la MGI fue el que consiguió más rápidamente la RC comparado con los otros tratamientos de la MGI, con una diferencia estadísticamente significativa, como han reportado otros autores (4,6,47,102,108). Siendo una opción a tener en cuenta para aquellas mujeres que desean una recuperación rápida para reincorporarse a su actividad diaria (47).

La recidiva tras el tratamiento quirúrgico de la MGI ha sido reportada del 0% (16,80,102) al 73% (104). En nuestro estudio tuvimos una recidiva del 40% similar al 48,7% que obtuvo Kaviani (84) en su trabajo de 374 pacientes siendo el peor resultado, comparado con la conducta expectante y la corticoterapia, como también sucedió en nuestra serie. Sin embargo, en los metaanálisis de Zhou (7) y Lei (4) los índices de recurrencia fueron menores de 19,86% y 6,8% respectivamente. La discrepancia que se encuentra en la literatura en el índice de recidiva es importante y es difícil determinar si se debe a la técnica quirúrgica realizada o a pacientes en diferentes estadios de la enfermedad (50).

6.6 ESTUDIO DE LA RECIDIVA

La MGI es una enfermedad benigna que incluso puede autolimitarse, sin tratamiento alguno, pero una de sus características es la posibilidad de recidiva, que puede tener consecuencias emocionales y económicas para ambos: paciente y médico, aunque no afecte al pronóstico de supervivencia de los pacientes.

Cuando se presenta la recidiva, en la mayoría de los casos, es homolateral, pero se han descrito recidivas contralaterales hasta en 1/3 de los casos (16,55,87,108). En nuestra serie tuvimos un caso de recidiva bilateral.

Las tasas de recidiva que se han reportado varían entre el 5% y el 50%, según la literatura (16,60,94), en la mayoría de los casos superan el 15% (15,55,106,107) como también fue nuestro caso con un 18,18%, similar a otros autores (11,15), pero se ha recogido, en algún estudio, hasta un 73% (104).

Las posibles explicaciones de esta variabilidad, en la tasa de recidiva, son:

- El tiempo de seguimiento de las pacientes de MGI tras la RC, ya que con seguimientos cortos (7,24) se pueden conseguir bajas tasas de recidiva en pacientes que podrían recidivar un tiempo después.

En nuestro trabajo las pacientes fueron seguidas durante dos años igual que en el estudio de Zhang (101) y superior al tiempo de seguimiento reportado por otros autores (16,24,36,77,81). Sin embargo han sido publicados tiempos de seguimiento más largos de 3 (79,107) y 5 años (111) ya que han sido descritas recidivas de la MGI a 3 años de la RC (3) siendo el máximo tiempo reportado de 14 años (48). Así pues, es recomendable el seguimiento a largo plazo de estas pacientes (106) pero no ha sido establecido un tiempo concreto.

- La definición de RC, según se considere clínica o radiológica. Las lesiones clínicas de MGI (inflamación, masa palpable...) son las primeras en remitir tras cualquier opción terapéutica, pudiendo persistir una masa de pequeño tamaño no palpable pero visible ecográficamente. Así se puede considerar como recidiva una reactivación de una lesión no palpable si consideramos sólo la clínica como definición de RC. El método diagnóstico aconsejable para el seguimiento hasta la RC es la ecografía (93) como realizamos en nuestro estudio.
- La severidad de la MGI es un factor a tener en cuenta en la recidiva, ya que, suelen recidivar más las pacientes con lesiones de MGI severa que las de moderada o leve, en concordancia con nuestro trabajo, de esta manera los estudios con mayor número de pacientes con MGI severa reportarán incidencias mayores de recidiva (60)

6.6.1 Factores de riesgo de recidiva (FRR)

Estudiar los factores de riesgo de recidiva puede ayudar a instaurar un tratamiento individualizado para cada paciente que disminuya la aparición de la recidiva (15). Varios autores han analizado los FRR obteniendo resultados dispares (11,15–17,23,28,33,56,60,84,102,106,111,112)

Analizando las características epidemiológicas de las pacientes con MGI, edad, paridad, edad al primer parto, lactancia, tratamiento anticonceptivo previo, tabaquismo, cáncer, HTA, obesidad y depresión, en nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en cuanto a la aparición o no de recidiva similar a lo reportado por otros autores (11,106,111).

En cuanto a la edad, nosotros apreciamos una tendencia a presentar más recidivas en las pacientes más jóvenes, Yaghan (28) encontró que la edad (<40 años), al diagnóstico, era un factor estadísticamente significativo de recidiva.

Algunos autores (15,60,112) han reportado la paridad como FRR con significación estadística y Yilmaz (60) lo propone en casos de >2 partos.

El antecedente de lactancia (15,33) y la lactancia prolongada (60) también han sido reportadas como FRR estadísticamente significativos.

El tabaquismo ha sido propuesto como FRR estadísticamente significativo (15,17).

La obesidad, IMC>30 ha sido reportada por Yilmaz (60) como FRR estadísticamente significativo mientras que para Yaghan (28) es solo una tendencia.

Para algunos autores (16,23,56) la presencia de hiperprolactinemia es un FRR. En nuestro estudio no determinamos la prolactinemia, pero las pacientes con MGI en tratamiento antidepresivo presentaron una tendencia a la recidiva ($p=0.083$).

Uysal (15) encontró como FRR con significación estadística el antecedente de mastitis y la infección bacteriana sistémica.

Analizando las características clínicas de las pacientes con MGI, en nuestro trabajo sólo encontramos significación estadística cuando existía una masa dolorosa como FRR coincidiendo con otro autores (11,28) aunque para ellos no como único factor.

En general, muchos autores coinciden en que una lesión inflamatoria de MGI es un FRR estadísticamente significativo, ya sea por la presencia de eritema (112), presencia de fístulas (11,28,60,106) en nuestro trabajo no fue un FRR significativo pero la paciente que presentó fístula tuvo una recidiva bilateral y requirió 4 cirugías, inflamación luminal en el estudio AP (60), presencia de abscesos (11,28,60) en nuestra serie encontramos una tendencia a la recidiva

($p=0.078$) probablemente no alcanzó la significación estadística al ser una serie corta en número de casos.

Analizando las características radiológicas no encontramos en nuestra serie, ni en ningún estudio de los revisados, ningún FRR estadísticamente significativo.

La severidad de las lesiones de MGI (67%) no llegó a la significación estadística, probablemente por el reducido tamaño muestral pero el tamaño ≥ 69.5 mm. sí presentó significación estadística en nuestro estudio como FRR similares resultados han sido reportados por otros autores (60,101).

Analizando las pacientes que realizaron tratamiento antibiótico encontramos en nuestro estudio que fue un FRR con significación estadística. Ting (11) coincidió con nosotros, en términos de odds ratio, suponiendo un riesgo de recidiva de 6.65 veces. Una posible explicación no descrita en la literatura, podría ser la alteración del microbioma de la mama. Sería interesante, como línea de investigación, poder secuenciar el microbioma de la mama con MGI de igual forma que se ha realizado en tejido mamario normal (113), patología mamaria benigna (114) y en los diferentes tipos de Ca. de mama (115), para poder entender mejor la enfermedad y quizás poder ofrecer alguna alternativa terapéutica.

Analizando los tipos de tratamiento de la MGI encontramos en nuestra serie diferencias significativas como FRR el tratamiento quirúrgico y una correlación inversa con la recidiva de la conducta expectante en concordancia con lo reportado por Kaviani (84). Otros autores (7,15) no encontraron diferencias significativas con los diferentes tipos de tratamiento.

6.6.2 Tratamiento de la Recidiva

En nuestra serie de las 6 pacientes que recidivaron 2, de las que hicieron cirugía como primer tratamiento, fueron tratadas con una nueva cirugía similar a lo

realizado por otros autores (23,72,78,79,86), pero, aunque no fue nuestro caso, se ha descrito que sucesivas cirugías pueden llevar a sucesivas recidivas (72), llevando en casos de re-recidivas hasta la mastectomía (23,79,86).

Las 4 pacientes restantes, 3 fueron tratadas con corticoides, de las que 2 habían recibido como primer tratamiento corticoterapia y una cirugía, como también han realizado otros autores (11,16,64,83). Algunos han preferido combinar con la corticoterapia otro tratamiento como MTX (111), MTX más corticoide tópico (16) o cirugía (107) con resultados similares.

La paciente restante, que inicialmente fue tratada con cirugía, fue la paciente que presentó una fístula y requirió 3 cirugías, como tratamiento de la recidiva se realizó cirugía más corticoterapia consiguiendo la RC, como han sugerido otros autores (28,36,72,79,86).

Ting (11) propone conducta expectante en casos de recidiva con MGI leve sin signos de inflamación.

6.7 PROPUESTA DE TRATAMIENTO DE LA MGI

En nuestro estudio nos planteábamos una hipótesis:

“ El estudio de las diferentes opciones de tratamiento de la MGI nos permitirá valorar cuál es la mejor opción terapéutica para la Mastitis Granulomatosa Idiopática en nuestro medio”

Después de analizar los datos y compararlos con la literatura, podemos afirmar que el estudio de las diferentes opciones de tratamiento no es suficiente para valorar la mejor opción terapéutica, ya que existen diferentes tipos de MGI, que requerirán un tratamiento diferente y distintos tipos de pacientes, que preferirán

tratamientos diferentes. De esta manera, la elección del tratamiento debería tener en cuenta la severidad de la MGI, las comorbilidades y preferencias de las pacientes (107), así como las complicaciones de los tratamientos (4,6,12,47).

Además, hay que considerar con precaución las propuestas que podamos realizar porque no existe evidencia científica de calidad ni en las características epidemiológicas, etiopatogénicas, clínicas, radiológicas ni en el manejo terapéutico ni en el seguimiento de las pacientes con MGI.

La información y educación de la paciente son imprescindibles (12,28,82) para que la paciente entienda y acepte que la MGI es una enfermedad benigna, que no compromete la supervivencia (4) pero que tiene un curso crónico en el que pueden haber exacerbaciones y una vez alcanzada la RC puede presentar recidivas (12,16,60,94).

Algunas pacientes priorizarán conseguir lo más rápido posible la RC para reincorporarse a su actividad laboral y diaria (47) para ellas la cirugía podría ser el tratamiento de elección (4,6,47) pero las complicaciones quirúrgicas: cicatrización, mal resultado estético deberían considerarse en la toma de decisiones (6,108) así como la posibilidad de recidiva tras cirugía (46,72,86).

Otras pacientes, preferirán tratamientos conservadores no quirúrgicos (2) bien por evitar las complicaciones de la cirugía (4,6,12) bien por entender que la MGI es una entidad benigna que ha demostrado que puede autolimitarse (12,77), para estas pacientes la conducta expectante podría ser una opción (12,84,89) o la corticoterapia (16,28,92) y si están preocupadas por los efectos secundarios de la corticoterapia se podrían valorar dosis bajas de corticoides orales (8,79) o corticoterapia tópica (94). Informando a las pacientes que los tratamientos conservadores no están exentos de presentar recidivas (12,28,84) y el tiempo en alcanzar la remisión completa será más largo que con cirugía (4,12,47,102).

No menos importante, a la hora de escoger el tratamiento, es valorar la severidad de la MGI. No podemos considerar por igual a aquellas pacientes que presenten una lesión pequeña, con o sin una fístula, en la misma categoría que las que presentan una lesión extensa con varias fístulas afectando a diferentes localizaciones de la mama (94).

Al ser la MGI una entidad benigna de la que no se ha reportado en la literatura ninguna progresión a proceso maligno, sugerimos, como tratamientos de primera línea, aquellos que sean menos invasivos y con menos efectos colaterales en cualquier grado de severidad, igual que han propuesto otros autores (77,84).

En la MGI leve proponemos la conducta expectante ya que nosotros obtuvimos excelentes resultados en esta categoría, similar a otros autores (12,84,89). Para las pacientes que prefieran una rápida resolución la cirugía también podría ser una buena opción (79,80,86). Aunque en nuestro trabajo no realizamos corticoterapia tópica están descritos buenos resultados en este tipo de pacientes (9,94).

En la MGI moderada dependerá del componente inflamatorio de las lesiones (60). Si no hay inflamación o ésta es poco importante, la conducta expectante podría ser una opción que nosotros tuvimos en cuenta en nuestra serie alcanzando la RC todas las pacientes, coincidiendo con otros autores (12,77,89,91). También se han reportado buenos resultados con cirugía (4,62,102).

Si el componente inflamatorio es importante la corticoterapia asociada o no a cirugía parece la mejor opción descrita en la literatura . Nosotros no realizamos tratamiento combinado: corticoterapia + cirugía y en este tipo de pacientes solo con cirugía tuvimos complicaciones quirúrgicas.

En la MGI severa proponemos corticoterapia y en casos de respuesta parcial asociar otros inmunosupresores (MTX...) (16,28,47,87), otros autores prefieren asociar cirugía en estos casos (4,9,28,78,105). Aunque para otros la cirugía en

la MGI severa es el tratamiento de elección (47,60,80). Bouton (12) reportó buenos resultados en estas pacientes con conducta expectante, aunque es el único en recomendar la conducta expectante en pacientes con MGI severa.

Recomendamos hacer un seguimiento mínimo de 2 años por la posibilidad de recidiva particularmente en aquellas pacientes que han presentado un componente inflamatorio importante, que suelen ser las que más recidivan (60).

Son necesarios ensayos clínicos multicéntricos que comparen los tipos de tratamiento en pacientes con el mismo grado de severidad de MGI para establecer cuál es el tratamiento más eficaz de la MGI.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1.- La MGI se presenta en mujeres con una mediana de edad de 39 años, en edad fértil con el antecedente de parto y lactancia aunque también en mujeres menopaúsicas y nulíparas.

3.- En un 97% se presenta clínicamente como una masa palpable indurada siendo dolorosa en un 30%.

4.- El 70% de las mamografías, el 50% de las ecografías y el 100% de las RM realizadas presentaron sospecha de malignidad, BIRADS igual o superior a 4.

5.- En nuestro trabajo todos los estudios microbiológicos fueron negativos.

6.- Todas las pacientes con MGI leve y moderada que realizaron conducta expectante alcanzaron al RC sin recidivas (mediana 1 año).

7.- El 75% de las pacientes con MGI severa que realizaron corticoterapia alcanzaron la RC en menos de 5 meses.

8.- Todas las pacientes que realizaron cirugía alcanzaron la RC de forma más rápida, pero con un 50% de complicaciones.

9.- La severidad de la MGI fue un factor de riesgo de recidiva estadísticamente significativo correspondiendo el 67%, de las que recidivaron, a MGI severa.

9.- El 83% de las pacientes que realizaron antibioticoterapia recidivaron.

10.- El dolor fue un factor de riesgo de recidiva estadísticamente significativo durante el seguimiento.

11.- Es probable que la información a las pacientes de MGI, sobre la evolución de la enfermedad, juegue un papel importante en la elección de la Conducta Expectante.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Verfaillie G, Breucq C, Sacre R, Bourgain C, Lamote J. Granulomatous lobular mastitis: A rare chronic inflammatory disease of the breast which can mimic breast carcinoma. *Acta Chir Belg.* 2006;106(2):222–4.
2. Calis H, Karabeyoglu SM. Follow-up of granulomatous mastitis with monitoring versus surgery. *Breast Dis.* 2017;37(2):69–72.
3. Erhan Y, Veral A, Kara E, Özdemir N, Kapkac M, Özdedeli E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: Idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000;9(1):52–6.
4. 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):415–21.
5. 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;25(6):1245–50.
6. Ma X, Min X, Yao C. Different Treatments for Granulomatous Lobular Mastitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care.* 2020;15(1):60–6.
7. Zhou F, Liu L, Liu L, Yu L, Wang F, Xiang Y, et al. Comparison of Conservative versus Surgical Treatment Protocols in Treating Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Meta-Analysis. *Breast Care.* 2020;15(4):415–20.
8. Montazer M, Dadashzadeh M, Toomatari SEM. Comparison of the outcome of low dose and high-dose corticosteroid in the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2020;21(4):993–6.
9. Çetin K, Sıkar HE, Göret NE, Rona G, Barışık N, Küçük HF, et al. Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy with Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study. *World J Surg.* 2019;43(11):2865–73.
10. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: Presentation, investigation and management. *Futur Oncol.* 2016;12(11):1381–94.
11. Tan QT, Tay SP, Gudi MA, Nadkarni NV, Lim SH, Chuwa EWL. Granulomatous Mastitis and Factors Associated with Recurrence: An 11-Year Single-Centre Study of 113 Patients in Singapore. *World J Surg.* 2019 Jul 15;43(7):1737–45.
12. Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, Hsu CH, Komenaka IK. Management of

- idiopathic granulomatous mastitis with observation. *Am J Surg* [Internet]. 2015;210(2):258–62.
13. Kessler E WY. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1972;58:642–6.
 14. Centers for Disease control and Prevention: Idiopathic Granulomatous Mastitis in Hispanic women Indiana,2006-2008. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1317–21.
 15. Uysal E, Soran A, Sezgin E. Factors related to recurrence of idiopathic granulomatous mastitis: what do we learn from a multicentre study? *ANZ J Surg*. 2018;88(6):635–9.
 16. Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Alizadeh Sefat S, Alavi A, Hemmati H, Esmaeili Delshad MS, et al. Granulomatous mastitis: Presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. *Breast* [Internet]. 2015;24(4):456–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.04.003>
 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. Wolfrum A. Granulomatous Mastitis : A Therapeutic and Diagnostic Challenge. 2018;
 19. 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.
 20. Ruiter AM, Khayat HA A-AS. Idiopathic granulomatous mastitis: a great initiator? *BMJCase Reports*. 2010;
 21. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: Time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J*. 2004;10(4):318–22.
 22. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, Khoury M EI, David J, Labelle M, et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol* [Internet]. 2013;82(4):e165–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.010>
 23. Korkut E, Akcay MN, Karadeniz E, Subasi ID, Gursan N. Granulomatöz mastit: Bir üniversite hastanesinde on yıllık deneyim. *Eurasian J Med*. 2015;47(3):165–73.
 24. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;171(3):527–34. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4870-3>

25. Davies JD, Burton PA. Postpartum lobular granulomatous mastitis. *J Clin Pathol.* 1983;36(3):363.
26. MS KMRCEMMANMSS. Breast, Idiopathic Granulomatous Mastitis in the Male. *Breast J.* 11(1):73.
27. Moris D, Damaskos C, Davakis S, Vailas M, Garmpis N, Spartalis E, et al. Is idiopathic granulomatous mastitis a surgical disease? The jury is still out. *Ann Transl Med.* 2017;5(15):6–9.
28. Yaghan RJ, Ayoub NM, Hamouri S, Al-Mohtaseb A, Gharaibeh M, Yaghan L, et al. The Role of Establishing a Multidisciplinary Team for Idiopathic Granulomatous Mastitis in Improving Patient Outcomes and Spreading Awareness about Recent Disease Trends. *Int J Breast Cancer.* 2020;2020.
29. Sam KQ, Severs FJ, Ebuoma LO, Chandandeep NS, Sedgwick EL. Granulomatous mastitis in a transgender patient. *J Radiol Case Rep.* 2017;11(2):16–22.
30. Altintoprak F. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. *World J Clin Cases.* 2014;2(12):852.
31. Bansal AG, Zou L, Resnikoff LB, Sheikh F, DiGioia JM, Resnikoff H. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as a postbiopsy abscess. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2013;8(3):773. Available from: <http://dx.doi.org/10.2484/rcr.v8i3.773>
32. Kaur AC, Dal H, Müezzinoğlu B, Paksoy N. Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case diagnosed with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 1999;43(3):481–4.
33. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic Granulomatous Mastitis: A 25-Year Experience. *J Am Coll Surg.* 2008;206(2):269–73.
34. Maione C, Palumbo VD, Maffongelli A, Damiano G, Buscemi S, Spinelli G, et al. Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis : a revision of the literature. 2019;90:11–5.
35. Amsterdam JD, Garcia-España F, Goodman D, Hooper M, Hornig-Rohan M. Breast enlargement during chronic antidepressant therapy. *J Affect Disord.* 1997;46(2):151–6.
36. Özel L, Ünal A, Ünal E, Kara M, Erdoğan E, Krand O, et al. Granulomatous mastitis: Is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Today.* 2012;42(8):729–33.

37. Alungal J, Abdulla MC, Narayan R. Idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum and polyarthritides. *Reumatismo*. 2016;68(2):97–9.
38. Koksall H. The Clinical Utility of Autoantibodies in Patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis. *J Investig Surg*. 2022;35(2):325–9.
39. Saydam M, Yilmaz KB, Sahin M, Yanik H, Akinci M, Yilmaz I, et al. New Findings on Autoimmune Etiology of Idiopathic Granulomatous Mastitis: Serum IL-17, IL-22 and IL-23 Levels of Patients. *J Investig Surg [Internet]*. 2020;0(0):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1725190>
40. Koksall H, Vatansev H, Artac H, Kadoglu N. The clinical value of interleukins-8, -10, and -17 in idiopathic granulomatous mastitis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1671–7.
41. Destek S, Gul VO, Ahioglu S. A variety of gene polymorphisms associated with idiopathic granulomatous mastitis. *J Surg Case Reports*. 2016;2016(9):rjw156.
42. Johnstone KJ, Robson J, Cherian SG, Wan Sai Cheong J, Kerr K, Bligh JF. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis associated with *Corynebacterium* including *Corynebacterium kroppenstedtii*. *Pathology*. 2017;49(4):405–12.
43. Taylor G, Paviour S, MUSAAD S, Jones W, Holland D. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology [Internet]*. 2003 Jan 1;35(2):109–19. Available from: <http://taylorandfrancis.metapress.com/Index/10.1080/0031302031000082197>
44. Wong SCY, Poon RWS, Chen JHK, Tse H, Lo JYC, Ng TK, et al. *Corynebacterium kroppenstedtii* is an emerging cause of mastitis especially in patients with psychiatric illness on antipsychotic medication. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):1–4.
45. Lacambra M, Thai TA, Lam CCF, Yu AMC, Pham HT, Tran PVT, et al. Granulomatous mastitis: The histological differentials. *J Clin Pathol*. 2011;64(5):405–11.
46. Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W, Rodriguez M. Idiopathic granulomatous mastitis: Case reports and review of literature. *J Gen Intern Med*. 2010;25(3):270–3.
47. Freeman CM, Xia BT, Wilson GC, Lewis JD, Khan S, Lee SJ, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Am J Surg [Internet]*. 2017;214(4):701–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.002>

48. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: A complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg.* 2006;30(8):1403–9.
49. Velidedeoglu M, Kilic F, Mete B, Yemisen M, Celik V, Gazioglu E, et al. Bilateral idiopathic granulomatous mastitis. *Asian J Surg [Internet].* 2016;39(1):12–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.02.003>
50. 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):330–56.
51. Alsaleh N. Assertive clinical practice in managing patients with idiopathic granulomatous mastitis: Review of literature. Vol. 70, *Annals of Medicine and Surgery.* Elsevier Ltd; 2021.
52. Fazio RT, Shah SS, Sandhu NP, Glazebrook KN. Idiopathic granulomatous mastitis : imaging update and review. *Insights Imaging [Internet].* 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13244-016-0499-0>
53. Lin C, Hsu C, Tsao T, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. 2012;1–6.
54. Durur-Subasi I. Diagnostic and interventional radiology in idiopathic granulomatous mastitis. *Eurasian J Med.* 2019;51(3):293–7.
55. Prasad S, Jaiprakash P, Dave A, Pai D. Idiopathic granulomatous mastitis: An institutional experience. *Turkish J Surg.* 2017;33(2):100–3.
56. Thulasi Raman R, Manimaran D. Idiopathic granulomatous lobular mastitis masquerading as a breast tumor: A case report. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(5).
57. Martínez-Parra D, Nevado-Santos M, Meléndez-Guerrero B, García-Solano J, Hierro-Guilmain CC, Pérez-Guillermo M. Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of granulomatous lesions of the breast. *Diagn Cytopathol.* 1997;
58. Imoto S. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol.* 1997;
59. Sripathi S, Ayachit A, Bala A, Kadavigere R. Idiopathic granulomatous mastitis : a diagnostic dilemma for the breast radiologist. 2016;
60. Yilmaz TU, Gurel B, Guler SA, Baran MA, Ersan B, Duman S, et al. Scoring Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Effective System for Predicting Recurrence? *Eur J Breast Heal.* 2018;112–6.
61. Kalaycı TÖ, Bedel Koruyucu M, Apaydın M, Etit D, Varer M. Idiopathic

- granulomatous mastitis associated with erythema nodosum. *Balkan Med J.* 2016;33(2):228–31.
62. Larsen LJH, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: Imaging, diagnosis, and treatment. *American Journal of Roentgenology.* 2009.
 63. Yildiz S, Aralasmak A, Kadioglu H, Toprak H, Yetis H, Gucin Z, et al. Radiologic findings of idiopathic granulomatous mastitis. *Med Ultrason.* 2015;17(1):39–44.
 64. Boufettal H, Essodegui F, Noun M, Hermas S, Samouh N. Idiopathic granulomatous mastitis: A report of twenty cases. *Diagn Interv Imaging [Internet].* 2012;93(7–8):586–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.04.028>
 65. Dursun M, Yilmaz S, Yahyayev A, Salmaslioglu A, Yavuz E, Igci A, et al. Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: outcome of 12 years of experience. *Radiol Med.* 2012;
 66. Wang L, Wang D, Fei X, Ruan M, Chai W, Xu L, et al. A rim-enhanced mass with central cystic changes on MR imaging: How to distinguish breast cancer from inflammatory breast diseases? *PLoS One.* 2014;
 67. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, Galindo Fernández PJ, Parrilla Paricio P. Mastitis granulomatosa idiopática de mama benigna que puede simular un carcinoma de mama. A rare benign entity that can simulate breast cancer in pancreatic adenocarcinoma. A total gastrectomy with Duodenectomy as treatment of the polyps. *Cirugía Española [Internet].* 2018;96(3):173–80. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-S0009739X17301392>
 68. Dixon JM, Anderson TJ, Lumsden AB, Elton RA, Roberts MM FA. Mammary duct ectasia. *Br J Surg.* 70(10):601–3.
 69. J Michael Dixon, MD, Kenneth M Pariser M. Nonlactational mastitis in adults. www.uptodate.com. 2021.
 70. Lester SC. Differential diagnosis of granulomatous mastitis [7]. *Breast J.* 2005;11(6):534–5.
 71. Bonilla-Sepulveda O. Mastitis periductal y absceso subareolar de la mama. *Rev CES Med.* 2021;35(2):98–112.
 72. Kok KY TP. Granulomatous mastitis: presentation, treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon.* 2010;8(4):197–201.
 73. Elizabeth M, Paz P, Rodriguez L, Bautista F. Mastitis crónica granulomatosa tuberculosa. Diagnóstico. *Rev Senol y Patol Mamar [Internet].* 2014;27(1):27–33.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2013.07.004>

74. Moya Yeste AM, Ballester Galiana H, Marcos Sanmartín J, Ribes Chalver R, Gil Mena MD, Montoya Martínez Á, et al. Mastitis granulomatosa crónica idiopática. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2011;54(12):625–9.
75. Sabaté JM, Clotet M, Gómez A, De Las Heras P, Torrubia S ST. Radiologic evaluation of uncommon inflammatory and reactive breast disorders. *Radiographics*. 2005;25(2):411–24.
76. Seo HRN, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer*. 2012;15(1):111–8.
77. Lai ECH, Chan WC, Ma TKF, Tang APY, Poon CSP, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J*. 2005;11(6):454–6.
78. Karanlik H, Ozgur I, Simsek S, Fathalizadeh A, Tukenmez M, Sahin D, et al. Can steroids plus surgery become a first-line treatment of idiopathic granulomatous mastitis? *Breast Care*. 2014;9(5):338–42.
79. Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, Tunaci M, Cabioglu N, Igci A, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J*. 2005;11(2):108–14.
80. Elzahaby IA, Khater A, Fathi A, Hany I, Abdelkhalek M, Gaballah K, et al. Etiologic revelation and outcome of the surgical management of idiopathic granulomatous mastitis; An Egyptian centre experience. *Breast Dis*. 2016;36(4):115–22.
81. Aljarrah, A Taranikanti, V Lakhtakia, R Al-Jabri, A Sawhney S. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Diagnostic strategy and therapeutic implications in Omani patients. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13(2):241–7.
82. Kaviani A, Noveiry BB, Jamei K, Rabbani A. How to manage idiopathic granulomatous mastitis: Suggestion of an algorithm. *Breast J*. 2014;20(1):110–2.
83. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis: Diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg*. 2003;27(5):515–8.
84. Kaviani A, Vasigh M, Omranipour R, Mahmoudzadeh H, Elahi A, Farivar L, 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):672–7.
85. Mathew M, Siwawa P, Misra S. Idiopathic granulomatous mastitis : an inflammatory breast condition with review of the literature. 2015;2014–6.

86. Wilson JP, Massoll N, Copeland EM, Grobmyer SR. Idiopathic Granulomatous Mastitis: In Search of a Therapeutic Paradigm. 2007;(798):798–802.
87. Yaghan R, Hamouri S, Ayoub NM, Yaghan L. A Proposal of a Clinically Based Classification for Idiopathic Granulomatous Mastitis. 2019;20:929–34.
88. Mathew Thomas V, Alexander SA, Bindal P, Vredenburgh J. Idiopathic Granulomatous Mastitis-A Mystery Yet to be Unraveled: A Case Series and Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(2).
89. Çetinkaya G, Kozan R, Emral AC, Tezel E. Granulomatous mastitis, watch and wait is a good option. *Ir J Med Sci*. 2020;
90. Khalaf A, El-Shemy G. The Myth of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Al-Azhar Int Med J*. 2020;0(0):0–0.
91. 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. *Surg (United States) [Internet]*. 2019;166(6):1176–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.030>
92. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA ES. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Engl J Med*. 1980;303(14):799–800.
93. Sakurai K, Fujisaki S, Enomoto K, Amano S SM. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surg Today*. 2011;41(3):333–7.
94. Altintoprak F, Kivilcim T, Yalkin O, Uzunoglu Y, Kahyaoglu Z, Dilek ON. Topical Steroids Are Effective in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *World J Surg*. 2015;39(11):2718–23.
95. Tang A, Dominguez DA, Edquiang JK, Green AJ, Khoury AL, Godfrey RS. Granulomatous Mastitis: Comparison of Novel Treatment of Steroid Injection and Current Management. *J Surg Res [Internet]*. 2020;254(510):300–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.04.018>
96. Kim BC, Koo B, Eom TI. Usefulness of Ultrasound-guided Intralesional Steroid Injection in Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis. In 2016.
97. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg*. 2003;73(4):247–9.
98. Vanovcanova, L.; Lehotska, V.; Machalekova, K.; Waczulikova, I.; Minarikova, E.; Rauova, K.; Kajo K. Idiopathic granulomatous mastitis - a new approach in diagnostics ant treatment. *Neoplasma*. 2019;66(4):661–8.
99. Maestro Durán MA, García Salinero C, Almagro Sanchez M, Santiago Freijanes

- MP, Varela Romero JR, Mosquera Oses JJ. Avance en el tratamiento de la mastitis granulomatosa idiopática: utilidad de micofenolato de mofetilo. *Rev Senol y Patol Mamar biblio/Tekgoz recurrencia.pdf*. 2021;35:10–5.
100. Di Xia F, Ly A, Smith GP. Mycophenolate mofetil as a successful therapy for idiopathic granulomatous mastitis. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):0–3.
 101. Zhang X, Li Y, Zhou Y, Liu D, Chen L, Niu K, et al. A systematic surgical approach for the treatment of idiopathic granulomatous mastitis: A case series. *Gland Surg*. 2020;9(2):261–70.
 102. Yabanoğlu H, Çolakoğlu T, Belli S, Aytac HO, Bolat FA, Pourbagher A, et al. A Comparative Study of Conservative versus Surgical Treatment Protocols for 77 Patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Breast J*. 2015;21(4):363–9.
 103. Ahmed YS AEMW. Evaluation of therapeutic mammoplasty techniques in the surgical management of female patients with idiopathic granulomatous mastitis with mild to moderate inflammatory symptoms in terms of recurrence and patients' satisfaction. *Breast Dis*. 2016;36:37–45.
 104. Yau FM, MacAdam SA, Kuusk U, Nimmo M, Van Laeken N. The surgical management of granulomatous mastitis. *Ann Plast Surg*. 2010;64(1):9–16.
 105. Akcan A, Öz AB, Dogan S, Akgün H, Akyüz M, Ok E, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Comparison of Wide Local Excision with or without Corticosteroid Therapy. *Breast Care*. 2014;9(2):111–5.
 106. Azizi A, Prasath V, Canner J, Gharib M, Sadat Fattahi A, Naser Forghani M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Management and predictors of recurrence in 474 patients. *Breast J*. 2020;26(7):1358–62.
 107. Oran EŞ, Gürdal SÖ, Yankol Y, Öznur M, Calay Z, Tunaci M, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis diagnosed by core biopsy: A retrospective multicenter study. *Breast J*. 2013;19(4):411–8.
 108. Chirappapha P, Thaweevoradej P, Supsamutchai C, Biadul N, Lertsithichai P. Idiopathic granulomatous mastitis: A retrospective cohort study between 44 patients with different treatment modalities. *Ann Med Surg [Internet]*. 2018;36(August):162–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.11.001>
 109. Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Autoimmune Disease? 2013;2013(January 2007).
 110. Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C, Hayes MK,

- Jokich PM, Lee SJ, Lehman CD, Mainiero MB, Mankoff DA, Patel SB, Reynolds HE, Sutherland ML HB. ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(11S):e31–42.
111. Tekgöz E, Çolak S, Çınar M, Yılmaz S. Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(5):1380–6.
 112. Ates EE, Kayhan A, Ates D, Koksall H. Clinical characteristics and treatment approach of idiopathic granulomatous mastitis. *Gazi Med J*. 2020 Sep 12;31(4):569–75.
 113. Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M, Macklaim JM, Gloor GB, Baban CK, et al. Microbiota of human breast tissue. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(10):3007–14.
 114. Hieken TJ, Chen J, Hoskin TL, Walther-Antonio M, Johnson S, Ramaker S, et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(April):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep30751>
 115. Smith A, Pierre JF, Makowski L, Tolley E, Lyn-Cook B, Lu L, et al. Distinct microbial communities that differ by race, stage, or breast-tumor subtype in breast tissues of non-Hispanic Black and non-Hispanic White women. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.

