

## Mastitis Granulomatosa Idiopática recurrente tratada con dapsona: reporte de un caso

Mauricio Sandoval<sup>1</sup>, Elena Ortiz<sup>1</sup>, Verónica Vial<sup>1</sup>, Cristian Ramírez<sup>2</sup>, Sergio González<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Alumno Magister en Epidemiología, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 13 de diciembre de 2018, aceptado el 13 de marzo de 2019.

Correspondencia: Cristian Ramírez Cornejo. Av. Vicuña Mackenna 4686. San Joaquín, Santiago, Chile, +56 9 64682983 caramir3@uc.cl Email: mvalenzuelaromo@gmail.com

### RESUMEN

La mastitis granulomatosa idiopática (IGM, por sus siglas en inglés) es una afección inflamatoria crónica infrecuente y benigna de los senos. Puede simular tres trastornos mamarios muy frecuentes: carcinoma de mama, mastitis y absceso mamario. La IGM se presenta típicamente como una masa mamaria unilateral y dolorosa. La etiología de la IGM no está bien definida, pero se ha propuesto que podría ser una reacción inmune localizada del tejido mamario.

El diagnóstico de IGM recurrente es complejo porque los hallazgos clínicos y radiológicos no son específicos, por lo que el estudio histopatológico es crucial. El cáncer de mama, la inflamación granulomatosa infecciosa y no infecciosa deben descartarse. El tratamiento de la IGM es controvertido, e incluye vigilancia estrecha, medicamentos inmunosupresores, antibióticos si hay evidencia de infección y escisión quirúrgica. Presentamos un caso de IGM recurrente tratada con dapsona, con buena respuesta a tratamiento, demostrando que este fármaco podría ser una buena alternativa terapéutica debido a su efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y ahorrador de esteroides.

**Palabras claves:** Mastitis granulomatosa idiopática; Dapsona; Diagnóstico; Tratamiento.

### SUMMARY

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is an uncommon, non-malignant, chronic inflammatory breast condition. It can mimic three very frequent breast disorders: breast carcinoma, mastitis and breast abscess. IGM typically presents as a unilateral and painful breast mass. The etiology of IGM is not well defined, but it has been proposed that it could be localized immune reaction to breast tissue.

The diagnosis of recurrent IGM is complex because clinical and radiological findings are nonspecific, therefore histopathologic evaluation is crucial. Breast cancer and infectious and noninfectious granulomatous inflammation should be discarded. Treatment of IGM is controversial, including close monitoring, immunosuppressive drugs, antibiotics if there is infection evidence and surgical excision. This is a case report of recurrent IGM treated with Dapsone, with good response to treatment, showing that this drug could be a good therapeutic alternative due to its immunomodulatory and anti-inflammatory and steroid sparing.

**Key words:** Idiopathic granulomatous mastitis, Dapsone, Diagnosis, Treatment.

La mastitis granulomatosa idiopática (IGM, por sus siglas en inglés) es una enfermedad mamaria inflamatoria crónica de carácter benigno e infrecuente cuya etiología sigue siendo desconocida. Se presenta frecuentemente en mujeres de edad reproductiva y se asocia con factores autoinmunes, hormonales e infecciosos. IGM fue descrito por primera vez por Kessler y Wolloch en 1972.<sup>1</sup> Generalmente es unilateral y se manifiesta como tumores inflamatorios ubicados fuera de la areola mamaria, de consistencia firme y dolorosa que pueden evolu-

cionar formando abscesos, fistulas y/o supuración crónica. IGM se confunde con carcinoma y/o absceso mamario, por lo que es un diagnóstico de exclusión, requiriendo histología para su confirmación. Puede recurrir hasta el 50% de los casos, independientemente del tipo de tratamiento utilizado.<sup>1,2</sup>

No existe consenso en el tratamiento para IGM. Dentro de las opciones terapéuticas destacan: la vigilancia, los antibióticos, fármacos inmunosupresores y extirpación quirúrgica.

Presentamos el caso de una mujer con IGM recurrente de difícil manejo, que fue tratada con Dapsona, obteniendo una buena respuesta clínica al mes de uso.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 60 años con antecedentes de hipertensión, depresión, melanoma in situ e IGM derecha diagnosticada en 2004, con biopsia concordante y sin hallazgos en el estudio infeccioso. Evolucionó con reactivaciones caracterizadas por eritema, induración y dolor en el seno derecho que se manejaron con cefadroxilo (solo o en asociación con ciprofloxacino) o flucloxacilina, con buena respuesta. En 2007 presentó un episodio en su antebrazo derecho diagnosticado como celulitis granulomatosa tratada con antibióticos y prednisona oral. En la reactivación del año 2010 se detectó una tuberculosis latente con PPD = 20 mm, sin actividad clínica ni microbiológica, que se trató durante seis meses con isoniacida, reduciendo las lesiones, pero con una recurrencia posterior. En junio de 2014, fue derivada al Departamento de Dermatología por una nueva recurrencia de IGM, desarrollando pápulas eritematosas y compromiso mamario bilateral, con un extenso linfedema de la extremidad superior derecha secundario a secuelas de cicatrización a nivel axilar por inflamación crónica. El examen físico reveló piel eritemato-violácea endurecida y edema en la extremidad superior derecha y mama derecha, además de pápulas eritematosas confluentes en ambos senos con menos compromiso en la mama izquierda (Figura 1a, 1b)

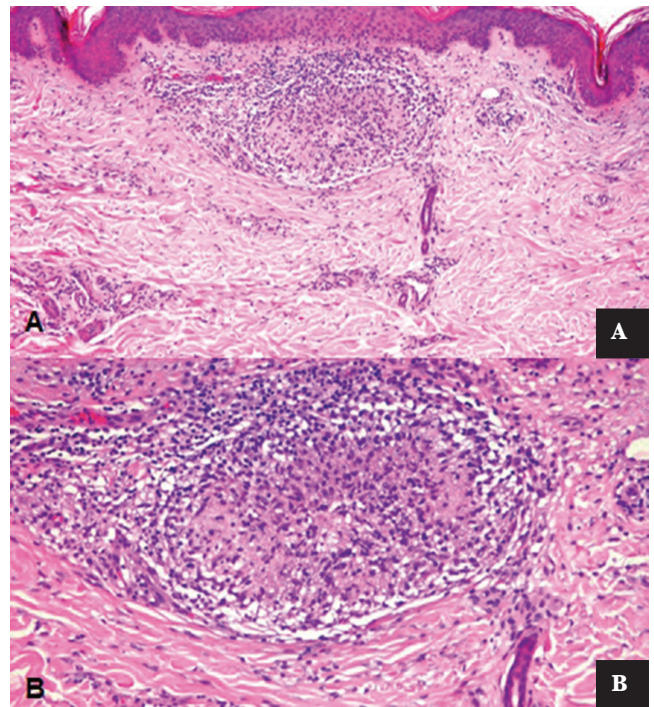
Se realiza una nueva biopsia, que mostró piel con ortoqueratosis, leve acantosis y pigmentación de queratinocitos basales, dermis con infiltrado inflamatorio perivascular superficial de histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas con granulomas por cuerpo extraño supurativos e hipodermis superficial normal, hallazgos compatibles con dermatitis granulomatosa supurativa (Figura 2a, 2b). La tinción de PAS fue negativa para los hongos, así como también baciloscopía, tinción de Calcoflúor, cultivo aeróbico y cultivo de micobacterias. El estudio PCR fue negativo para *Mycobacterium tuberculosis* y *Corynebacterium lipophilicum*.



**Figura 1**

Mastitis granulomatosa idiopática.

**A, B:** Pre-tratamiento con dapsona se observan pápulas eritemato-violáceas confluentes en ambas mamas, edema e induración brazo derecho.



**Figura 2**

Mastitis granulomatosa idiopática.

**A, B:** Tinción con Hematoxilina-Eosina (20x - 40x): Dermis con infiltrado inflamatorio perivascular superficial de histiocitos, linfocitos y células gigantes multinucleadas con granulomas por cuerpo extraño supurativos.

El estudio inmunológico con perfil ANA, ANCA y ENA fue negativo, PPD = 27 mm, QuantiFERON (+), niveles normales de Enzima convertidora de angiotensina (ECA), mamografía y ecografía mamaria BIRADS 2 compatible con mastitis crónica.

Debido a su progresión clínica y descartando una infección activa, con Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa normal, se inició dapsona 100 mg cada 12 horas, mostrando mejoría de las lesiones dentro de un mes (Fig. 1c,1d) y tres meses de tratamiento (Fig. 1e,1f).

Posteriormente evoluciona con una mínima colestasia intrahepática y anemia leve secundaria a dapsona por lo que se disminuye dosis a 50 mg cada 12 horas evolucionando con recidiva de las lesiones. Dado el antecedente de PPD (+) y Quantiferon TB(+) se decide derivación a Broncopulmonar para iniciar tratamiento combinado de TBC y mantener el uso de dapsona.

## DISCUSIÓN

La IGM es un tumor de mama doloroso y progresivo que afecta a mujeres entre 30 y 40 años y generalmente varios años después del embarazo (promedio de 5 años).<sup>2,3,7</sup> Las lesiones son de diferentes tamaños, de consistencia firme y frecuentemente afectan una mama, sin comprometer la región sub-areolar. Puede causar retracción del pezón o “cáscara de naranja” que imita lesiones malignas y también induración localizada que imita abscesos. El examen físico y los hallazgos radiológicos son inespecíficos; por lo tanto, el diagnóstico requiere de estudio histológico para su confirmación.<sup>2</sup> La evolución es impredecible, a veces favorable, pero frecuentemente se caracteriza por recurrencias de intensidad variable de hasta 50% de los casos, alternando con períodos de remisión.<sup>3</sup>

La etiología de la IGM es desconocida. Se ha asociado con lactancia materna, uso de anticonceptivos orales, deficiencia de alfa 1 antitripsina, hiperprolactinemia, infección por *Corynebacterium* y enfermedades autoinmunes como eritema nudoso, alveolitis linfocítica secundaria a enfermedad de Wegener, sarcoidosis, arteritis de células gigantes y poliarteritis nodosa.<sup>1,2</sup>

La evaluación inicial debe incluir un análisis microbiológico para descartar hongos, parásitos y bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Propionibacterium acnes*, *Brucella melitensis* y *Corynebacteria kroppenstedtii* y *lipofilicum*,<sup>2,3</sup> así como una ecografía, una biopsia por aspiración con aguja fina o una



**Figura 1**

Mastitis granulomatosa idiopática.

**B, C:** Luego de un mes post tratamiento con dapsona, paciente evoluciona con disminución significativa de pápulas en mamas y edema en brazo derecho.

**D, E:** 3 meses post tratamiento con dapsona con resolución del evento.

biopsia core del tejido mamario. Los hallazgos en la mamografía son inespecíficos encontrándose asimetría difusa y aumento en la densidad del tejido glandular. En la ecografía frecuentemente se encuentran lesiones hipoeoicas, tumores y/o estructuras nodulares.<sup>3</sup>

Histopatológicamente, la IGM se caracteriza por una inflamación lobular crónica con linfocitos, células plasmáticas, células gigantes, infiltración de neutrófilos y la presencia de granulomas no caseificantes. También se ve la formación de micro abscesos, metaplasia del epitelio ductal, daño en el tejido adiposo que conduce a la formación de granulomas, inflamación ductal y periductal.<sup>1,4</sup>

Para el diagnóstico de IGM se necesita la exclusión de otros diagnósticos diferenciales de inflamación granulomatosa de la mama como: tuberculosis y otras micobacterias, sífilis, histoplasmosis y otros parásitos y hongos, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, poliarteritis nodosa, reacción a cuerpo extraño, granuloma después de vacunación, entre otros.<sup>1,4</sup>

No existe consenso sobre el tratamiento de IGM, pero se sugiere un manejo multidisciplinario considerando: monitoreo cercano, antibióticos, immuno-



supresores, corticosteroides orales y extirpación quirúrgica, siendo esta última el tratamiento de elección descrito en la mayoría de la literatura.

Los pacientes con IGM no complicada se pueden monitorear sin tratamiento. Lai et al observaron resolución espontánea en el 50% de los casos con un intervalo medio de resolución completa de 14,5 meses.<sup>5</sup> Los antibióticos no tienen ningún papel en el tratamiento de la IGM verdadera y se usan si hay evidencia de infección. Los corticosteroides orales se han descrito con resultados exitosos; Akbulut et al. evidenció que el 72% de los pacientes que recibieron esteroides lograron una recuperación total y el 20% presentó recaídas,<sup>6</sup> por lo que puede ser necesario continuar con dosis altas de esteroides hasta que las lesiones se resuelvan por completo.<sup>2,7</sup> El uso de agentes ahorradores de esteroides como metotrexato o azatioprina son una opción en las terapias crónicas con corticoides.<sup>8</sup> La colchicina y el metotrexato se han utilizado para casos resistentes.<sup>1</sup>

El manejo quirúrgico presentó una tasa de resolución completa de 90,6% en el metanálisis de Lei et al.,<sup>9</sup> con una tasa de recurrencia de 6,8%. Cabe destacar que estas cifras mejoraron hasta un 94,5% de remisión con el uso previo de corticoides, pues reduciría el tamaño de los tumores para remover menos tejido mamario y eventualmente realizar la resección total de la lesión.<sup>2</sup> También se ha informado una alta tasa de formación de fístulas y cicatrices desfigurantes después de la cirugía.<sup>10</sup> No hay informes sobre el uso de dapsona en el tratamiento de IGM refractaria y recurrente. Los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de nuestro paciente llevan a pensar que puede representar una alternativa terapéutica debido a sus efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y como ahorrador de esteroides.

## REFERENCIAS

1. Poovamma CU, Pais VA, Dolas SC, Prema M, Khandelwal R, Nisheena R. Idiopathic granulomatous mastitis: a rare entity with a variable presentation. *Breast Dis.* 2014;34(3):101-4
2. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management. *Future Oncol.* 2016 Jun;12(11):1381-94
3. Neel A, Hello M, Cottreau A, Graveleau J, De Faucal P, Costedoat-Chalumeau N, et al. Long-term outcome in idiopathic granulomatous mastitis: a western multicentre study. *QJM.* 2013 May 1;106(5):433-41
4. 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 Mar;15(1):111-8
5. Lai ECH, Chan WC, Ma TKF, Tang APY, Poon CSP, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005 Dec;11(6):454-6
6. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis: Review of 108 Published Cases and Report of Four Cases. *Breast J.* 2011;17(6):661-8
7. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg.* 2003 May;27(5):515-8
8. Ruiter AM, Vegting IL, Nanayakkara PWB. Idiopathic granulomatous mastitis: a great imitator?. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: bcr0320102844
9. 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 Sep;12(7):415-421
10. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. *J Am Coll Surg.* 2008 Feb;206(2):269-73