



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Etiología de la mastitis crónica: propuesta de secuencia diagnóstica



A. García-Vilanova Comas^{a,*}, J. Galbis Caravajal^b, V. Sabater Marco^c, C.A. Fuster Diana^a, F. Villalba Ferrer^a, M. Bruna Esteban^a y C. Zaragoza Fernández^a

^a Unidad Funcional de Mama, Servicio de Cirugía General, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de La Ribera, Alzira (Valencia), España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 29 de abril de 2016; aceptado el 21 de julio de 2016

Disponible en Internet el 4 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Mastitis crónica;
Vasculitis mamaria;
Mastitis linfocítica;
Mastitis
granulomatosa;
Mastitis de células
plasmáticas

Resumen

Introducción: Las lesiones inflamatorias mamarias precisan con frecuencia de estudio histopatológico por su capacidad de imitar a los tumores mamarios malignos. El objetivo es proponer una secuencia diagnóstica de las inflamaciones mamarias benignas crónicas.

Material y método: Se han revisado en la literatura los métodos y algoritmos diagnósticos de las mastitis crónicas.

Resultados: Se propone un algoritmo diagnóstico para los procesos inflamatorios crónicos mamarios. Requiere determinar el patrón histopatológico inflamatorio y su localización, así como un estudio microbiológico apropiado. Posteriormente puede precisar de nuevas pruebas bioquímicas y serológicas orientadas por una correlación clinicopatológica para establecer un diagnóstico específico.

Discusión No se han identificado en la literatura otros algoritmos diagnósticos avalados por estudios de alto nivel de evidencia. Los patrones histopatológicos no son uniformes.

Conclusiones: El diagnóstico etiológico precisa identificar patrones histopatológicos inflamatorios benignos y su localización, un estudio microbiológico y pruebas orientadas por correlación clinicopatológica. Se precisan estudios de investigación con niveles de evidencia altos.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asclepiade@ono.com (A. García-Vilanova Comas).

KEYWORDS

Chronic mastitis;
 Vasculitis of the
 breast;
 Lymphocytic mastitis;
 Granulomatous
 mastitis;
 Plasma cell mastitis

Proposed diagnosis sequence for chronic mastitis aetiology**Abstract**

Introduction: Inflammatory breast lesions require histopathological study due to their ability to clinically and radiologically mimic malignant mammary tumours. The objective is to propose a diagnostic technique for benign chronic inflammatory processes of the breast.

Material and methods: We reviewed the literature on the diagnostic methods used in chronic mastitis.

Results: We propose a diagnostic algorithm for chronic inflammatory processes of the breast. The aetiological diagnosis requires identifying benign inflammatory histopathologic patterns and locations, and microbiological study. New biochemical and serological tests oriented by clinicopathological correlation may then be required to establish a specific diagnosis.

Discussion: No diagnostic algorithms based on studies with a high level of evidence have been identified. No uniformity in histopathologic patterns has been described.

Conclusions: The etiologic diagnosis requires identifying benign inflammatory histopathologic patterns and locations, microbiological study and tests oriented by clinicopathological correlation. There is a lack of studies with a high level of evidence.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las mastitis crónicas (MC) son enfermedades benignas de la mama cuya prevalencia varía según el grupo étnico y la localización. Para algunos autores representan algo menos del 1% de los pacientes atendidos en los centros de Patología Mamaria¹⁻³. Para la mastitis periductal se calculó el 0,98% de los pacientes atendidos en una Unidad de Patología mamaria en el Reino Unido⁴. Para la mastitis granulomatosa idiopática un estudio de Indianápolis encontró una prevalencia del 2,4 por 100.000 mujeres entre 20 y 40 años, cifra que era 12 veces mayor en mujeres hispanas⁵. Un estudio en Turquía y otro en Arabia Saudí dicen que corresponden a un 6,8% de la cirugía por enfermedad benigna mamaria^{6,7}. Estudios de Marruecos y Egipto muestran prevalencia del 1 al 10%⁸. Las MC precisan el diagnóstico diferencial con el cáncer de mama mediante estudio histopatológico si se presentan clínicamente como zonas induradas mal delimitadas con retracción de la piel y presencia de adenopatías axilares. La radiología suele ser inespecífica y también puede simular malignidad en un porcentaje de casos significativo⁹⁻¹¹.

Solo con los estudios diagnósticos orientados para diferenciarlas del cáncer, en muchas pacientes no se puede identificar una causa de su inflamación. Estos casos acaban agrupándose en los diagnósticos más inespecíficos como mastitis granulomatosa idiopática (MGI), MC con lobulillitis linfocitaria o simplemente MC, sin poder recibir un tratamiento etiológico específico.

Si la inflamación es recidivante suelen ser tratadas empíricamente con antibióticos de amplio espectro, con el riesgo de generar resistencias¹² o presentar efectos adversos a la medicación. Posteriormente reciben tratamiento con corticoides o antiinflamatorios no esteroideos de eficacia variable y extirpaciones quirúrgicas más o menos amplias por sus recidivas, llegando a realizarse mastectomías en los casos más agresivos^{13,14}.

El objetivo del trabajo es proponer una secuencia diagnóstica de las inflamaciones mamarias benignas crónicas,

revisando en la literatura los métodos diagnósticos que se aplican tras identificar los principales patrones histopatológicos inflamatorios benignos mamarios.

Material y métodos

Mediante el uso de estrategia de búsqueda estructurada mediante el formato problema, intervención, comparación o resultado (PICO) se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]), CRD databases (HTA, DARE, DEED), MEDLINE, guías de práctica clínica (National Guideline Clearinghouse, guía salud, etc.) y en las listas de referencias de todos los artículos hasta diciembre de 2015. Se utilizaron como palabras clave: *chronic mastitis, breast vasculitis, lupus mastitis, lymphocytic mastitis, granulomatous mastitis, breast tuberculosis, plasma cell mastitis*.

No existen ensayos aleatorizados, guías clínicas ni metaanálisis. No se han encontrado estudios prospectivos o retrospectivos de amplias series de casos. Únicamente se han encontrado artículos relacionados con casos clínicos o pequeñas series sin significación estadística. Se han seleccionado aquellos directamente relacionados con el diagnóstico de la enfermedad mamaria inflamatoria crónica. Se ha dado preferencia a los hallazgos descritos en publicaciones de los últimos 10 años sobre los anteriores.

Se incluyeron los estudios originales que aportaran datos diagnósticos de aplicación, preferentemente artículos originales publicados en revistas con proceso de revisión por pares. El tamaño de la muestra no ha sido limitante, dado que las series más largas reportadas son de pocas decenas de pacientes.

Se realizó la exclusión de resúmenes de congresos, artículos de opinión y editoriales. Se excluyeron estudios realizados en animales. Tras la exclusión se elaboró la

secuencia diagnóstica con base en varios trabajos encontrados donde se realiza el diagnóstico diferencial de MC con distintos patrones histológicos, sin focalizarse en una única entidad. En ellos solo se ha encontrado un artículo específico de la metodología diagnóstica que incluya de modo global los tipos de MC¹⁵. El resto realiza una descripción de las características clínicas, radiológicas e histológicas de algunos tipos de mastitis, siguiendo clasificaciones diferentes. No hay estudios que informen de sensibilidad ni de especificidad del proceso diagnóstico en conjunto.

El tipo de evidencia que respalda las recomendaciones correspondería al tipo III según US Preventive Services Task Force.

Tras el estudio de esta bibliografía se recomienda la siguiente secuencia diagnóstica en el apartado de resultados.

Resultados

Diagnóstico y tratamiento inicial

Las MC son procesos inflamatorios de comienzo insidioso que evolucionan en el tiempo. Presentan nódulos o induraciones localizadas con signos inflamatorios. Si estos signos inflamatorios son claros y no hay sospecha de neoplasia, se suele empezar un tratamiento antibiótico empírico que cubra estafilococo aureus meticilin resistente y estreptococo (después de coger muestra para cultivo, si es posible). Si al cabo de unos 7-10 días no hay clara resolución clínica y ecográfica, se realizará una biopsia¹⁵.

La toma de biopsia se suele indicar antes en los casos en los que es más difícil distinguir de una neoplasia maligna, clínica o radiológicamente. Clínicamente, cuando predominan las tumoraciones o áreas induradas, mal delimitadas, menos dolorosas y con menos signos inflamatorios, que pueden acompañarse de retracción de la piel, ulceración o fistulización y adenopatías axilares. Radiológicamente cuando presentan signos sospechosos de malignidad y son clasificados como grados BIRADS 4 y 5¹⁶.

Estudio histopatológico inicial

El siguiente paso en el proceso diagnóstico es el estudio histopatológico^{17,18}.

Lo primero es descartar el origen neoplásico y confirmar su naturaleza inflamatoria. En una biopsia de tejido inflamatorio teñida con hematoxilina-eosina se analizan, primero, el patrón de distribución del infiltrado inflamatorio con respecto a la piel, el tejido celular subcutáneo y el tejido glandular mamario y, después, la composición de ese infiltrado. Si los infiltrados afectan en continuidad tejido adiposo y glandular, puede ser difícil establecer su separación, como por ejemplo en la mastitis granulomatosa asociada a eritema nudoso o en la mastitis lúpica^{19,20}.

El paso siguiente en el proceso diagnóstico consiste en determinar la naturaleza de las células que componen el infiltrado inflamatorio, es decir, si son linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, mastocitos, neutrófilos o eosinófilos, y analizar si este infiltrado está compuesto por un único tipo de estas células o por una mezcla de varias de ellas. También se evaluará el tipo de necrosis y la formación de

Tabla 1 Patrones histopatológicos inflamatorios en enfermedad mamaria benigna

Patrones histopatológicos inflamatorios en patología mamaria benigna

- 1.- *Mastitis aguda-galactoforitis*
- 2.- *Mastitis periductal y de células plasmáticas/galactoforitis crónica supurativa recidivante*
- 3.- *Mastitis/lobulillitis linfocítica*
- 4.- *Mastitis eosinofila*
- 5.- *Mastitis granulomatosas*
 - Mastitis granulomatosa abscesificante
 - Mastitis granulomatosa tuberculoide (con o sin necrosis caseificante)
 - Mastitis granulomatosa eosinófila
 - Mastitis con infiltrado granulomatoso sarcoideo
 - Mastitis con infiltrado granulomatoso a cuerpo extraño
 - Mastitis granulomatosa lobular idiopática
 - Mastitis granulomatosa asociada a eritema nudoso
 - Angiopaniculitis granulomatosa mamaria
- 6.- *Vasculitis mamarias*
 - Mastitis por vasculitis granulomatosa
 - Mastitis por vasculitis no granulomatosa
 - Inflamación de pared venosa (Mondor)
- 7.- *Pseudotumores inflamatorios*
 - Mastitis esclerosantes
- 8.- *Necrosis grasa*

granulomas. Los patrones histopatológicos inflamatorios mamarios identificados más frecuentemente están en la [tabla 1](#).

Con todos estos datos histopatológicos, microbiológicos y las pruebas de imagen mamarias, en ocasiones se llega al diagnóstico y se puede indicar un tratamiento más específico. Otras veces, aún sin diagnóstico, si no hay recidivas tras la exéresis, la paciente queda en observación.

Pero si hay recidiva o persistencia de las lesiones mamarias y no se ha llegado a un diagnóstico definitivo, es el momento para utilizar la información clínica, cuanto más completa y más detallada mejor. Mediante el análisis conjunto de los datos clínicos e histopatológicos, se puede establecer el diagnóstico específico en muchos de los casos. Los autores proponemos seguir los pasos diagnósticos descritos en la siguiente secuencia diagnóstica (ver [figs. 1 y 2](#) del algoritmo diagnóstico), aunque otros algoritmos diagnósticos también se han propuesto^{1,3,15,21,22}.

Secuencia diagnóstica de la lesión inflamatoria mamaria no resuelta, persistente o recidivante

1. *Anamnesis*: se debe ahondar en la historia clínica, indagando especialmente en los posibles factores desencadenantes, la existencia de procesos similares previos, consumo de fármacos, en especial anticonceptivos orales, antibióticos y antiinflamatorios, gestación reciente, síntomas y signos compatibles con infecciones del tracto respiratorio superior o del tracto intestinal o historia de diarrea crónica que indique posible enfermedad inflamatoria intestinal, síntomas y signos de enfermedades

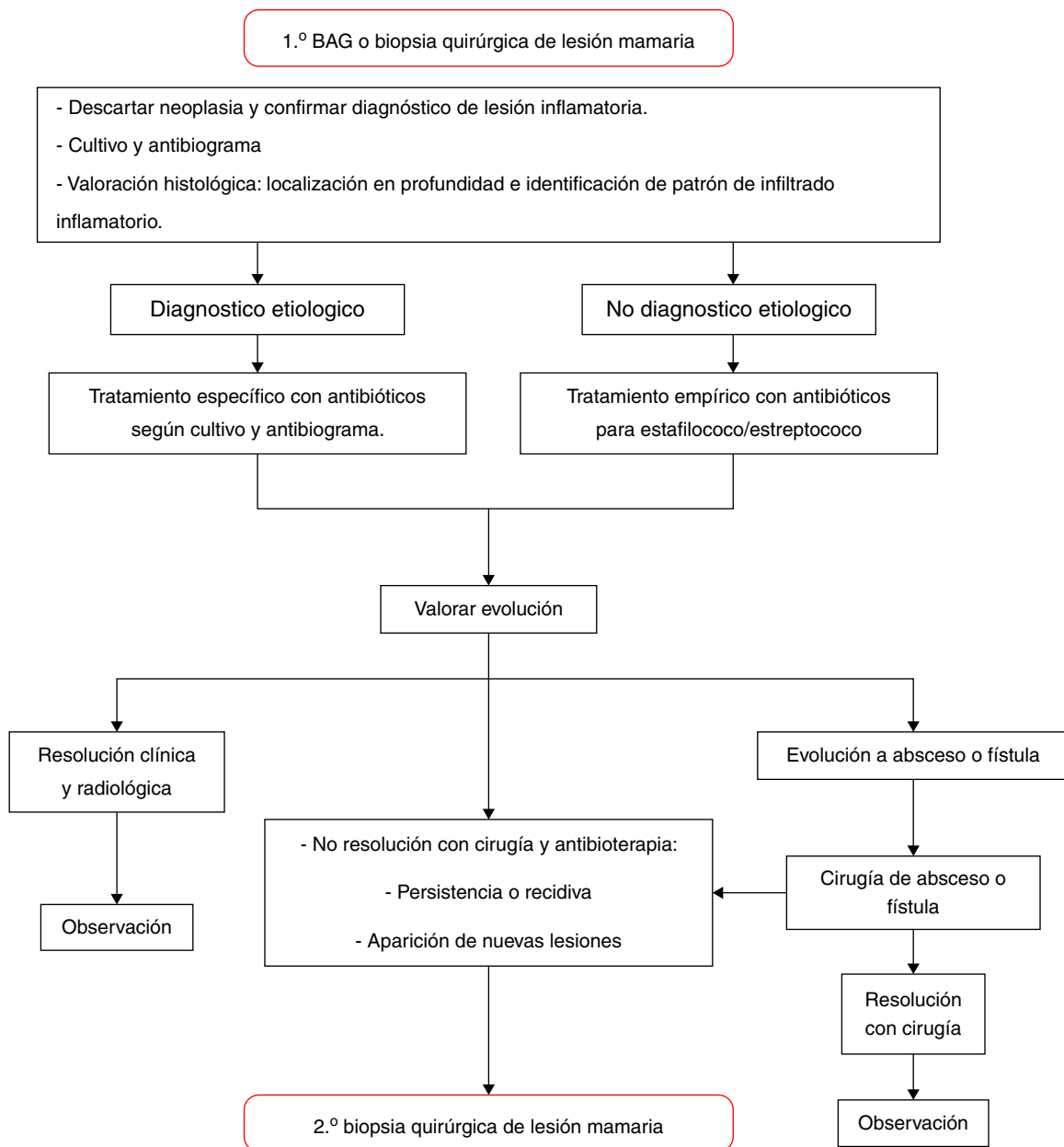


Figura 1 Algoritmo diagnóstico de lesión inflamatoria mamaria.

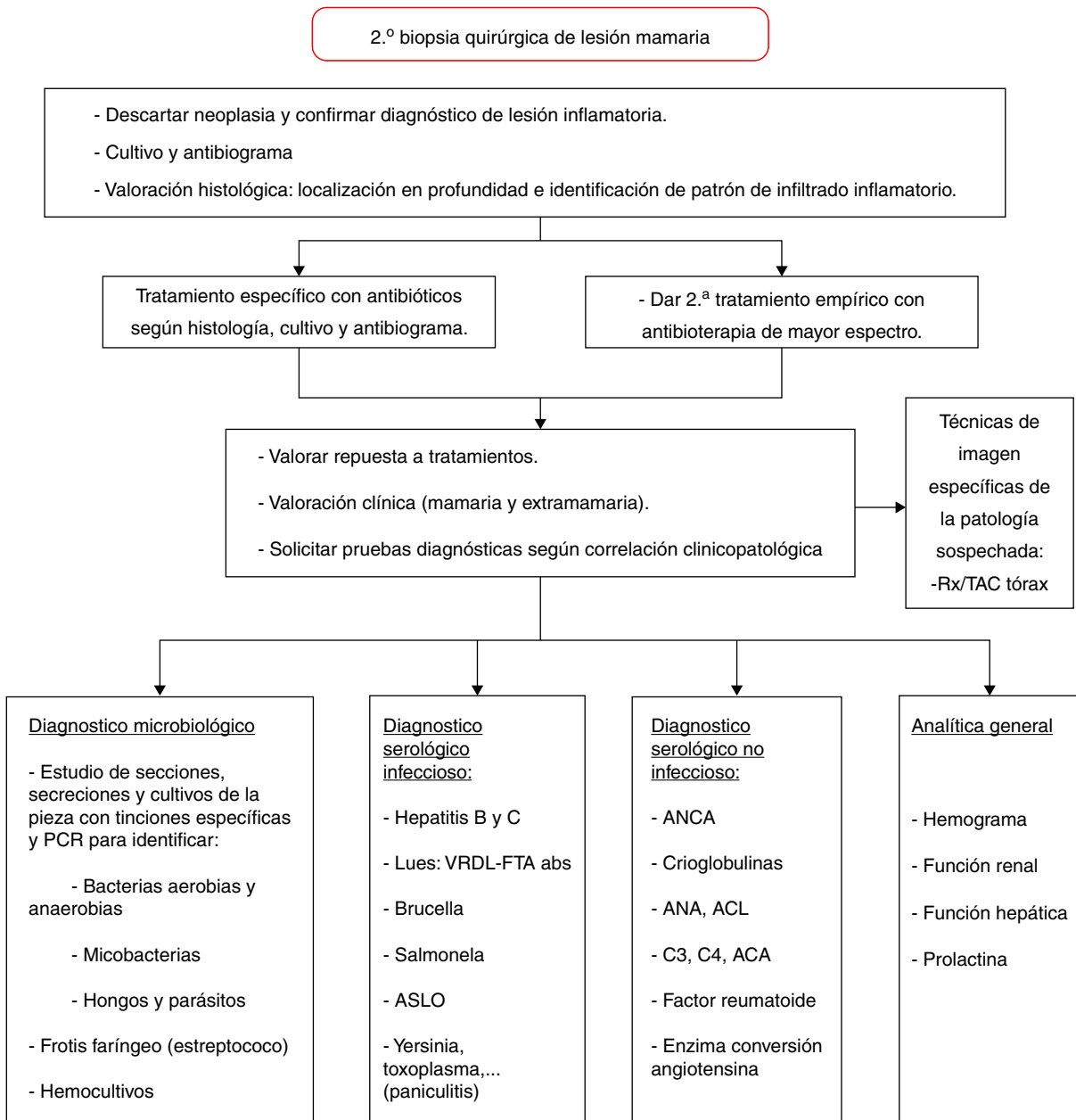
autoinmunes o inflamatorias, úlceras orales o genitales o uveítis, signos de artritis o tumefacción periarticular.

2. *Exploración física extramamaria*: se debe revisar la presencia de adenopatías o masas o visceromegalias sugestivas de linfomas o neoplasias sólidas; conviene completar con analítica de rutina (hemograma, bioquímica, coagulación, VSG)²³.
3. *Nueva biopsia*: nueva biopsia por escisión para estudio histológico, microbiológico e inmunofluorescencia directa, si se precisa. Debe descartarse de nuevo como causa la enfermedad tumoral. Las causas serán infecciosas frecuentes, otras infecciosas pero infrecuentes y otras no infecciosas metabólicas o autoinmunes.

Estudio microbiológico

La posibilidad de infección debe ser estudiada desde el principio en la valoración de un enfermo con mastitis mediante la búsqueda sistemática de gérmenes en las secreciones y en las piezas. Una vez obtenida la muestra, se colocará en el recipiente seleccionado y se le agregarán 1-2 cm de suero fisiológico estéril, en función del tamaño de la muestra. Es suficiente con una muestra de aproximadamente 0,5-1 cm de diámetro. Se enviará inmediatamente al laboratorio, pero de no ser posible se puede mantener en nevera hasta 4-6 h.

Debe remitirse muestra para tinción de Gram y los cultivos con antibiograma, sobre todo si ya hay una sospecha durante la extirpación del tejido. Se tendrá en cuenta que



ACA: Anticuerpos anticentrómero; ACL: Anticuerpos anticardiolipina; ANCA: Anticuerpos anticitoplasmáticos; ANA: Anticuerpos antinucleares; ASLO: Antiestreptolisina 0; VDRL-FTA abs: Venereal disease research laboratory-fluorescent treponemal antibody absorption

Figura 2 Algoritmo diagnóstico de lesión inflamatoria mamaria (continuación).

en las recidivas aumenta la frecuencia de bacterias anaerobias, flora mixta y proteus, pero disminuye la de estafilococo sensible y resistente a meticilina²⁴.

Se completarán con otras técnicas de diagnóstico de bacterias, micobacterias, hongos y parásitos si sospechamos infecciones granulomatosas infecciosas más específicas. Aunque son muy poco frecuentes en nuestro medio, los desplazamientos de turismo o inmigración permiten diagnosticar cada vez más infecciones impropias de nuestra latitud.

En el caso de las espiroquetas, el diagnóstico de la sífilis puede establecerse mediante la detección directa de los patógenos con el microscopio (de campo oscuro) en la

secreción de las lesiones. Puede ser útil la inmunofluorescencia indirecta con tinción de anticuerpos *anti-Treponema pallidum* marcados con fluoresceína. También puede establecerse el diagnóstico mediante análisis de sangre, que muestran si la sangre del paciente contiene anticuerpos contra los patógenos (VDRL-FTA abs)²⁵.

Si sospechamos infecciones por micobacterias, el diagnóstico suele hacerse por el hallazgo de los bacilos tuberculosos en los típicos granulomas de caseificación en tinción de Ziehl-Nielsen (sensibilidad 12%), en cultivo (sensibilidad 25%) o por amplificación del material genético por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en muestra de la

biopsia de la lesión (preferentemente en parafina y con PCR IS6110)²⁶.

Es más rara la infección por lepra²⁷. La morfología de las células y la presencia de acúmulos de bacilos intracitoplasmáticos es el mejor criterio histológico. Las formas tuberculoides se diferencian de la sarcoidosis en los granulomas elongados y en la ausencia de nervios, que están destruidos en el centro de los granulomas en la lepra, pero conservados en la sarcoidosis.

Dada la relación observada de *Corynebacterium*, especialmente *Corynebacterium kroppenstedtii* con la mastitis granulomatosa Idiopática (MGI), deben buscarse estas bacterias en las biopsias y sospecharla especialmente si se detectan espacios quísticos en los granulomas neutrofilicos. Son bacterias lipofílicas de crecimiento difícil aun en medios especiales con polisorbato 80 al 1%^{28,29}.

La mastitis por salmonella es muy infrecuente. El diagnóstico se basa principalmente en coprocultivos, cultivos de otros tejidos con infección focal, como la mama, y hemocultivos, si se sospechara bacteriemia^{30,31}.

En la brucelosis es importante la sospecha de contacto con animales infectados. El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo de fluidos y tejidos orgánicos (en hemocultivo o el cultivo bifásico de Ruiz Castañeda) y en la detección de anticuerpos y antígenos específicos. Los métodos moleculares (PCR) pueden ser útiles.

En la actinomicosis el diagnóstico se realiza al observar organismos grampositivos como filamentos o colonias en secciones de tejido (tinción de PAS) que son muy basófilas.

Si sospechamos mastitis fúngicas, la blastomicosis se confirma en un montaje con hidróxido de potasio o frotis teñido con tinción de MC Manus. En la histoplasmosis, coccidioidomicosis y esporotricosis el diagnóstico de laboratorio se basa en la observación de este hongo en fluidos y tejidos orgánicos, en el cultivo de esos materiales y en la detección de anticuerpos y antígenos específicos. Los métodos moleculares (PCR) pueden ser útiles. El estudio histológico de las piezas buscando hongos o levaduras se hace preferentemente con tinciones como las del ácido peryódico de Schiff, la fluorescente de Withe con fluoruro de calcio (CaF), Gram y metenamina de plata de Grocott-Gomori. En la criptococosis se recomienda la técnica de mucicarmin de Mayer.

En la sospecha de parasitosis destacan la filariasis y la hidatidosis. En el caso de la filariasis, microscópicamente se ven formas adultas de filarias; la reacción inflamatoria es granulomatosa con la formación de abscesos eosinofílicos. Si se sospecha por imagen radiológica o hay sospecha de exposición, se realiza frotis de sangre, pero su ausencia no excluye el diagnóstico. Si los test de detección no son concluyentes, la PAAF es un método sencillo y útil que puede dar el diagnóstico en muchos casos y, si no, se buscarán en la pieza de biopsia.

La hidatidosis (equinococosis) es rarísima, aun en los pocos casos en que el parásito se disemina por sangre a otros órganos del cuerpo. Si la mama está afectada, la mamografía mostrará masas densas bien circunscritas y la ecografía, quistes complicados de contenido heterogéneo. En la mayoría de los casos se puede diagnosticar identificando los parásitos en el líquido de aspirado de la PAAF y la intradermorreacción de Casoni. Si hiciera falta la exéresis del tejido mamario se diagnosticaría con el estudio al microscopio.

Otras pruebas diagnósticas

En caso de que el estudio histológico y microbiológico correctamente realizados no identifiquen gérmenes responsables, habrá que solicitar nuevas pruebas diagnósticas específicas de los procesos sugeridos por la correlación histopatológica con la clínica.

Correlación histopatológica con la clínica

Es necesario correlacionar el patrón histopatológico descrito y su localización con la clínica del paciente, valorando los signos y síntomas que indican afectación en otros órganos distintos a la mama y posteriormente se establecerán una serie de exploraciones por imagen y analíticas para determinar la etiología y la posible afectación sistémica.

Localización cutánea

Las enfermedades localizadas en la piel de la mama a veces pueden ser difíciles de distinguir clínicamente de las neoplasias mamarias, y algunas lesiones cutáneas relacionadas afectan la piel de la mama como podrían aparecer en cualquier otra localización cutánea del cuerpo. Por ejemplo, los quistes epidérmicos o triquilemales (sebáceos) infectados. Si el patrón histopatológico inflamatorio solo está en la piel y puede ser atribuido a enfermedad cutánea o de sus anejos, será motivo de estudio dermatológico.

Pero pueden coexistir lesiones cutáneas, en la misma mama o en otras localizaciones del cuerpo, con procesos sistémicos que también afecten a la mama y nos servirán para la sospecha diagnóstica: son lesiones como púrpura palpable, petequias, equimosis, máculas eritematosas, livedo reticularis, necrosis, úlceras, vesículas, pústulas, ampollas, lesiones de tipo pioderma gangrenoso, de tipo eritema multiforme o de tipo síndrome de Sweet. Por ejemplo, si la paciente solo presenta clínica cutánea de púrpura palpable, probablemente padezca una vasculitis de pequeños vasos.

Localización subcutánea

A nivel más profundo el tejido subcutáneo mamario puede presentar infiltrados inflamatorios (paniculitis) que no incluyan la afectación del tejido glandular mamario (auténticas mastitis). Clínicamente estas lesiones subcutáneas se presentan como nódulos en la hipodermis, eritematosos o violáceos (paniculitis). Si los hallazgos histológicos de estos nódulos se informan como paniculitis, podemos clasificarlos para orientar su etiología: pueden ser septales o lobulillares, y en ambos casos se clasifican según la presencia o no de vasculitis²³.

Si es una paniculitis septal con vasculitis, posiblemente se trate de una panarteritis nudosa sistémica o una tromboflebitis migrans. Si es una paniculitis septal sin vasculitis es más frecuente el tipo eritema nudoso (ver [tabla 2](#)).

En la paniculitis septal la aplicación de técnicas de inmunofluorescencia pueden mostrar el depósito de inmunocomplejos circulantes en torno a las vénulas del tejido septal^{32,33}. Si no se demuestran estos inmunocomplejos habrá que pensar en una reacción tipo IV, que con frecuencia coexiste con enfermedades granulomatosas como sarcoidosis, tuberculosis (TBC) y colitis granulomatosa³⁴. Si hay clínica sugestiva se realizará determinación de anticuerpos

Tabla 2 Causas de eritema nudoso

Causas de eritema nudoso

Más frecuentes:

Idiopática (hasta un 55%)
 Infecciones: faringitis estreptocócica (28-48%), *Yersinia* spp, micoplasma, clamidia, histoplasmosis, coccidiomicosis, micobacterias
 Sarcoidosis (11-25%)
 Fármacos (3-10%): antibióticos como la sulfamidas o penicilinas, anticonceptivos orales, yoduros, bromuros
 Gestación
 Enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo colitis ulcerosa

Infrecuentes

Infecciones víricas: herpes simple, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B y C, VIH, varicela
 Infecciones bacterianas: *Campilobacter* spp, rickettsiosis, *Salmonella* spp, psitacosis, *Bartonella* spp, sífilis
 Infecciones por hongos: aspergilosis, blastomicosis, dermatofitosis
 Infecciones parasitarias: amebiasis, giardiasis, hidatidosis, toxoplasmosis
 Otros fármacos
 Miscelánea: linfomas, otras neoplasias, espondilitis anquilosante, síndromes antifosfolípidos, enfermedad de Behçet, celiaquía, diverticulosis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, embarazo, síndrome de Sweet

antiestreptolisina O, PPD, tests a hongos, lepromina, para descartar los procesos específicos frente a estos antígenos, etc. Deben determinarse los anticuerpos frente a *Chlamydia* y *Mycoplasma*. Se debe efectuar serología de *Yersinia*, virus de las hepatitis B, C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y cultivo de heces, y una radiografía de tórax (eritema nudoso, linfadenopatías hiliares bilaterales y PPD negativo son muy sugestivos de sarcoidosis). Se realizarán pruebas para descartar colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Si es una paniculitis lobulillar con vasculitis se debe realizar intradermorreacción a bacterias y, específicamente, a micobacterias, y debe descartarse la tuberculosis en otros órganos.

Localización en tejido glandular mamario

Procesos más profundos son los que provocan inflamación crónica de la glándula mamaria. Se debe intentar precisar a qué patrón histológico de mastitis corresponde (tabla 1). Posteriormente, para identificar la causa de la MC, se realizará el diagnóstico diferencial entre las enfermedades responsables más frecuentes de cada patrón histológico, correlacionando con la clínica y las pruebas diagnósticas complementarias de los procesos que a continuación siguen (tabla 3).

El patrón de infiltración periductal, con predominio de neutrófilos en las fases más agudas o predominio de células plasmáticas y fibrosis en las fases más crónicas, se produce en la galactoforitis crónica supurativa recidivante, que tiene una localización preferente retroareolar y puede evolucionar a la formación de abscesos retroareolares y

Tabla 3 Clasificación etiológica de las mastitis crónicas

Mastitis crónicas infecciosas

Complicación de infecciones agudas*Tumor inflamatorio residual a infección o fístulas por:*

Mastitis aguda o abscesos previos mal curados
 Galactoforitis crónica supurativa recidivante
 Absceso subareolar recidivante de Zuska
 Quistes o galactocelos infectados recidivantes
 Infección postoperatoria residual

Mastitis infecciosas específicas

Bacterianas
 Tuberculosis
 Lepra
 Sífilis y enfermedad de Pian
 Brucelosis
 Salmonelosis
 Actinomicosis
 Fúngicas
 Parasitarias

Mastitis crónicas no infecciosas

Primarias de etiología dudosa*Ectasia ductal-mastitis periductal-mastitis de células plasmáticas**Mastitis esclerosantes no asociadas a IgG 4**Mastitis granulomatosa idiopática**Lobulillitis linfocítica**Enfermedades del tejido conjuntivo*

Lupus eritematoso
 Esclerosis sistémica
 Síndrome de Sjogren
 Polimiositis
 Dermatomiositis
 Sarcoidosis
 Vasculitis

Metabólicas

Mastopatía diabética. Amiloidosis mamaria

Postraumática

Necrosis grasa. Cuerpos extraños mamarios

Postradioterapia

Mastitis postradioterapia. Morfea postradioterapia

Mastitis esclerosantes

Mastitis esclerosantes asociadas a IgG 4

periareolares, fistulización y supuraciones crónicas. Su origen por ectasia ductal y mastitis de células plasmáticas viene apoyado por hallazgos en mamografía y ecografía. Pueden verse ectasia ductal, edema inflamatorio y calcificaciones periductales en barra, de contornos lisos. La galactografía puede mostrar segmentos de estrechamiento y dilatación ductales que provocan defectos de repleción irregulares³⁵.

Si en los patrones de mastitis asociadas a granulomas supurativos, tuberculoideos o eosinófilos, las tinciones específicas de infecciones no muestran un agente infeccioso responsable y las pruebas de imagen torácica descartan

tuberculosis, el diagnóstico definitivo será de mastitis granulomatosa idiopática (MGI). Esta entidad es más frecuente unilateral, suele presentarse como una o varias masas duras a la palpación, a menudo asociada con inflamación cutánea y puede evolucionar a la formación de abscesos, fistulización y supuraciones crónicas. Debe determinarse prolactina por su posible asociación con MGI³⁶.

Es importante distinguir la mastitis tuberculosa de la MGI y, dada la baja sensibilidad de las pruebas microbiológicas para detectar micobacterias, se recomienda apoyarse en el estudio histopatológico. Los granulomas de la MGI son parecidos a los granulomas tuberculosos, aunque estos tienen más necrosis caseosa y más células de Langhans y eosinófilos pero menos células plasmáticas que la MGI³⁷. Clínicamente se sospechará una TBC de tipo nodular ante una masa irregular o mal delimitada. El abultamiento de la piel y la presencia de fístulas también indican la enfermedad. En la mitad de los casos existen adenopatías que pueden ser grandes, densas y calcificadas. Las manifestaciones radiológicas de TBC se clasifican en 3 patrones: nodular, difuso y esclerosante, pero no hay signos específicos mamográficos; lo más frecuente es una masa irregular similar a una neoplasia^{38,39}. Se deberán realizar PPD y estudios radiológicos de tórax, dado que en el 32% de los casos coinciden, o se ha padecido tuberculosis pulmonar o en otros órganos⁴⁰. En la MGI suele haber más mastalgia pero menos afectación ganglionar que en la mastitis tuberculosa¹⁰.

Si los granulomas indican sarcoidosis, deben buscarse linfadenopatías hiliares bilaterales e infiltrados pulmonares en las pruebas de imagen (Rx tórax, TAC de alta resolución)⁴¹ y controlar con enzima de conversión de la angiotensina.

En algunas mastitis se identifican los granulomas rodeando un cuerpo extraño. El antecedente de la introducción de los de origen exógeno (parafinomas, siliconomas, material de sutura, etc.) junto con su presencia en las pruebas de imagen nos permiten el diagnóstico. Los de origen endógeno (amiloide) se pueden acompañar de depósitos en otros sitios típicos^{42,43}.

En los patrones de lobulillitis linfocítica la presencia de masas palpables firmes en mujeres con diabetes insulino-dependiente de larga evolución e imágenes de radiología típicas orientarán a la mastitis diabética⁴⁴. Se realizará diagnóstico diferencial con la mastitis lúpica, que se caracteriza por una inflamación del tejido celular subcutáneo profundo de la mama (paniculitis) y puede aparecer en pacientes con historia conocida de lupus eritematoso sistémico o lupus discoide. Se distinguen de los linfomas al realizar técnicas moleculares como inmunohistoquímica (estudio inmunofenotípico) y PCR, útiles para identificar poblaciones de tipo monoclonal y detectar reordenamientos de genes⁴⁵.

En los patrones con vasculitis se nos informará sobre el tamaño del vaso afectado y el tipo de infiltrado (linfocitario, polimorfonuclear o granulomatoso). Hemos de buscar factores desencadenantes como infecciones (hepatitis B y C, estreptococo beta hemolítico, estafilococo aureo y *Micobacterium tuberculosis*) y fármacos (AAS, sulfamidas, tiacidas, penicilina y derivados del suero).

Con clínica de nódulos inflamatorios en parénquima mamario, probablemente se trate de una vasculitis que afecta medianos o grandes vasos (PAN, Wegener, Churg-Strauss o arteritis de células gigantes)^{46,47}. En ocasiones

aparecen formas localizadas solo en la mama y es más probable confundirlas con neoplasia de mama, pero también puede presentarse con clínica de vasculitis sistémica^{48,49}. Debemos descartar causas de vasculitis sistémica mediante historia clínica (artromialgias, dolor abdominal, angina, hematuria, mononeuritis múltiple, claudicación intermitente, disfunción visual o cerebral), examen físico y pruebas complementarias (función renal y hepática, radiografías de tórax, ANA).

También debemos descartar la existencia de una enfermedad asociada como una colagenosis, con sus pruebas diagnósticas serológicas específicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, urticaria-vasculitis, Sjögren), hipergammaglobulinemia y crioglobulinemia (primarias o secundarias a enfermedades linfoproliferativas, colagenosis, vasculitis, hepatitis C) o neoplasias hematológicas, enfermedad inflamatoria intestinal o hepatitis crónicas.

En los patrones de mastitis esclerosantes, el estudio histológico las distinguirá del tumor inflamatorio y de otras mastitis que en su evolución pueden presentar acumulos fibrosos importantes como la mastitis linfocítica o las formas obliterantes de la mastitis de células plasmáticas. En los casos de enfermedad esclerosante IgG4, puede haber afectación fibrosa de otros órganos, como aorta, pulmón, glándulas salivales, páncreas, ganglios linfáticos y pericardio^{50,51}.

Deben valorarse cuidadosamente los antecedentes traumáticos e inflamatorios que hayan podido dejar secuelas inflamatorias o induraciones por necrosis grasa, que también presenta imágenes radiológicas específicas.

Discusión

Para descartar el origen neoplásico y confirmar la naturaleza inflamatoria se precisa el estudio histopatológico.

En general se recomienda inicialmente la biopsia con aguja gruesa, completando con tratamiento médico y evitar la exéresis quirúrgica, fuente de complicaciones como fístulas^{17,52,53}. Pero hay autores que recomiendan inicialmente la biopsia quirúrgica porque en algunos cánceres pueden encontrarse asociados infiltrados inflamatorios, tanto linfocíticos como granulomatosos, que lleven a una falsa impresión de benignidad en el estudio de la muestra limitada de la biopsia con aguja gruesa^{54,55}. Se ha recomendado la exéresis quirúrgica para estudio más completo en los casos de lesiones cuya muestra sea insuficiente para diagnóstico, las lesiones radiológicas de potencial malignidad BIRADS 4 y 5^{56,57}, así como las lesiones discordantes, con palpación sospechosa, aunque su imagen mamográfica no lo sea^{58,59}. También se recomienda si hay varias recidivas tras un tratamiento quirúrgico de inicio o recidiva tras tratamientos con corticoides en la MGI¹³.

La realización de biopsias si no hay respuesta a tratamiento antibiótico permite diagnosticar tumores malignos que comparten componente inflamatorio, como el carcinoma inflamatorio mamario⁶⁰, neoplasias abscesificadas⁶¹ o neoplasias con infiltrados inflamatorios acompañantes⁵⁴.

Si hay enrojecimiento o edema de piel se completará con biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico de carcinoma inflamatorio al detectar embolización tumoral de linfáticos dérmicos. Pero su presencia no es imprescindible para este

diagnóstico si la inflamación acompaña a una tumoración cuya biopsia es de malignidad.

Descartado el tumor maligno, proponemos un esquema diagnóstico utilizando los hallazgos de los patrones inflamatorios de la biopsia para una correlación clinicopatológica que permita orientar las pruebas microbiológicas e inmunológicas que nos lleven al diagnóstico etiológico (ver [figs. 1 y 2](#) de algoritmo diagnóstico). Otros autores ya han descrito la importancia de utilizar los patrones inflamatorios en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias cutáneas y mamarías^{37,62}.

Debe mejorarse este sistema diagnóstico porque no hay unanimidad en definir los patrones inflamatorios mamarios, que nosotros clasificamos por separado en artículo recientemente publicado⁶³ (ver [tabla 1](#)). Cheng⁶⁴ define de modo separado la mastitis linfocítica de la mastitis fibrosa diabética, mientras que no incluye como mastitis fibrosas otras formas esclerosantes, como las mastitis esclerosantes IgG4 y las formas más fibrosas de la mastitis de células plasmáticas (mastitis obliterante). También agrupa todas las vasculitis de pequeño y mediano vaso como mastitis linfocítica, que nosotros, en cambio, incluimos en un patrón separado como vasculitis. Cheng incluye todas las mastitis granulomatosas en el mismo patrón, mientras que nosotros las presentamos más individualizadas como subtipos, para mejor diagnóstico diferencial. Distingue la mastitis lúpica, aunque por su localización es más una paniculitis que una mastitis. Otros autores clasifican con menos patrones^{65,66}, probablemente porque el objetivo de sus estudios no es el diagnóstico global de la inflamación mamaria.

Asimismo, algunos agentes etiológicos pueden provocar la identificación de diferentes patrones inflamatorios. Es el caso del *Corinebacterium* o el bacilo de Koch.

Kamal propone un esquema diagnóstico piramidal, en el que avanza pasos diagnósticos utilizando clínica y radiología (ecografía) para diagnosticar o excluir complicaciones, causas infecciosas, no infecciosas y neoplasias inflamatorias. Realiza la biopsia en el grupo de las inflamaciones no agudas que no responden a antibióticos. Tras estos pasos diagnósticos propone una clasificación donde distingue las mastitis infecciosas de las no infecciosas y, dentro de estas últimas, la mastitis periductal/ectasia ductal, mastitis de células plasmáticas, mastitis granulomatosas, mastitis postirradiación y un subgrupo de mastitis secundarias donde incluye las vasculopatías, enfermedades del colágeno, necrosis grasa postraumática y cuerpos extraños¹⁵. Describe hallazgos propios de estas enfermedades, pero no describe en sus pasos diagnósticos los hallazgos histopatológicos, microbiológicos ni inmunológicos para llegar al diagnóstico concreto.

Los autores proponemos seguir los pasos diagnósticos descritos en la secuencia diagnóstica en las Figuras 1 y 2. Otros algoritmos diagnósticos también se han propuesto^{3,15,21,22}, pero no incluyen de modo global todas las causas de inflamación crónica. Seo, por ejemplo, propone un algoritmo de tratamiento con pasos diagnósticos únicamente para distinguir entre mastitis granulomatosa idiopática o tuberculosa¹⁰. D'Alfonso solo incluye en sus diagnósticos principales necrosis grasa, ectasia ductal, mastitis granulomatosa lobular, mastitis diabética y el absceso mamario⁶⁷.

En los casos en que, a pesar de una adecuada correlación clinicopatológica, el estudio histopatológico y microbiológico de la biopsia de una mastitis no permite establecer un

diagnóstico específico con absoluta certeza, el informe histopatológico deberá contener el patrón histopatológico del que se trata y, a continuación, se incluirán aquellas posibilidades diagnósticas concretas, ordenando las enfermedades de más a menos probables, que pueden mostrar ese patrón histopatológico.

A veces pasan años hasta que la aparición de otra sintomatología o nuevos hallazgos analíticos y radiológicos permiten un diagnóstico más acertado, pero es muy difícil si la única afectación es la mamaria.

Conclusiones

Se describe una técnica de diagnóstico para los procesos inflamatorios crónicos mamarios que incluye determinar el patrón histopatológico y su localización, un estudio microbiológico apropiado y una correlación clinicopatológica para establecer un diagnóstico específico.

Existen agentes etiológicos que pueden presentarse con distintos patrones inflamatorios. Los patrones inflamatorios no están descritos de modo uniforme en la literatura.

A pesar de todos los estudios diagnósticos en muchas pacientes no se puede identificar una causa de su inflamación.

Hay una falta importante de estudios de investigación con niveles de evidencia altos. No hay ensayos aleatorizados, guías clínicas ni metaanálisis, por lo que las recomendaciones corresponden al tipo III según US Preventive Services Task Force o al grado C de la Agency for Healthcare Research and Quality.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Froman J, Landercasper J, Ellis R, de Maiffe B, Theede L. Red breast as a presenting complaint at a breast center: An institutional review. *Surgery*. 2011;149:813–9.
2. Belaabidia B, Essadki O, el Mansouri A, Squalli S. [Idiopathic granulomatous mastitis: Apropos of 8 cases and review of the literature] [artículo en francés]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002;30:383–9. Epub 2002/06/29. Mastite granulomateuse idiopathique: a propos de huit cas avec revue de la litterature.
3. Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: Imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:574–81. Epub 2009/07/22.
4. Dixon JM. Mammary duct ectasia-periductal mastitis complex. *Br J Surg*. 1996;83:1017–9. Epub 1996/07/01.
5. Idiopathic granulomatous mastitis in Hispanic women - Indiana, 2006-2008., *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1317–21. Epub 2009/12/05.
6. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Kara T, Seyit H, Konca K. Granulomatous mastitis: Clinical, pathological features, and management. *Breast J*. 2010;16:176–82. Epub 2009/12/25.
7. Albasri AM. Profile of benign breast diseases in western Saudi Arabia. An 8-year histopathological review of 603 cases. *Saudi Med J*. 2014;35:1517–20. Epub 2014/12/11.
8. Oltean HN, Soliman AS, Omar OS, Youssef TF, Karkouri M, Abdel-Aziz A, et al. Risk factors for chronic mastitis in Morocco and Egypt. *Int J Inflam*. 2013;2013:184921. Epub 2013/12/12.

9. Heer R, Shrimankar J, Griffith CD. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological or cytological examination: A cautionary tale. *Breast*. 2003;12:283–6. Epub 2003/12/09.
10. Seo HR, 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;15:111–8. Epub 2012/04/12.
11. Sabate JM, Clotet M, Gomez A, de las Heras P, Torrubia S, Salinas T. Radiologic evaluation of uncommon inflammatory and reactive breast disorders. *Radiographics*. 2005;25:411–24. Epub 2005/03/31.
12. Fernandez-Natal MI, Soriano F, Acedo A, Hernandez M, Tauch A, Rodriguez-Lazaro D. Draft Genome sequences of the two unrelated macrolide-resistant *Corynebacterium argenterotense* strains CNM 463/05 and CNM 601/08, isolated from patients in the University Hospital of Leon, España. *Genome Announc*. 2015;3. Epub 2015/07/15.
13. 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;11:108–14. Epub 2005/02/26.
14. Korkut E, Akcay MN, Karadeniz E, Subasi ID, Gursan N. Granulomatous mastitis: A ten-year experience at a university hospital. *Eurasian J Med*. 2015;47:165–73. Epub 2015/12/09.
15. Kamal RM, Salem DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J*. 2009;15:367–80.
16. Alhabshi SM, Rahmat K, Westerhout CJ, Md Latar NH, Chandran PA, Aziz S. Lymphocytic mastitis mimicking breast carcinoma, radiology and pathology correlation: Review of two cases. *Malays J Med Sci*. 2013;20:83–7. Epub 2013/08/24.
17. Mahlab-Guri K, Asher I, Allweis T, Diment J, Sthoeger ZM, Mavor E. Granulomatous lobular mastitis. *Isr Med Assoc J*. 2015;17:476–80. Epub 2015/09/24.
18. Cho SH, Park SH. Mimickers of breast malignancy on breast sonography. *J Ultrasound Med*. 2013;32:2029–36. Epub 2013/10/25.
19. Adams DH, Hubscher SG, Scott DG. Granulomatous mastitis—a rare cause of erythema nodosum. *Postgrad Med J*. 1987;63:581–2. Epub 1987/07/01.
20. Wargotz ES, Lefkowitz M. Granulomatous angiopanniculitis of the breast. *Hum Pathol*. 1989;20:1084–8. Epub 1989/11/01.
21. Marie I, Audeguy P, Francois A, Dek F, Richard C. Giant cell arteritis presenting as a breast lesion: Report of a case and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2008;335:489–91. Epub 2008/06/17.
22. Blanco-Rodriguez AM, Di Bilio AJ, Shih C, Museth AK, Clark IP, Towrie M, et al. Phototriggering electron flow through Re(I)-modified *Pseudomonas aeruginosa* azurins. *Chemistry*. 2011;17:5350–61. Epub 2011/04/07.
23. Rios Blanco JJSC, González Castro Merino MJ. Eritema nodoso. *Med Clin*. 2009;132:75–9.
24. Bharat A, Gao F, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Predictors of primary breast abscesses and recurrence. *World J Surg*. 2009;33:2582–6. Epub 2009/08/12.
25. Ahmed N, French P. Interpretation of syphilis serology. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2013;74:C104–7. Epub 2013/10/23.
26. Lin TL, Chi SY, Liu JW, Chou FF. Tuberculosis of the breast: 10 years' experience in one institution. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:758–63. Epub 2010/05/22.
27. Pandhi D, Verma P, Sharma S, Dhawan AK. Borderline-lepromatous leprosy manifesting as granulomatous mastitis. *Lepr Rev*. 2012;83:202–4. Epub 2012/09/25.
28. Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: An underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:424–7. Epub 2011/08/19.
29. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology*. 2003;35:109–19. Epub 2003/05/15.
30. Cheng SP, Liu CL, Chang YC. Extraintestinal *Salmonella* infection appearing as a suspicious breast mass. *J Ultrasound Med*. 2006;25:277–9. Epub 2006/01/28.
31. Gibb AP, Welsby PD. Infantile salmonella gastroenteritis in association with maternal mastitis. *J Infect*. 1983;6:193–4. Epub 1983/03/01.
32. Niemi KM, Forstrom L, Hannuksela M, Mustakallio KK, Salo OP. Nodules on the legs. A clinical, histological and immunohistological study of 82 patients representing different types of nodular panniculitis. *Acta Derm Venereol*. 1977;57:145–54. Epub 1977/01/01.
33. Kafantari E, Sotiropoulou M, Sfrikakis P, Dimitrakakis K, Zagouri F, Mandrekas K, et al. Giant cell arteritis of the breast and breast cancer: paraneoplastic manifestation or concomitant disease? A case report. *Onkologie*. 2008;31:685–8. Epub 2008/12/09.
34. Nunnery E, Persellin RH, Pope RM. Lack of circulating immune complexes in uncomplicated erythema nodosum. *J Rheumatol*. 1983;10:991–4. Epub 1983/12/01.
35. Wang Z, Leonard MH Jr, Khamapirad T, Castro CY. Bilateral extensive ductitis obliterans manifested by bloody nipple discharge in a patient with long-term diabetes mellitus. *Breast J*. 2007;13:599–602. Epub 2007/11/07.
36. Nikolaev A, Blake CN, Carlson DL. Association between hyperprolactinemia and granulomatous mastitis. *Breast J*. 2015. Epub 2015/12/27.
37. Lacambra M, Thai TA, Lam CC, Yu AM, Pham HT, Tran PV, et al. Granulomatous mastitis: The histological differentials. *J Clin Pathol*. 2011;64:405–11. Epub 2011/03/10.
38. Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: Diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res*. 2005;122:103–10. Epub 2005/09/24.
39. Baharoon S. Tuberculosis of the breast. *Ann Thorac Med*. 2008;3:110–4. Epub 2009/06/30.
40. Kilic MO, Saglam C, Agca FD, Terzioglu SG. Clinical, diagnostic and therapeutic management of patients with breast tuberculosis: Analysis of 46 Cases. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:27–31. Epub 2016/02/09.
41. Silva M, Nunes H, Valeyre D, Sverzellati N. Imaging of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:45–53. Epub 2015/03/03.
42. Ahn HS, Kim SM, Yun BL, Kim MS, Jang M, Park SY, et al. The unusual ultrasound features of a breast cholesterol granuloma manifesting as an intracystic mass: Case report and literature review. *Korean J Radiol*. 2013;14:179–82. Epub 2013/03/14.
43. Eghtedari M, Dogan BE, Gilcrease M, Roberts J, Cook ED, Yang WT. Imaging and pathologic characteristics of breast amyloidosis. *Breast J*. 2015;21:197–9. Epub 2015/01/15.
44. Valdez R, Thorson J, Finn WG, Schnitzer B, Kleer CG. Lymphocytic mastitis and diabetic mastopathy: A molecular, immunophenotypic, and clinicopathologic evaluation of 11 cases. *Mod Pathol*. 2003;16:223–8. Epub 2003/03/18.
45. Berg AN, Soma L, Clark BZ, Swerdlow SH, Roth CG. Evaluating breast lymphoplasmacytic infiltrates: A multiparameter immunohistochemical study, including assessment of IgG4. *Hum Pathol*. 2015;46:1162–70. Epub 2015/06/01.
46. Kim KH, Yang WI, Choi IJ. Giant cell arteritis of the breast. A case report. *Yonsei Med J*. 1990;31:80–4. Epub 1990/03/01.
47. Kadotani Y, Enoki Y, Itoi N, Kojima F, Kato G, Lee CJ. Giant cell arteritis of the breast: A case report with a review of literatures. *Breast Cancer*. 2010;17:225–32. Epub 2009/05/22.
48. Khalil HH, Marsden J, Akbar N, Gordon P, Roberts J, Schulte KM. Polyarteritis nodosa of the breast: Presentation and management. *Int J Surg*. 2009;7:446–50. Epub 2009/06/23.
49. Hernandez-Rodriguez J, Tan CD, Molloy ES, Khasnis A, Rodriguez ER, Hoffman GS. Vasculitis involving the breast: A clinical and histopathologic analysis of 34 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:61–9. Epub 2008/03/18.

50. Herrera van Oostdam DA, Jaimes Pinon T, Martinez-Martinez MU, Oros-Ovalle C, Aleman-Sanchez N, Abud-Mendoza C. IgG4-related disease, retrospective histopathological diagnosis. Prevalence in a University Hospital [artículo en inglés y en español]. *Reumatol Clin*. 2015; Epub 2015/03/24.
51. Chougule A, Bal A, Das A, Singh G. IgG4 related sclerosing mastitis: Expanding the morphological spectrum of IgG4 related diseases. *Pathology*. 2015;47:27–33. Epub 2014/12/05.
52. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: A complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg*. 2006;30:1403–9. Epub 2006/07/19.
53. Al-Jarrah 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;13:241–7. Epub 2013/07/19.
54. Douglas-Jones AG. Lymphocytic lobulitis in breast core biopsy: A peritumoral phenomenon. *Histopathology*. 2006;48:209–12. Epub 2006/01/13.
55. Zarnescu NO, Iliesiu A, Procop A, Tampa M, Matei C, Sajin M, et al. A challenging case of primary breast hodgkin's lymphoma. *Maedica*. 2015;10:44–7. Epub 2015/08/01.
56. Petrovecki M, Alduk AM, Jakic-Razumovic J, Stern-Padovan R, Bubic V, Prutki M. Role of breast imaging in predicting outcome of lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed at core needle biopsy. *Tumori*. 2015;102:203–8. Epub 2015/09/10.
57. Limaïem F, Korbi S, Tlili T, Haddad I, Lahmar A, Bouraoui S, et al. Idiopathic granulomatous mastitis mimicking breast cancer: Report of two cases. *Pathologica*. 2012;104:105–8. Epub 2012/08/31.
58. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. The palpable breast lump: Information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. *CMAJ*. 1998;158 Suppl 3:S3–8. Epub 1998/03/04.
59. Char-Hong Ng TN, Cheng-Har Y. Is it necessary to excise all breast lesions? Experience from a university-based breast unit. *Malays Fam Physician*. 2009;4(2-3):66–70.
60. Dahlbeck SW, Donnelly JF, Theriault RL. Differentiating inflammatory breast cancer from acute mastitis. *Am Fam Physician*. 1995;52:929–34. Epub 1995/09/01.
61. Cappellani A, Di Vita M, Zanghi A, De Luca A, Tomarchio G, La Porta D, et al. A pure primary squamous cell breast carcinoma presenting as a breast abscess: Case report and review of literature. *Ann Ital Chir*. 2004;75:259–62, discussion 62-3. Epub 2004/09/25.
62. Ackerman AB, Sánchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. pp. 65-67, 91-92.
63. García-Vilanova Comas A, Sabater Marco V, Fuster Diana C, Villalba Ferrer F, Medrano González J, Gómez Contreras R. Lesiones inflamatorias mamarias benignas. *Rev Esp Patol*. 2016;49:169-80.
64. Cheng L, Reddy V, Solmos G, Watkins L, Cimbaluk D, Bitterman P, et al. Mastitis, a radiographic, clinical, and histopathologic review. *Breast J*. 2015;21:403–9. Epub 2015/05/06.
65. Rosa M. Inflammatory changes in breast: How to provide a better care to our patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281:901–5. Epub 2009/10/01.
66. Ogura K, Matsumoto T, Aoki Y, Kitabatake T, Fujisawa M, Kojima K. IgG4-related tumour-forming mastitis with histological appearances of granulomatous lobular mastitis: Comparison with other types of tumour-forming mastitis. *Histopathology*. 2010;57:39–45. Epub 2010/07/27.
67. D'Alfonso TM, Ginter PS, Shin SJ. A review of inflammatory processes of the breast with a focus on diagnosis in core biopsy samples. *J Pathol Transl Med*. 2015;49:279–87. Epub 2015/06/23.