

ORIGINAL

Avance en el tratamiento de la mastitis granulomatosa idiopática: utilidad de micofenolato de mofetilo



María Alejandra Maestro Durán^{a,*}, Cristina García Salinero^b, Manuel Almagro Sanchez^b, María Paz Santiago Freijanes^c, José Ramón Varela Romero^d y Joaquín José Mosquera Oses^d

^a Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario A Coruña. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

^b Servicio de Dermatología. Hospital Abente y Lago. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

^c Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Abente y Lago. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

^d Unidad de Mama, Hospital Abente y Lago, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Recibido el 2 de febrero de 2021; aceptado el 23 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 18 de abril de 2021

PALABRAS CLAVE

Mama;
Mastitis
granulomatosa
idiopática;
Micofenolato mofetil

Resumen

Objetivos: La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una patología inflamatoria inusual de la mama, con un curso insidioso, incluso recurrente que afecta a mujeres premenopáusicas. Es muy importante su reconocimiento y diagnóstico precoz con el fin de evitar tratamientos ineficaces, demostrando en nuestra casuística la eficacia del tratamiento micofenolato mofetilo (MFM).

Materiales y método: Realizamos un estudio con los ocho casos de MGI en nuestro centro desde el año 2012 que fueron refractarios a los tratamientos usuales (antibióticos, limpieza quirúrgica, esteroides, metotrexato), valorando la evolución con el tratamiento a base de MFM.

Resultados: La respuesta fue buena tanto radiológica como clínicamente al uso de MFM, con desaparición de las lesiones tras el uso de MFM sin que fueran necesarios tratamientos más invasivos ni hubiera tasas de recidiva significativa.

Conclusiones: El uso de MFM como tratamiento parece exitoso tanto en la recurrencia como la desaparición de la enfermedad. Dado su diagnóstico diferencial y su curso benigno, el papel de las técnicas de imagen para reconocer esta enfermedad lo más pronto posible puede llevar a un mejor resultado clínico y evitar sobretratamiento innecesario.

© 2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast;
Idiopathic
granulomatous
mastitis;

Breakthrough in treatment of the idiopathic granulomatous mastitis: Use of mycophenolate mofetil

Abstract

Objective: Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a rare benign inflammatory disease of the breast with persistent course, even recurrent, that frequently affects parous premenopausal

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.alejandra.maestro.duran@sergas.es (M.A. Maestro Durán).

Mycophenolate
mofetil

women. It can mimic the appearance of breast cancer, so its diagnosis is of great help to avoid irreversible surgical endeavours. Although multiple treatments have been tried for its management, none have been truly successful and no consensus exists as which the best therapeutic option is.

Methods: We conducted a study with the eight cases of IGM in our institution since 2012 that were refractory to the used treatments for IGM (antibiotics, steroids, methotrexate or observation) seeing their evolution after the use of mycophenolate mofetil.

Results: They responded well radiologically as well as clinically to the use of mycophenolate mofetil, not needing more invasive course of treatment.

Conclusión: IGM is a rare inflammatory condition of the breast. The use of MMF as treatment is successful in the recurrence and disappearance of this disease. Given its differential diagnosis and its benign course, the role of multimodal imaging in recognizing this entity as soon as possible can lead to an improved patient outcome and help preventing any unnecessary overtreatment.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad crónica inflamatoria inusual y benigna de etiología desconocida. La prevalencia estimada es de 2,4 por cada 100.000 mujeres. No se ha podido demostrar aún predisposición étnica pero se ha podido observar que es más frecuente en América Latina y Asia, donde se han reportado estudios con series más grandes¹.

La etiología actualmente es desconocida, aunque se postulan varias hipótesis: que se trate de un proceso autoinmune, relacionado con tóxicos (tabaco), traumatismos, hormonas, microorganismos (*Corynebacterium*), entre otras².

Respecto a la clínica, la forma más común de presentación es un nódulo o tumoración que suele afectar al cuadrante superoexterno unilateral, que finalmente puede evolucionar, en forma de brotes, hacia grandes masas inflamatorias, abscesos, fístulas, retracción y piel de naranja. Puede cursar también con dolor, adenopatías axilares y síntomas constitucionales. Las remisiones espontáneas se producen hasta en un 50% de los casos, pero también se han llegado a reportar un 50% de recidivas.

Al ser la mastitis granulomatosa un diagnóstico de exclusión, se deberán descartar primero todas las entidades que constituyen el diagnóstico diferencial de esta entidad; entre ellas: neoplasia de mama, abscesos de causa infecciosa, sarcoidosis, diversas mastitis, mastopatía diabética.

En cuanto al tratamiento de esta entidad, además del drenaje de las colecciones en fase aguda, en formas leves, se pueden emplear antiinflamatorios no esteroideos, anti-bioterapia, colchicina y antipalúdicos. En formas más graves se puede recurrir a corticoides e inmunosupresores como azatioprina o metotrexato e incluso MFM³, que suelen llegar a evitar, en algunos casos, abordajes quirúrgicos amplios (cuadrantectomías, mastectomías).

El MFM es un inmunosupresor derivado del ácido micofenólico que actúa inhibiendo la inosina-monofosfatos-deshidrogenasa en la vía de la síntesis de purinas, por lo que inhibe la proliferación de los linfocitos. Se emplea en la profilaxis del rechazo agudo en trasplantes de órganos y es muy

útil en enfermedades de causa inmunitaria, como se cree que es la MGI.

En este estudio presentamos la serie de casos más grande reportada en España con tratamiento de MFM⁴.

Dados los resultados obtenidos y la experiencia favorable de nuestra serie de pacientes usando un tratamiento con MFM, queremos subrayar la utilidad de este fármaco en el manejo de esta enfermedad y evitar así tener que recurrir a tratamientos de mayor agresividad, tales como la mastectomía.

Material y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo que recoge ocho casos de MGI en nuestro centro entre los años 2012-2019, de los cuales seis han sido tratados con MFM, con buena respuesta clínica y radiológica.

Todas las pacientes fueron evaluadas mediante mamografía y ecografía, confirmando los hallazgos tras realización de biopsia con aguja gruesa (BAG) ecoguiada con resultado anatomopatológico compatible con MGI.

Los primeros casos fueron tratados con diferentes líneas antibióticas, antiinflamatorios corticoides, inmunosupresores y metotrexato (MTX) sin éxito.

Tras la realización de estudios de pertinentes (radiografía de tórax, analítica completa, cultivo de micobacterias y hongos, quantiferon), se inició tratamiento con MFM en una pauta de 1 g dos veces al día. En un único caso, fue necesario realizar una pauta de 3 g/día.

Resultados

Los resultados de nuestra población aparecen resumidos en la [tabla 1](#).

El promedio de edad de estas mujeres es de 43 años. Se ha podido observar que el 50% de la muestra no es originaria de España sino de hispanoamérica y África.

Hemos intentado ver si existía asociación con algunos factores (entre ellos, patología mamaria previa, historia de lactancia, traumatismos asociados, hormonas) obser-

Tabla 1 Características y resultados de los pacientes de nuestra serie (n = 8)

<i>Edad promedio (años)</i>	43
<i>Población extranjera</i>	50%
<i>Patología mamaria previa</i>	25%
<i>Lactancia próxima previa</i>	62,5%
<i>Mantoux +</i>	37,5%
<i>IGRAS+</i>	25%
<i>Nódulo inflamatorio doloroso</i>	100%
<i>Abscesificación</i>	75%
<i>Piel de naranja</i>	12,5%
<i>Mama derecha</i>	12,5%
<i>Mama izquierda</i>	87,5%
Ecografía	
Heterogenicidad	50%
Hiperecogenicidad	37,5%
Hipoecogenicidad	12,5%
Crecimiento bacteriano	37,5%
Tratamiento	
Antituberculoso	25%
Antibiótico	100%
Prednisona	25%
Drenaje	100%
Otros (metotrexato, azatioprina)	12,5%
Micofenolato	75%
Cirugías agresivas	0%
Tratamiento con micofenolato	
Sin recidivas	66,67%
Con un único episodio de recidiva.	16,67%
En seguimiento	16,67%

vando que en ningún caso parecía existir traumatismo local importante previo y sólo en dos pacientes (25%) se presentaron patologías mamarias previas como eran mastopatía fibroquística y fibroadenoma. No se realizaron mediciones hormonales en las pacientes (prolactina) de forma sistemática, lo cual no nos ha permitido comprobar si pudiera existir asociación con este factor.

Sin embargo, la historia de lactancia previa sí aparecía representada en nuestra muestra, ya que cinco pacientes presentaron lactancia próxima de al menos dos meses de duración, lo que supone un 62,5% de la serie.

En cuanto al estudio de despistaje de tuberculosis, tres pacientes presentaron Mantoux positivo (37,5%) y dos

pacientes (25%) presentaron IGRAS + correspondiéndose a tuberculosis pasada en la infancia.

En la práctica total de las pacientes, la clínica se presentaba como nódulo inflamatorio doloroso, en un 75% de los casos abscesificado. En 87,5% se produjo en la mama izquierda, pero en nuestro estudio se han visto implicados por partes iguales tanto los cuadrantes externos como internos, y los superiores como inferiores. Sólo un paciente presentó además «piel de naranja» sobre la lesión (12,5%).

Se adjuntan a continuación algunas imágenes clínicas de nuestras pacientes a lo largo de su evolución, anterior y posteriormente al tratamiento con MFM (fig. 1).

En todas las pacientes se realizó como prueba de imagen, ecografía mamaria, en dos de ellas se realizó además mamografía. Las pruebas de imagen mostraron como patrón predominante nódulos o colecciones heterogéneas en cuatro pacientes.

Otros patrones descritos fueron hiperecogenicidad o aumento de densidad con asimetría en tres casos (37,5%) y nódulo hipoecoico en un único caso (12,5%). Algunos ejemplos de los estudios ecográficos y mamográficos aparecen recogidos a continuación (figs. 2 y 3).

Las radiografías de tórax efectuadas a todas nuestras pacientes no han mostrado alteraciones parenquimatosas, agrandamientos hiliares que podríamos ver en casos de sarcoidosis o cavitaciones en los casos de infección por micobacterias.

Respecto al estudio anatomopatológico de las piezas obtenidas mediante BAG, la totalidad de las mismas mostraron granulomas epitelioides no necrotizantes, que podía estar en ocasiones acompañados de un infiltrado inflamatorio. En todas ellas, las tinciones PAS y Ziehl Neelsen han resultado negativas. Los cultivos para micobacterias y hongos fueron reiteradamente negativos, sin embargo, se ha objetivado crecimiento en las secreciones de *S. aureus*, *Corynebacterium* spp o *Prevotella melaninogenica* en tres pacientes, un 3,5% de la muestra. Se adjunta una imagen anatomopatológica de una pieza obtenida por BAG de una de las pacientes de nuestra muestra donde se pueden observar los hallazgos descritos (fig. 4)

En cuanto al tratamiento, todas las pacientes han iniciado tratamiento con antibióticos, guiado por antibiograma en los tres casos que se disponía de él. Se han utilizado distintos antibióticos en la muestra: amoxicilina, claritromicina, clindamicina y levofloxacino. Además, se ha realizado tratamiento antituberculoso con régimen completo de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol



Figura 1 Imágenes clínicas de alguna de las pacientes previa al tratamiento con MFM, en el que observamos el nódulo doloroso con abscesificación y fistulización a piel de las lesiones unilaterales que afectaban a la mama.

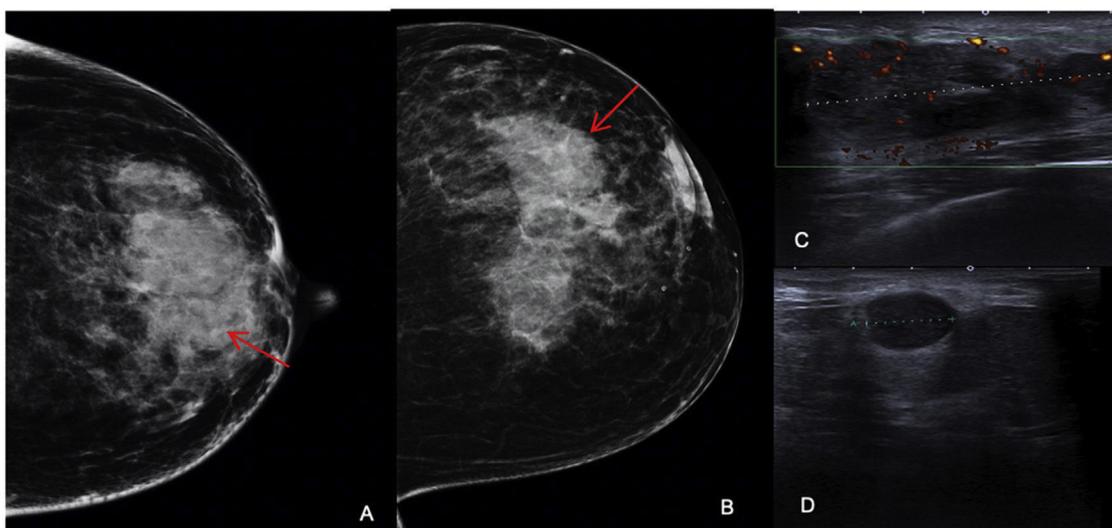


Figura 2 Se visualiza el examen mamográfico, proyecciones craneocaudal y oblicualteromedial (A y B) de una de las pacientes con MGI, con un aumento focal de densidad señalado con la flecha roja. C) Colección heteoecogénica en otra paciente. D) Nódulo hipoecoico solitario como otro ejemplo de MGI.

en una paciente y régimen único de rifampicina en otra de las pacientes.

La primera paciente fue tratada con corticoides sistémicos mejorando con dosis altas, pero las lesiones reaparecieron al descender o suspender el tratamiento. Por ello, se inició tratamiento con metotrexato con muy buena respuesta, pero con recidiva tras su suspensión. Por ello, pasamos a tratamiento con azatioprina con escasa respuesta, por lo que prescribimos MFM, como hacemos habitualmente en otras enfermedades granulomatosas y autoinmunes. En las pacientes con MG decidimos usarlo para intentar evitar la mastectomía.

En dos casos (25%) se requirieron ciclos de prednisona oral. En una paciente se llegó a necesitar también metotrexato y azatioprina. De los ocho casos registrados, seis han llegado a requerir tratamiento con micofenolato (75%). De ellos, cuatro (66,67%) no han vuelto a presentar recidivas tras este fármaco. La dosis habitual de este fármaco es de 2 g/día (1 g/12 h) (v.o.). En casos graves o si no existe respuesta, se puede subir la dosis a 3 g/día (1,5 g/12 h). Durante el tratamiento hay que vigilar la tolerancia y los efectos secundarios potenciales, que habitualmente no se producen.

La respuesta en la primera paciente fue tan espectacular que decidimos comenzar de entrada con MFM en el resto.

En todas las pacientes en algún momento se ha realizado drenaje percutáneo de las colecciones para aliviar la sintomatología. Sin embargo, no se han requerido tratamientos quirúrgicos más agresivos (cuadrantectomías, mastectomías) gracias en su mayor parte a la buena respuesta a micofenolato.

Discusión

La MGI fue descrita como un proceso benigno de la mama en 1972 por Kessler y Wolloch. Desde entonces se han referido en amplias series de casos, especialmente en Asia¹ (Arabia

Saudí, Turquía, China, Malasia y Jordania). En nuestro estudio, la mitad de la muestra no era de procedencia española (África, hispanoamérica), aunque ninguna paciente era de origen asiático. Es por ello que puede haber un cierto papel étnico que aún no está esclarecido².

La MGI aparece descrita de forma casi exclusiva en mujeres en edad fértil o con lactancia previa reciente, y muy raramente en hombres y ancianas. En la literatura revisada, la mayor prevalencia ocurre entre los 20 y 50 años, con una edad media de 33 años⁴. Esto concuerda parcialmente con los resultados de nuestro trabajo, si bien, la media de edad de nuestra población era algo más elevada (en torno a 43 años).

La historia de la lactancia parece asociarse al igual que en otros trabajos⁵ ya que la mayoría de nuestras pacientes presentaron este antecedente.

En cuanto al diagnóstico, aunque los hallazgos de las pruebas de imagen son en muchos casos inespecíficos, se han realizado ecografías a todas las pacientes de nuestro estudio. En la bibliografía consultada, el hallazgo más frecuente es la presencia de una masa hipoecoica o bien heterogénea⁶. En el estudio realizado por Yildiz et al.⁷ se encuentran masas hipoecoicas de contornos mal delimitados con ectasias de los conductos galactóforos en el 83,3% de los casos, si bien en nuestro estudio sólo se ha encontrado este patrón en 12,5% de los casos. En el resto, se han podido observar masas heterogéneas con frecuencia confluentes e interconectadas, o bien aumento de densidad y asimetrías.

En la mamografía se describe como patrón predominante el aumento de densidad focal asimétrica⁶. En nuestro trabajo, de las dos pacientes a las que se realizó, todas mostraban densidades asimétricas y en sólo un caso se observaron nódulos calcificados.

El MFM es un medicamento inmunosupresor que, para prescribirlo a estas pacientes, fue necesario el uso fuera de ficha técnica, de forma compasiva, obteniendo el consentimiento informado de la paciente. También, es necesario realizar un amplio estudio analítico como radiológico, así

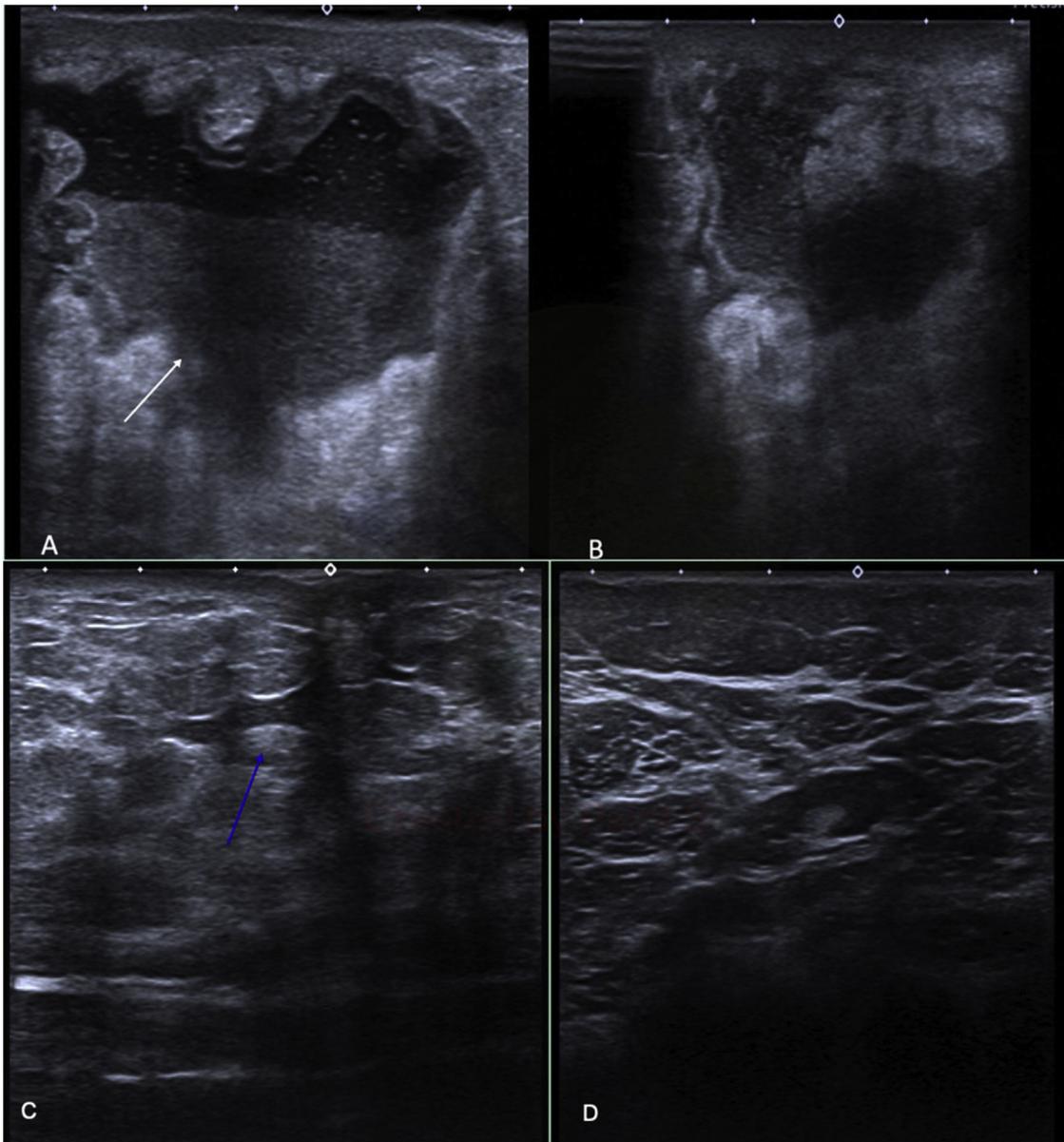


Figura 3 Evolución de una paciente con MGI, que presentaba una gran colección con pared gruesa, señalada con la flecha blanca en A), con relación a un absceso, visible en las imágenes A y B y cómo se desarrolló su evolución tras el uso de MFM durante cuatro meses, donde no se identifican colecciones alteraciones significativas, únicamente un trayecto residual hipocóico señalado con la flecha azul en C) (Imágenes C y D).

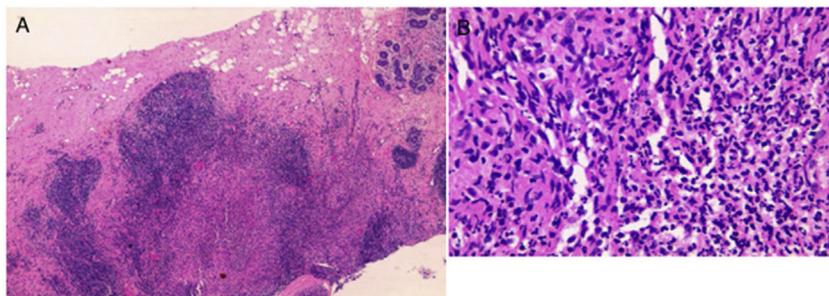


Figura 4 Biopsia de tejido mamario con tinción de hematoxilina-eosina (A: magnificación x20 y B: magnificación x 100), donde se observa una reacción inflamatoria difusa con distorsión de los lóbulos y formación de granulomas.

como descartar otras infecciones que puedan cursar con granulomas como las micobacteriosis o las micosis profundas.

Es preciso enfatizar que en la mayoría de los trabajos consultados no aparece el micofenolato como opción terapéutica en la MGI^{2,6,8}. De hecho, no hay casi literatura en la que se demuestre la eficacia del tratamiento con micofenolato para esta entidad, entre ella únicamente destaca el estudio de Di Xia et al.³, en el cual se utilizó micofenolato a dosis de 1,5 g dos veces al día con buenos resultados (en nuestros casos se han utilizado 1 g en dos dosis diarias y sólo en un caso fue necesario emplear 1,5 g dos veces al día). Se cree que la MGI tiene una causa inflamatoria u hormonal y por eso el MFM que es un medicamento inmunosupresor, se probó si tenía éxito, al ver que ninguno de los tratamientos habituales lo tenía, como parece haberse probado.

En el estudio de Kaviani et al.² no se evaluó respuesta con micofenolato, y sólo mostraron respuesta completa un 31,5% de los pacientes tratados con antiinflamatorios, 31,7% de los tratados con ciclos de corticoides, 6% de los tratados con antibióticos, 28,6% de los tratados con metotrexato y 16,3% de los tratados con cirugía, con un 16,9, 24,8, 12,5 8,3 y 48,7% de recurrencias, respectivamente.

Nuestra experiencia con este fármaco ha sido excelente, un 66,67% de los pacientes tratados no han recidivado, de los cuales un 16,67% presentaron alguna recidiva posterior, pero fueron controlados posteriormente y un 16,67% se encuentra en seguimiento con buen control hasta la fecha. Además, en ninguno de los casos se ha tenido que recurrir a manejos agresivos (cuadrantectomía, mastectomía), como muestra el trabajo anteriormente citado, a pesar de la elevada tasa de recidivas (hasta 48,7%)².

Sin embargo, pese a que nuestro trabajo se trata de la serie de casos más grande de España, al presentar un tamaño muestral de ocho pacientes, sería preciso realizar más estudios y más amplios en este sentido para poder demostrar la eficacia de este tratamiento en poblaciones más grandes, ya que consideramos que podría evitar tratamientos agresivos.

Conclusiones

Como conclusiones de nuestro estudio destacamos las siguientes:

La MGI es una enfermedad inflamatoria de la mama rara en nuestro medio.

Las técnicas de imagen multimodal ayudan a estudiar esta entidad de forma precoz y a valorar hallazgos adicionales que nos hicieran sospechar de otros procesos con peor pronóstico, evitando así tratamientos excesivos e innecesarios.

Para nuestro conocimiento esta es la serie más amplia de España (n = 8) de las que seis pacientes han recibido tratamiento con MFM. Pese a ser la serie más numerosa en

nuestro país, es muy corta con relación a los países de alta prevalencia.

Dados los resultados obtenidos y la experiencia favorable con el tratamiento con micofenolato, queremos subrayar la utilidad de este fármaco en el manejo de esta enfermedad, siendo una herramienta para tener en cuenta y poder evitar así tratamientos más agresivos como la mastectomía.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado para la experimentación con sujetos humanos, y se realizaron todos los procedimientos éticos adecuados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chen L, Zhang XY, Wang YW, Zhao QF, Ding HY. Granulomatous lobular mastitis: a clinicopathological analysis of 300 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2019;48:231–6, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.03.012>.
2. 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;25:672–7, <http://dx.doi.org/10.1111/tbj.13300>.
3. Di Xia F, Ly A, Smith GP. Mycophenolate mofetil as a successful therapy for idiopathic granulomatous mastitis. *Dermatol Online J*. 2017;23:13030.
4. 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;50:742–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2018.08.010>.
5. Aguirre-González EH, Verduzco-Rodríguez L, Palet-Guzmán JA. Mastitis granulomatosa. Informe de 16 casos. *Ginecol Obstet Mex*. 1999;67:509–11.
6. Hasbahceci M, Kadioglu H. Use of Imaging for the Diagnosis of Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Clinician's Perspective. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28:862–7, <http://dx.doi.org/10.29271/jcpsp.2018.11.862>.
7. Yıldız S, Aralasmak A, Kadioglu H, Toprak H, Yetis H, Gucin Z, et al. Radiologic findings of idiopathic granulomatous mastitis. *Med Ultrason*. 2015;17:39–44, <http://dx.doi.org/10.11152/mu.2013.2066.171.rfm>.
8. 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;12:415–21, <http://dx.doi.org/10.1089/bfm.2017.0030>.