

**EVIDENCIA ACTUAL SOBRE CARACTERÍSTICAS
DEMOGRÁFICAS EN MASTITIS GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
Bogotá, Colombia Abril de 2015

EVIDENCIA ACTUAL SOBRE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS EN MASTITIS GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA

Autor

Doctor **FABIO NORIEL ROJAS ROJAS**

Trabajo de grado para optar al título de Ginecología y Obstetricia

Asesor clínico:

Doctores **WILSON RUBIANO FORERO, JAIRO DE LA PEÑA**

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Especialista en Mastología

Asesor metodológico:

Doctor **MIGUEL ANGEL CASTRO JIMÉNEZ**

Médico Magíster en Epidemiología

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Bogotá, Colombia Abril de 2015

AUTOR

Fabio Noriel Rojas Rojas

Médico Cirujano Fundación Universitaria Juan N Corpas

Estudiante Especialización en Ginecología y Obstetricia

Universidad del Rosario

email: fabiono-rojas@hotmail.com

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

*Este proyecto de investigación se lo dedico a Dios y a mis padres por haber permitido
hacer realidad mis sueños como personal y como profesional.*

Agradecimientos

A las personas que me apoyaron en el desarrollo de este proyecto de investigación, a mi familia como gran soporte en las jornadas de trabajo y a la Universidad del Rosario quien hizo parte de mi crecimiento profesional.

Tabla de contenido

	pág.
1. Introducción	14
2. Planteamiento del problema	15
3. Justificación	16
4. Marco teórico	17
4.1 Generalidades	17
4.2 Manifestaciones clínicas	17
4.3 Antecedentes históricos	18
4.4 Etiología	19
4.5 Métodos diagnósticos	19
4.5.1 Ecografía	19
4.5.2 Mamografía	20
4.5.3 Resonancia magnética	20
4.5.4 Estudios microbiológicos	22
4.5.5 Estudios histopatológicos	22
4.5 Diagnóstico diferencial	23
4.6 Manejo y tratamiento	24
4.7 Pronóstico	25
4.8 Estado del arte	26
5. Objetivos	27
5.1 Objetivo General	27
5.2 Objetivos específicos	27
6. Metodología	28
6.1 Publicaciones y registro	28
6.2 Tipo y diseño del estudio	28
6.3 Estrategia PICOT	28
6.4 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	29
6.4.1 Estrategia de búsqueda y términos MESH	29

6.4.2	Estrategia de selección de artículos y revisión de elegibilidad	30
6.5	Definición de variables	32
6.6	Recolección, verificación y digitalización de artículos y datos	33
6.7	Control de sesgos y errores	34
6.7	Síntesis y análisis de los datos	34
7.	Consideraciones éticas	36
8.	Aspectos administrativos	37
8.1	Cronograma	48
8.2	Organigrama	38
9	Resultados	39
10.	Discusión	49
11.	Conclusiones y recomendaciones	54
12.	Bibliografía	54
13.	Anexos	59
13.1	Clasificación de artículos por tipo de estudio	59
13.2	Artículos inicialmente seleccionados	61

Lista de tablas

Tabla		20
1	<i>Clasificación BIRADS</i>	
Tabla 2	<i>Estudio de pruebas diagnósticos para la detección de cambios benignos y malignos por RNM</i>	21
Tabla 3	<i>Matriz de variables</i>	32
Tabla 4	<i>Número de casos de mastitis granulomatosa idiopática y frecuencia relativa acumulada según país de origen</i>	41
Tabla 5	<i>Número de casos de mastitis granulomatosa idiopática y frecuencia relativa acumulada según mama y región afectada</i>	43
Tabla 6	<i>Número de casos de mastitis granulomatosa idiopática y frecuencia relativa acumulada según diagnóstico de ingreso</i>	47

Lista de figuras

		pág.
Figura 1	<i>Imagen de un caso de mastitis idiopática en seno izquierdo por RNM</i>	17
Figura 2	<i>Comparación entre ecografía y RNM de paciente con mastitis granulomatosa idiopática</i>	19
Figura 3	<i>Comparación de RNM de mama sin y con contraste</i>	22
	<i>Tinción hematoxilina-eosina de un caso de mastitis granulomatosa idiopática</i>	23
Figura 4	<i>Flujograma que muestra el proceso de selección de artículos según declaración PRISMA</i>	39
Figura 5	<i>Distribución de número de casos de mastitis granulomatosa idiopática por artículo elegido</i>	40
Figura 6	<i>Frecuencia de casos de mastitis granulomatosa idiopática en diferentes países</i>	43
Figura 7	<i>Tiempo entre el inicio de sintomatología y consulta que llevó al diagnóstico de mastitis granulomatosa idiopática con datos individuales reportados</i>	46
Figura 8	<i>Mastitis granulomatosa idiopática con datos individuales reportados</i>	
Figura 9	<i>Distribución porcentual de casos según diagnóstico de ingreso</i>	47

Lista de siglas

BIRADS	Sistema de informes y registro de datos de imagen de mama (de sus siglas en inglés Breast imaging reporting and data system)
MGI	Mastitis granulomatosa idiopática

Introducción: La mastitis granulomatosa idiopática es una enfermedad crónica benigna, rara y de etiología desconocida; tiende a confundirse con otras enfermedades debido a síntomas similares. Este estudio pretende identificar y cuantificar las características demográficas, los antecedentes ginecoobstétricos relevantes y las manifestaciones clínicas prediagnósticas de esta enfermedad

Metodología: Se realizó una revisión sistemática con análisis agrupado de datos tipo meta análisis. Se utilizó una estrategia de búsqueda en PubMed. Todos los estudios relacionados con la definición, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la mastitis granulomatosa idiopática fueron elegibles. Las variables de interés fueron edad, país, antecedente de contracepción hormonal, tiempo de evolución, tiempo desde el último embarazo, diagnóstico inicial, y manifestaciones clínicas previas a la consulta. No hubo restricción en fechas de publicación.

Resultados: Fueron incluidas 641 mujeres con diagnóstico de MGI reportadas en 68 publicaciones que cumplieron los criterios de selección. La edad media fue 35.9 años, 14.1% de ellas estaba embarazada o lactando, el antecedente de consumo de anticonceptivos hormonales fue 21% y el tiempo promedio desde el último parto fue de 3.9 años. La afectación ocurre principalmente en mama izquierda y en cuadrante superoexterno. El cáncer de mama y el absceso mamario son diagnósticos diferenciales en la consulta.

Discusión: El diagnóstico de MGI es un reto para el ginecólogo desde la consulta inicial. Debido a que sus manifestaciones clínicas no son específicas, su diagnóstico parece apuntar a la necesidad de un proceso de descarte de otras patologías más frecuentes e incluso de peor pronóstico.

Palabras clave *mastitis granulomatosa idiopática*

Introduction: Idiopathic granulomatous mastitis (MGI) is a benign, rare and chronic disease of unknown etiology; tends to be confused with other diseases because of similar symptoms. This study aims to identify and quantify the demographic, gynecobstetric relevant background and prediagnostic clinical manifestations of this disease

Methods: A systematic review was conducted meta-analysis pooled data analysis type. A search strategy was used in PubMed. All studies that addressed issues related to the definition, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of idiopathic granulomatous mastitis were considered eligible. The variables of interest were age, country, history of hormonal contraception, duration, time since last pregnancy, admission diagnosis, and pre-clinical consultation. There were no date restriction on publications. Quantitative variables were summarized with arithmetic mean and the qualitative proportions.

Results: A total of 641 women diagnosed with MGI reported in 68 publications that met the selection criteria were included. The mean age was 35.9 years, 14.1% of them were pregnant or nursing, history of hormonal contraceptive use was 21% and the average time since the last birth was 3.9 years. The involvement occurs mainly in left breast and upper outer quadrant. Breast cancer and breast abscess are differential diagnoses in the query.

Discussion: The diagnosis of MGI is a challenge to the gynecologist from the initial consultation. Because their clinical manifestations are nonspecific, the diagnosis seems to point to the need for a process of ruling out other more common conditions and even worse prognosis.

Keywords Idiopathic granulomatous mastitis

1. Introducción

La mastitis granulomatosa idiopática (MGI) es una enfermedad de curso crónico y benigno, de baja frecuencia y, como su nombre lo indica, de etiología desconocida ^(1,2).

Un estudio poblacional realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, Estados Unidos) mostró que la prevalencia anual promedio (2006-2008) de MGI en Indianápolis era de 2.4 casos por 100 000 mujeres con edades entre 20 y 40 años, aunque al tener en cuenta sólo las mujeres hispánicas ese valor se incrementaba 12 veces ⁽³⁾.

Los primeros casos de MGI fueron reportados por Kessler y Wolloch en la revista *American Journal of Clinical Pathology* en 1972 ⁽⁴⁾. A partir de esa fecha han sido publicados múltiples reportes de casos únicos o de series de mujeres con el diagnóstico de MGI, aunque también se han usado algunos estudios analíticos para ciertas características ^(5,6). Es notoria la ausencia de estudios de intervención que, pudiesen llegar a ser fuente de información en algunas variables de interés.

La MGI es una entidad que puede ser confundida con otras enfermedades de la mama como cáncer ^(7,8), absceso ^(9,10) u otros tipos de mastitis ^(11,12), principalmente, debido a que por su presentación clínica puede simularlas. De hecho, la confirmación de MGI se basa en hallazgos histopatológicos y en resultados negativos a agentes infecciosos, cáncer u otras enfermedades granulomatosas, ya que el diagnóstico definitivo se realiza luego de descartar las demás entidades posibles ^(13,14, 15, 16, 17).

2. Planteamiento del problema

La mastitis granulomatosa idiopática es una patología rara y de curso benigno, pero, puede llegar a ser localmente destructiva para el tejido mamario y requerir procedimientos quirúrgicos de magnitud variable para su control ^(18,19). Esta, clínicamente puede ser confundida con otras enfermedades de curso relativamente benigno y cáncer desde una aproximación exclusivamente clínica, incluso luego de evaluación con imágenes diagnósticas y citología de las lesiones ^(20,21,22)

Su real prevalencia es desconocida, ya que existen estudios con series cortas y netamente descriptivas que permiten una aproximación a su caracterización, pero debido a que es una enfermedad poco frecuente, la experiencia de la mayoría de centros clínicos es escasa y recopilar la información publicada desde diferentes perspectivas de la evolución es considerada una necesidad, por lo cual es necesario revisar sistemáticamente la literatura en el tema e intentar obtener una aproximación a la historia prediagnóstica de la enfermedad.

No existe un estudio previo, hasta el conocimiento de los autores, que aborde las características de las mujeres alrededor del tiempo de aparición enfermedad con un enfoque de revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de algunas variables de interés entendido como el encontrar un resumen estadístico de dos o más estudios.

Por tanto, la pregunta de investigación del presente estudio es:

Cuál es la evidencia sobre las características demográficas de las mujeres con diagnóstico confirmado de mastitis granulomatosa idiopática?

3. Justificación

Conocer las características demográficas, los antecedentes ginecobstétricos relevantes y las manifestaciones clínicas prediagnósticas prevalentes en las mujeres con diagnóstico confirmado de mastitis granulomatosa idiopática permitirá hacer una caracterización más completa sobre esta patología, incluyendo la totalidad de los estudios (descriptivos y analíticos) sobre el tema con el fin de mejorar sus índices de sospecha y diagnóstico.

Dado que es una enfermedad de baja frecuencia es de esperarse que la información se recolectará principalmente a partir de estudios observacionales descriptivos. Sin ser una limitación, el presente estudio se dirige a conocer las diferentes características en torno a la MGI para dar conocimiento sobre su diagnóstico no solo a nivel especializado sino en consulta de medicina general o familiar, enfatizando en las variables demográficas y las características clínicas de interés previas al diagnóstico.

4. Marco teórico

4.1 Generalidades

La mastitis granulomatosa idiopática es un proceso inflamatorio benigno en la mama, poco frecuente sin una causa conocida de origen⁽²³⁾. Se presenta en mujeres en edad fértil, especialmente entre los 17-42 años de edad y su diagnóstico está basado en el estudio clínico-patológico ya que presenta síntomas similares a otras entidades mamarias como el cáncer y el absceso mamario^(23,24). En algunos casos se asocia al postparto y la lactancia.

Su tratamiento es equívoco, muy variable y poco satisfactorio ya que presenta recaídas y recidivas frecuentes.

Hasta la fecha no se conocen casos en el género masculino⁽²⁵⁾.

4.2 Manifestaciones clínicas

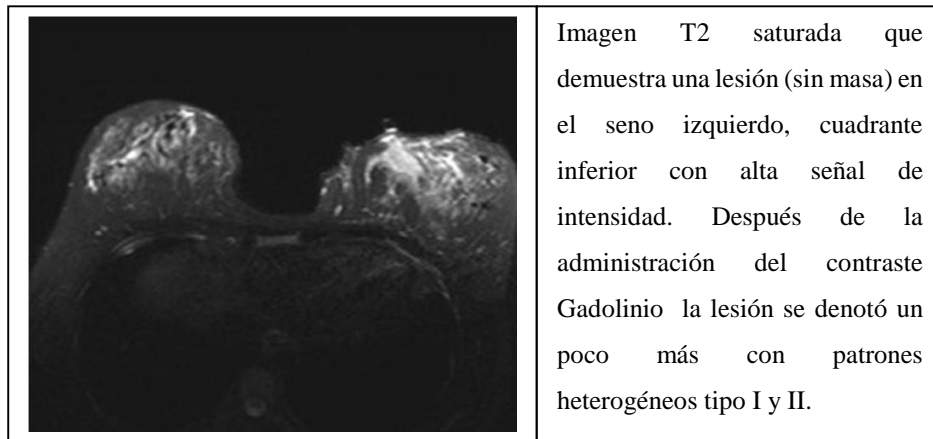
El cuadro clínico es muy variable y puede presentarse como un aumento en la turgencia de las mamas, pasando por variables cuadros, hasta la presencia de una masa palpable, no siempre con bordes definidos⁽²⁶⁻²⁷⁾, la cual puede mimetizar la presencia de una masa de origen maligno, por lo que es necesario hacer el diagnóstico diferencial con el cáncer de mama. Es típica la lesión con hallazgos en piel⁽²⁸⁾, posiblemente dado por obstrucción y ruptura de lóbulos mamarios^(28,29). Se conoce como “piel de naranja” y se presenta hasta en el 40% de los casos⁽²⁹⁾.

La principal manifestación clínica es la presencia de una masa firme, circunscrita (70% de los casos)⁽²⁹⁾, dolorosa (55%)⁽²⁹⁾ en el seno que se puede presentar de forma unilateral, y en menor proporción de casos en forma bilateral⁽³⁰⁾. Adicionalmente se puede presentar con linfadenopatías axilares (38%)⁽²⁹⁾.

La lesión se puede presentar después de algunos meses, hasta ocho años posterior a la última gestación⁽³⁰⁾. Se requiere un alto grado de sospecha para su diagnóstico, por considerarse una entidad muy rara y por la ausencia de manifestaciones específicas.⁽²⁴⁾

Comúnmente el cuadro clínico, de masa palpable, se acompaña de microabcesos y/o fístulas que requieren hospitalización por compromiso sistémico, dolor, además de eritema (40%)⁽²⁹⁾, y aumento de calor local⁽³¹⁾. La presencia de ganglios axilares, soporta la presencia de un proceso inflamatorio⁽³⁰⁾

Figura 1. Imagen de RNM con mastitis granulomatosa idiopática en seno izquierdo



Tomado de: Kiyak G y cols. Management of idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment BMC surg 2014: 14-66⁽³⁰⁾

El curso de la mastitis granulomatosa varía entre 11 a 105 semanas calculadas hasta la nueva recidiva, sin presentar afectación por ninguna modalidad de tratamiento⁽²⁶⁾

4.3 Antecedentes históricos

Inicialmente en 1933 Frank Adair⁽³²⁾ presentó el caso de una paciente con una masa tumoral en mama, difusa, con retracción areolar, piel de naranja aparentemente como un típico carcinoma⁽³²⁾. Los nodos estaban hipertóficos. Se le realizó una mastectomía radical pero para gran sorpresa el estudio histopatológico no reveló cáncer. En este momento se le llamó “mastitis de células plasmáticas”. El artículo lo llamó “mastitis de células plasmáticas, una lesión que simula el carcinoma mamario”.⁽³²⁾

Posteriormente fue descrita por Kessler y Wolloch en 1972 como una patología benigna, al hacer el reporte de cinco casos de mujeres con múltiples masas mamarias resultantes de una lobulitis granulomatosa, en parte necrotizantes, sin asociación a trauma, infección o reacción a cuerpo extraño⁽²⁴⁾.

4.4 Etiología

Hasta la fecha no se conoce su etiología aunque se ha relacionado con condiciones como el postparto, diferentes infecciones ⁽²⁸⁾, con el uso de anticonceptivos orales, consumo de tabaquismo⁽²⁵⁾, pero realmente no se conoce su etiología. Entre las infecciones estudiadas se ha asociado a su etiología la infección por corynebacterium sin resultados conclusivos⁽²⁸⁾.

No se ha encontrado relación con la paridad o tiempo desde el último embarazo.

4.5 Métodos diagnóstico

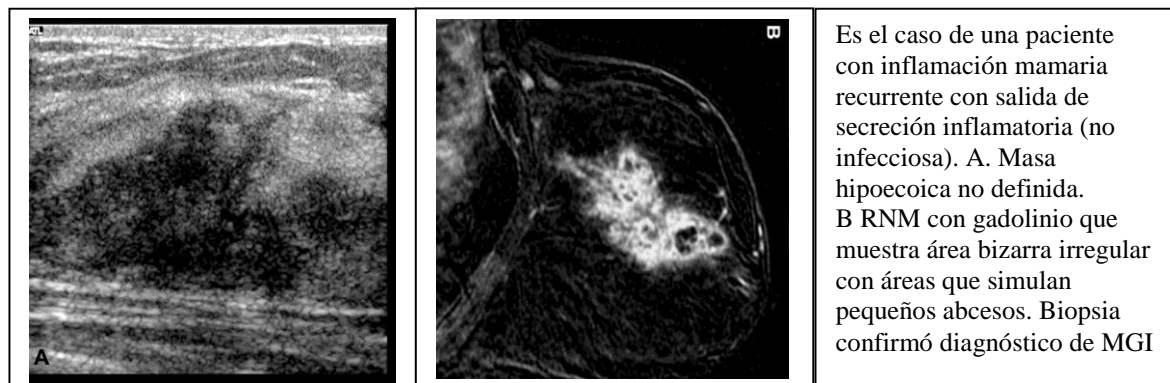
Debido a que es una condición rara, su diagnóstico sigue siendo un reto. Se sabe que aunque el estudio por excelencia es el estudio microbiológico, normalmente las mujeres pasan por toda la serie de estudios mamográficos entre los que se incluyen la ecografía, mamografía, RNM en algunos casos, estudios microbiológicos hasta llegar a los estudios histopatológicos ⁽³⁰⁾

4.5.1 Ecografía

Es el estudio inicial de toda mujer con patología mamaria, especialmente por ser un estudio de fácil acceso, bajo costo y un buen acercamiento a una sospecha diagnóstica ⁽³³⁾.

Sus hallazgos no son específicos ⁽²⁹⁾ durante el procedimiento requieren de confirmación con algún otro método diagnóstico más sensible.

Figura 2. Comparación entre ecografía y RNM de paciente con MGI en su estudio inicial.



Tomado de Baslaim MM1, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. World J Surg. 2007 Aug;31(8):1677-81.⁽²⁹⁾

4.5.2 Mamografía

El estudio mamográfico tampoco es conclusivo. Los resultados de la mamografía se interpretan según escala de Birads (Ver tabla 1). Este sistema fue publicado por el Colegio Americano de Radiología en 1993 y se generalizó su uso estandarizado en 1995 ⁽³⁴⁾
En los casos de MGI, se presentan comúnmente como Birads 0, 3 o 4⁽³⁴⁾

Tabla 1. Clasificación de BIRADS

Clasificación	Hallazgos en mamografía
0	Valoración incompleta, se requieren imágenes adicionales para que sea adecuada
1	Mamografía negativa (control anual)
2	Cambios benignos (control anual)
3	Hallazgos probablemente benignos: estudios de control (6,12,18,24 meses; malignidad <2%
4	Anormalidad sospechosa: biopsia, malignidad 23-24%
5	Altamente sugestivo de malignidad: biopsia; malignidad 81-97%
6	Malignidad conocida: control

Tomado de American College of radiology Breast imaging reporting and data system. Asociation American College of Radiology, 1993⁽³⁵⁾

4.5.3 RNM

La resonancia magnética de la mama, también conocida como mamografía por resonancia magnética es una técnica no invasiva, crea imágenes de alta calidad de la mama y tiene mejor sensibilidad y especificidad para su detección comparado con otras tecnologías ⁽³³⁾.(ver tabla 2), la cual presenta un estudio de pruebas diagnósticas por encima de 95% para la detección tanto de patologías benignas como malignas.

Fue usada por primera vez para el diagnóstico de cáncer⁽³⁶⁾ in vitro. La opción de suprimir grasa mediante imágenes >T1, mejor resolución, cortes seriados, permiten ofrecer una alta sensibilidad para la interpretación de condiciones como mastitis granulomatosa y/o cáncer⁽³³⁾

Tabla 2. Estudios de pruebas diagnósticas para detección de cambios benignos y malignos por RNM (Datos tomados de múltiples autores)

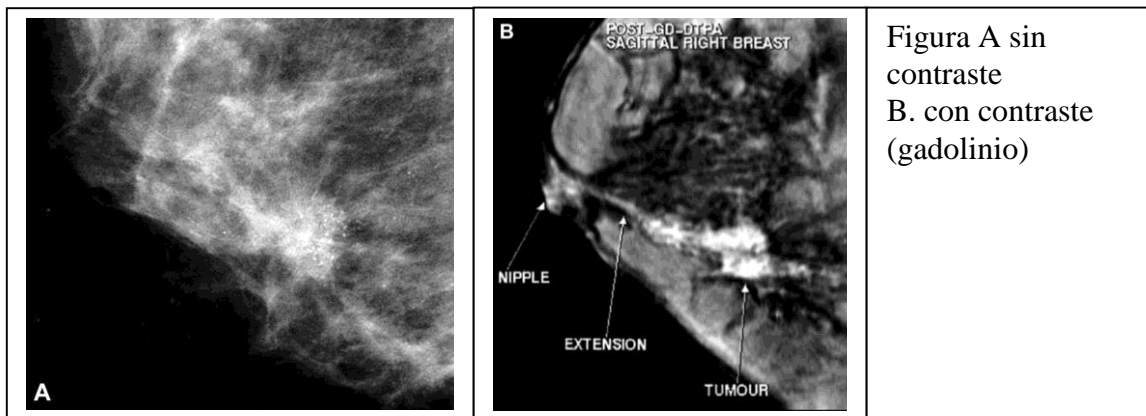
Detección por RNM	Criterios	Estadística	Valor %
Cambios malignos	Pico de saturación <60-90 seg después del contraste	Sensibilidad	>90
	Pico de saturación >50% por encima de línea de base	Sensibilidad	>90
	Pico de saturación >80% por encima de línea de base	Sensibilidad	70-80
	Lavado después del pico con saturación decayente por encima de 5 min	Especificidad	>90
	Lavado periférico de masa saturada	Especificidad	100
	Bordes espiculados	Valor predictivo positivo	90
	Bordes irregulares	Valor predictivo positivo	80
Cambios benignos	Mínima saturación	Especificidad	>95
	Saturación regional suave	Valor predictivo negativo	92
	Sin saturación de la lesión	Valor predictivo negativo	99
	Bordes suaves	Valor predictivo negativo	93
	Masa lobulada saturada con intensidad T2 baja	Valor predictivo negativo	100
	Masa lobulada con mínima saturación	Valor predictivo negativo	100

Tomado de: Preeti G. Lewin J Azavedo E Lin E, Birdwell R, Wang S Magnetic resonance mammography jan 2015 E-medicine radiology 2011 Traducido por autores.

Aún así, es mandatorio complementarla con otros estudios como mamografía simple y ecografía, ya que no las reemplaza excepto en ciertas situaciones inusuales.

Para el diagnóstico diferencial de cáncer vs mastitis granulomatosa ^(25,37) es obligatorio el uso de contraste con gadolinio intravenoso, al punto que si el paciente presenta alguna contraindicación a su administración, la mamografía por resonancia no se debe realizar. La realización de RNM no contrastada solo se debe realizar para el estudio de la integridad de implantes mamarios ^(33,36).

Figura 1 Comparación de RNM de mama sin y con contraste



Tomado de: Preeti G. Lewin J Azavedo E Lin E, Birdwell R, Wang S Magnetic resonance mammography jan 2015 e medicine radiology 2011 ⁽³³⁾

4.5.4 Estudios microbiológicos

A pesar de su alta asociación con coinfecciones, comúnmente los cultivos son negativos, incluso con pruebas de cultivos para microorganismos anaerobios.

Es importante hacer estudios contra brucella, estudios para micosis, enfermedades por parásitos, y especies anaeróbicas ⁽³⁸⁾

En la mastitis granulomatosa idiopática las coloraciones con técnica de Schiff y técnica de Ziehl Nielsen también son negativas.

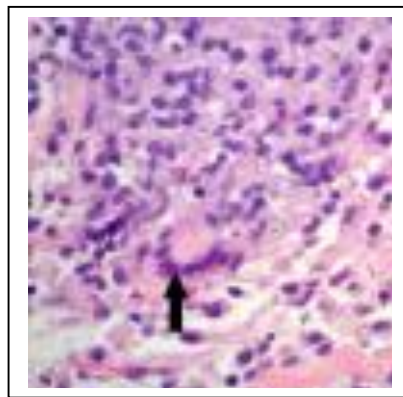
Por otro lado, en algunas ocasiones se encuentran microabscesos, su tratamiento es tratarlos con aspiración o mini incisiones y drenaje.

4.5.5 Estudio histopatológico

Es el estudio por excelencia para el diagnóstico.

El exámen microscópico revela inflamación o granulomas centrolobulillares que incluyen leucocitos polimorfonucleares, con predominio de histiocitos epitelioides, células gigantes de Laghans multinucleares, linfocitos y células plasmáticas, en algunos casos con signos de necrosis ⁽³¹⁾. El estudio se caracteriza por una infiltración densa y difusa de células plasmáticas de estructuras ductales y del estroma de la mama, posiblemente como respuesta irritativa a la liberación de material lipídico de los conductos. ⁽³¹⁾

Figura 4. *Tinción Hematoxilina-eosina de un caso de MGI*



Tomado de Patel RA, Strickland P Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review. J Gen Intern Med 2010 25 (3).

La biopsia puede realizarse tanto por técnica de Trucut, por biopsia excisional, o mastectomía parcial.

4.6 Diagnóstico diferencial

La MGI es un desorden benigno de la mama con una destrucción local que puede simular tanto cáncer como absceso mamario.

Ca mama

La característica que los diferencia es el estudio histopatológico al no haber una proliferación desordenada de células, ni signos de apoptosis. Generalmente en el cáncer de mama hay necrosis como signo de diferenciación.

Los estudios por imagen dan una idea más acertada aunque se sabe que la biopsia revela el diagnóstico final ⁽²⁵⁻³²⁾

Infeción y/o absceso mamario

El absceso mamario se presenta principalmente en mujeres durante el periodo de lactancia aunque no es patognomónico.

A los pacientes con sospecha de mastitis infecciosa es necesario realizar biopsia para tinción, cultivo y estudios de PCR. Aquellos pacientes con resultados negativos se clasifican como posible MGI ⁽³⁸⁾

Otras enfermedades granulomatosas

Existen casos de mastitis granulomatosa tuberculosa, causada por infección por *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que su diferenciación es indispensable.

En esta última, la edad de presentación es en mujeres más jóvenes y demuestra lesiones granulomatosas más grandes que la mastitis granulomatosa idiopática ($p < 0,05$) ⁽³⁹⁾

Clínicamente no hay diferencias en los síntomas locales y/o sistémicos.

Histológicamente la mastitis por tuberculosis evidencia más fibrosis, eosinófilos y necrosis mientras que la mastitis granulomatosa evidencia más células plasmáticas. ⁽³⁹⁾

4.7 Manejo y tratamiento

El manejo de esta patología es controversial y difícil de definir, ya que no existe un consenso para el tratamiento definitivo. Se ha planteado la realización de resecciones quirúrgicas amplias, con la excisión del tejido afectado, pero con alto riesgo de recidivas o recaídas. Es de tener en cuenta que la cirugía radical solo está indicada al tener la certeza histológica de neoplasia maligna. ^(24, 25, 26)

En los diferentes estudios ⁽⁴⁰⁾ describen la mastectomía parcial como la técnica más ventajosa, encontrando que no hay diferencias estadísticamente significativas en las linfadenopatías, número de lesiones, lateralidad de la lesión, fiebre o dolor; pero el número de abscesos, número de lesiones y su tamaño fueron mucho mayores en el grupo llevado a cirugía. La probabilidad de recidiva se correlacionó con el número de lesiones (OR 24.6 IC95% 2.2 –

269.3) mientras que el riesgo de recidiva en el grupo con tratamiento médico fue OR 12.5 IC95% 0.2 – 299 ⁽⁴⁰⁾.

También se han descrito manejos con corticoesteroides , en el cual la prednisona es la más usada con resultados entre 3 semanas a cuatro meses, pero su resultado es temporal. Aun así se considera que la terapia con esteroides orales ha producido resultados favorables ⁽²⁶⁾.

En otras series se ha comparado el tratamiento con prednisona en un grupo, prednisona + metotrexate en otro grupo y Metotrexate en un tercer grupo ⁽³⁸⁾ El 72.7% descontinuaron el tratamiento (en los tres grupos) con un control aceptable de la enfermedad y sin recurrencia de la misma con un seguimiento a 12 meses ⁽³⁸⁾.

También se ha descrito la azitromicina como opción terapéutica sin resultados concluyentes. Otras terapias más convencionales incluyen antiinflamatorios y antibióticos.

La combinación de tratamiento quirúrgico con corticoesteroides por 6 meses ofrece una mejoría a toda paciente con esta entidad ⁽²⁴⁻⁴¹⁾.

Todos los tratamientos, desde el manejo expectante hasta las cirugías amplias han sido avalados parcialmente por la literatura.

4.8 Pronóstico

El pronóstico de las mujeres afectadas con mastitis granulomatosa idiopática es individual, aunque se ha demostrado una correlación proporcional a la cantidad de lesiones previa a la cirugía con el riesgo de recidiva. Es de criterio del especialista definir si, posterior a la cirugía, se requiere tratamiento con prednisolona, con azitromicina, metotrexate como coadyuvantes en el tratamiento a largo plazo ⁽⁴⁰⁾

Es importante realizar un seguimiento a largo plazo pues hasta el 38% de los casos presentan recurrencias después de tratamiento quirúrgico. ⁽⁴⁰⁾.

4.9 Estado del arte

Hasta la fecha se han publicado suficientes artículos sobre las características sociodemográficas a nivel mundial, y es una patología que se presenta tanto en el primer mundo como en otros países subdesarrollados. Realmente son pocos los estudios que abarcan

otros aspectos de la enfermedad como el tratamiento o factores de riesgo asociados a la enfermedad.

En un estudio realizado en población árabe (Turquía, publicado en 2009) se incluyeron 14 pacientes con el fin de discutir los patrones radiológicos y enfoques de manejo en un periodo de 7 años. Los resultados de este estudio, demostraron las ventajas de la cirugía excisional, al compararla con el tratamiento médico (metotrexate y prednisona); en este grupo se presentaron sobreinfecciones a repetición y recidivas frecuentes (cada vez que suspendía los medicamentos)⁽⁴²⁾.

Por otro lado, en un estudio publicado en 2004 se describe una serie de 24 mujeres en un periodo de 8 años consecutivos, demostró que a pesar del tratamiento quirúrgico (mastectomía amplia) se confirmó una recurrencia del 16% de los casos a los 31 meses ⁽⁴³⁾.

Existen series en literatura de seguimiento a 2 años, a 7 años ⁽⁴²⁾, a 8 años ⁽³⁹⁾ o a 25 años en las cuales, siempre se presentan recidivas con una mediana de entre 15-42 meses Tan solo el 12% no tuvieron recurrencia ⁽²⁹⁾.

En otro estudio realizado en Sudan (África) se realizó un estudio de prevalencia de enfermedades mamarias, en el cual la mastitis granulomatosa fue vista en 11/2500 (0,44%) pacientes con enfermedad mamaria. La media de edad fue menor que en la mayoría de series, (mediana de 26 años +/- 5 años) y su presentación principal fue inflamación, masas bien circunscritas, retracción de areola y múltiples úlceras superficiales en la piel (piel de naranja). El diagnóstico fue confirmado por patrones citomorfológicos en la totalidad de los casos, cultivos y tinciones fueron negativos ⁽⁴⁴⁾.

Por tanto se puede definir que la MGI es una entidad rara, benigna en mujeres con patología mamaria que debe ser sospechada en pacientes con masa, dolor mamario, y a quien debe llevarse a cabo todo el estudio para confirmar sus diagnóstico con estudio histopatológico.

5. Objetivos

5.1 *Objetivo general*

Establecer la evidencia actual sobre las características demográficas en torno a pacientes con diagnóstico confirmado de mastitis granulomatosa idiopática

5.2 *Objetivos específicos*

- Determinar la edad de las mujeres al momento del diagnóstico confirmado de MGI que fueron incluidas en los estudios que cumplieron con criterios de elegibilidad del presente trabajo
- Identificar los países desde los cuales se notifican casos de MGI
- Describir y cuantificar los antecedentes ginecoobstétricos de relevancia en las mujeres con diagnóstico de MGI (tiempo transcurrido desde el último embarazo, número medio de hijos, uso previo de anticonceptivos hormonales.
- Describir y cuantificar las características de interés en las mujeres con diagnóstico de MGI y que incluyen lado afectado, cuadrante o región afectado, tiempo de evolución hasta la consulta, impresiones diagnósticas clínicas al ingreso y previas a la confirmación de MGI y sintomatología previa al diagnóstico de MGI

6. Metodología

6.1 Protocolo y registro

El presente estudio no tiene protocolos registrados en páginas web según lo descrito en la declaración PRISMA ⁽⁴⁵⁾

6.2 Tipo y diseño del estudio

Es una revisión sistemática de estudios observacionales con análisis agrupado en algunas variables de interés tipo meta-análisis. No se mantuvo restricción de idioma o antigüedad en las publicaciones.

Se tuvieron en cuenta la totalidad de los artículos en bases de datos indexadas. A todos los artículos se les realizó un análisis crítico de la evidencia para su posterior presentación.

6.3 Estrategia PICOT

Tipo de participantes

Incluyó sólo casos diagnosticados en mujeres. Todas las mujeres que tuvieron diagnóstico de mastitis granulomatosa idiopática y que fueron reportadas en la literatura científica seleccionada por las estrategias de búsquedas descritas se incluyeron en este estudio.

Tipo de intervención

Este estudio no tiene un enfoque de revisión de estudios experimentales de pruebas diagnósticas o de intervenciones terapéuticas.

Desenlaces medibles

Características demográficas, los antecedentes ginecobstétricos relevantes y las manifestaciones clínicas prediagnósticas prevalentes a MGI

Tipo de estudios

Todos los estudios observacionales, descriptivos o analíticos, que abordaran aspectos relacionados a la definición, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la mastitis granulomatosa idiopática fueron considerados elegibles para el estudio.

Restricción en el lenguaje

Ninguna

6.4 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

6.4.1 Estrategia de búsqueda y términos MeSH

Se realizó búsqueda de la literatura científica que tratara el tema de la mastitis granulomatosa idiopática en la base *PubMed* de la *US National Library of Medicine*, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, la cual incluye información de artículos científicos de las áreas biomédica y de las ciencias de la vida.

La búsqueda en esta fuente se basó en dos estrategias, una que usaba palabras clave soportadas en términos MeSH (del inglés, medical subject headings) y otra que usó las palabras en inglés que componen el nombre de la propia enfermedad. Los términos MESH pueden consultarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>, y fueron:

- En la primera búsqueda:

"Granulomatous Mastitis/anatomy and histology"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/chemically induced"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/complications"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/cytology"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/diagnosis"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/drug therapy"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/epidemiology"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/etiology"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/immunology"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/metabolism"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/microbiology"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/pathology"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/physiology"[Mesh] OR "Granulomatous

Mastitis/radiography"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/surgery"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/therapy"[Mesh] OR "Granulomatous Mastitis/ultrasonography"[Mesh].

- En la segunda búsqueda: *idiopathic granulomatous mastitis*

Debido a que *a priori* era esperado un número bajo de artículos relacionados a la mastitis granulomatosa idiopática no se impuso alguna restricción en los resultados posibles. No hubo criterios de exclusión relacionados al tipo de artículo ni a la fecha de publicación excepto en el límite final de búsqueda que fue el 15 de junio de 2014. Adicionalmente, se utilizó el motor de búsqueda google para conseguir información general de la enfermedad.

6.4.2 Estrategia de selección de estudios y revisión de elegibilidad

Una vez fueron obtenidos los manuscritos usando estos criterios se realizó un descarte de los duplicados y, posteriormente, una nueva selección realizando la siguiente secuencia de tareas: revisión de pertinencia del título, revisión de pertinencia de los objetivos y resúmenes, revisión final del texto completo. Se excluyeron artículos en los que el texto completo no estuvo disponible si el resumen no presentaba información que abordara los temas a desarrollar en esta revisión.

6.5 Definición de variables (lista de datos)

Las variables de interés para esta revisión fueron las establecidas en la Tabla 3. Hay que tener en cuenta que las variables son informadas paciente por paciente en algunos estudios, en especial, aquellos que notifican pocos casos, pero también en forma agrupada con, por ejemplo, una medida de tendencia central que resumía el comportamiento del grupo.

Tabla 3. *Matriz de variables*

Variable	Definición	Unidades	Aclaración	Tipo de variable
-----------------	-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------

edad al diagnóstico	Edad de la mujer según lo informado por los autores.	años	En el caso de algunos estudios, la edad individual de sus casos no fue reportada pero sí una medida resumen de centralización, la cual fue usada para cálculo global de edad media.	Cuantitativa de razón
país que notifica	País de la institución que atendió el caso según lo descrito en el artículo	nombre del país	No puede tomarse como país de residencia o nacimiento de la mujer	Cualitativa, nominal
lateralidad	Corresponde a definir la mama afectada.	derecha, izquierda, bilateral, no informado	Ninguna	Cualitativa, nominal
región mamaria afectada	Identifica el cuadrante o región afectada en la mama	nombre de cuadrante (CSE) o región afectada (areolar)	Ninguna	Cualitativa, nominal
tiempo transcurrido desde el último embarazo	Es el número de unidades de tiempo que pasaron desde el último embarazo hasta el momento del diagnóstico de la MGI.	años	Con esta variable también se cuantificó el porcentaje de mujeres embarazadas o lactantes al momento del diagnóstico	Cuantitativa de razón

tiempo de evolución hasta la consulta	Es el número de unidades de tiempo que pasaron desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta la consulta que llevó al proceso diagnóstico de MGI	semanas	En el caso de algunos estudios, el tiempo de evolución de sus casos no fue reportado pero sí una medida resumen de centralización, la cual fue usada para cálculo global.	Cuantitativa de razón
número medio de hijos	Es el número promedio (aritmético) de hijos que tenían las mujeres al momento del diagnóstico de MGI.	conteo	En el caso de algunos estudios, el número de hijos de sus casos no fue reportado pero sí una medida resumen de centralización, la cual fue usada para cálculo global.	Cuantitativa, de razón
uso previo de anticonceptivos hormonales	Es el antecedente de consumo de anticonceptivos hormonales según lo referido por los autores	presente/ausente	Ninguna	Cualitativa, nominal
impresiones diagnósticas clínicas al ingreso y previas a la confirmación de MGI	Son los diagnósticos iniciales que tuvieron las mujeres del estudio antes de ser diagnosticadas con MGI.	nombre del diagnóstico inicial previo a la confirmación de MGI	Ninguna	Cualitativa, nominal

sintomatología previa al diagnóstico de MGI	Es la presencia o ausencia de síntomas de interpes que incluyen: masa, dolor, secreción (descarga), cambios en piel de la mama y nódulos linfáticos	presente/a usente	Ninguna	Cualitativa, nominal
tamaño de la masa	Es el diámetro mayor o único de la masa informado por los autores.	centímetr os	Similar a otras cuantitativas	Cuantitativ a, de razón

6.6 Recolección, verificación y digitación de artículos y datos

Los artículos fueron revisados en texto completo en al menos dos ocasiones y los datos de interés fueron recolectados por el asesor metodológico y el médico residente con apoyo de otra persona para la digitación y entrenada para tal fin. Se usaron tres formularios (en archivos separados) prediseñados en Microsoft Excel para la recolección de datos.

El primer archivo contiene (en cinco pestañas) la información con los artículos seleccionados por las estrategias iniciales de búsqueda y su proceso de descarte o inclusión. El segundo archivo contiene datos generales de cada uno de los artículos elegibles incluyendo tipo de estudio, objetivo del estudio, número de mujeres incluidas en cada artículo y una conclusión general con observaciones (opcional) acerca de cada artículo o de casos específicos dentro de estos. El tercer archivo contiene en varias pestañas la totalidad de datos recolectados para todas las variables.

Este archivo incluía entre 1 y 5 columnas para la construcción de cada variable específica. Para el caso de algunas variables se creaba la columna del valor de la variable para cada mujer (o serie de mujeres) en cada artículo, la del número de mujeres que aportaron a esa variable y la del número de mujeres en los que se desconocía la información. Igualmente se

comprobaba que el número de mujeres para cada variable, no fuera diferente a la cantidad de mujeres expresada en el primer archivo y, por lo tanto, al sumar todas las aportantes con todas aquellas con valor desconocido debería coincidir con la totalidad de casos reportados en este estudio. Los datos dudosos o que eran poco claros en la primera digitación fueron nuevamente revisados en el artículo original.

6.7 Control de sesgos y errores

Esta revisión se soporta en reportes de casos únicos o en serie que hacen una descripción básica de ciertas características de las mujeres con MGI. Estos son por tanto estudios descriptivos de variables clínicas que no abordan análisis avanzados de pruebas diagnósticas o respuesta a tratamientos, sino características de interés de los autores quienes usualmente son los propios médicos tratantes. Un posible sesgo es que debido al interés por demostrar éxito en su propia experiencia clínica algún investigador pueda alterar los resultados en, por ejemplo, los tamaños de la masa pretratamiento, uno de los datos de interés para nuestro estudio, sesgo que no es controlable. Sin embargo, estimamos, que esto es improbable porque traspasaría los límites de la ética, y, de hecho, debido a una buena cantidad de datos y a que usualmente no hay variabilidad grande en esta medición, el efecto de ese tamaño al realizar la media global tendería a diluirse.

No obstante, también existiría un riesgo de sesgo (aunque involuntario) debido a la posible falta de estandarización de la medición para los estudios aquí incluidos. Es decir, sería difícil garantizar que todas las masas fueron medidas de la misma forma o bajo la misma definición operativa.

La búsqueda se puede ver influenciada por la búsqueda en una sola base de datos, pero teniendo en cuenta que PUBMED Medline es la mayor base de datos biomédica de revistas indexadas a nivel mundial, y muchos de los artículos en otras bases se podrían ver repetidos, consideramos que este posible sesgo es mínimo.

6.8 Análisis y síntesis de los datos

Las medidas de resumen fueron medias aritméticas de las variables cuantitativas y proporciones en las cualitativas. En casos de interés de análisis de ciertos subgrupos se utilizó la desviación estándar. No se calcularon intervalos de confianza.

En cuanto al análisis, se calculó la media aritmética de las variables cuantitativas teniendo en cuenta la totalidad de datos con valor informado. Este cálculo requirió extraer los datos individuales disponibles y, en aquellos artículos con datos agrupados, multiplicar la media informada por los autores por el número de casos de ese estudio para establecer la sumatoria de la totalidad de los datos de edad de las mujeres incluidas en ese artículo específico. Esta sumatoria de datos de artículos agrupado fue luego sumada a los datos individuales de los demás artículos y dividido por el total de mujeres aportantes de la información. No se calculan intervalos de confianza. En algunos casos, la desviación estándar y los rangos son presentados. Para el caso de las variables cualitativas, se calcularon proporciones de los estratos de estas características, incluyendo o no a los datos desconocidos.

7. Consideraciones éticas

Este estudio se basa en la revisión sistemática de literatura científica en revistas indexadas y literatura gris. No hubo contacto directo con pacientes y se considera sin riesgo. Cumple con lo establecido en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia⁽⁴⁶⁾ y demás regulaciones. Según la naturaleza del estudio no fue necesario presentarlo ante comité de ética, aunque cuenta con la aprobación de la Universidad desde su inicio.

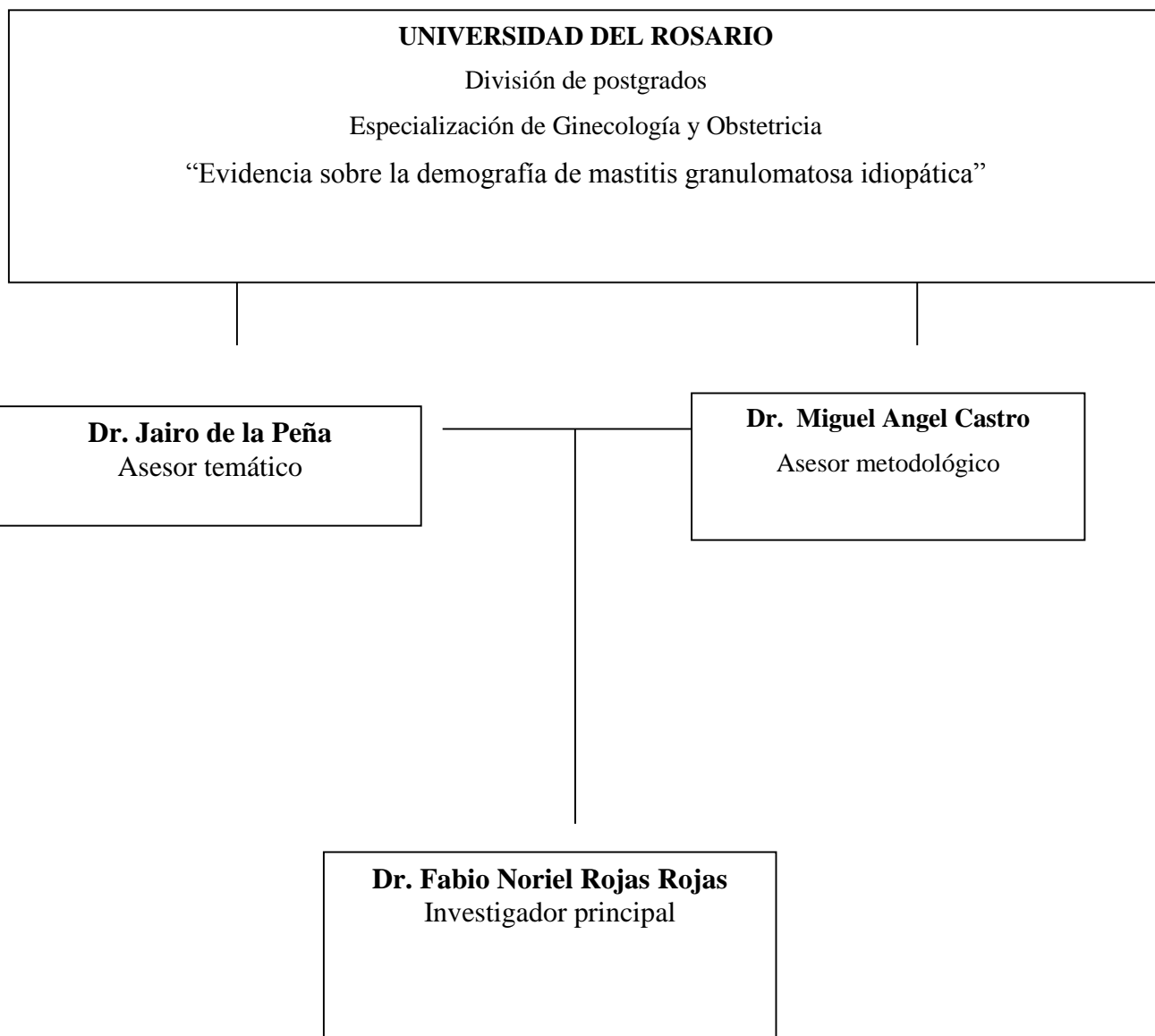
8. Aspectos administrativos

8.1 Cronograma

Actividad	Julio a diciembre 2011	Enero – Junio 2012	Julio a diciembre de 2012	Enero – Junio 2013	Julio a diciembre de 2013	Enero – Junio 2014	Julio a diciembre de 2014	Enero a marzo de 2015
Planeación de anteproyecto e idea del estudio	X							
Revisión de bibliografía	X	X	X					
Ajustes y aprobación de protocolo			X					
Entrenamiento para revisión de bases de datos			X					
Recolección de artículos y lectura crítica			X	X				
Sistematización de los datos				X				
Análisis de los datos					X	X	X	

Discusión y conclusiones							X	
Preparación de informe escrito y publicación								X

8.2 Organigrama

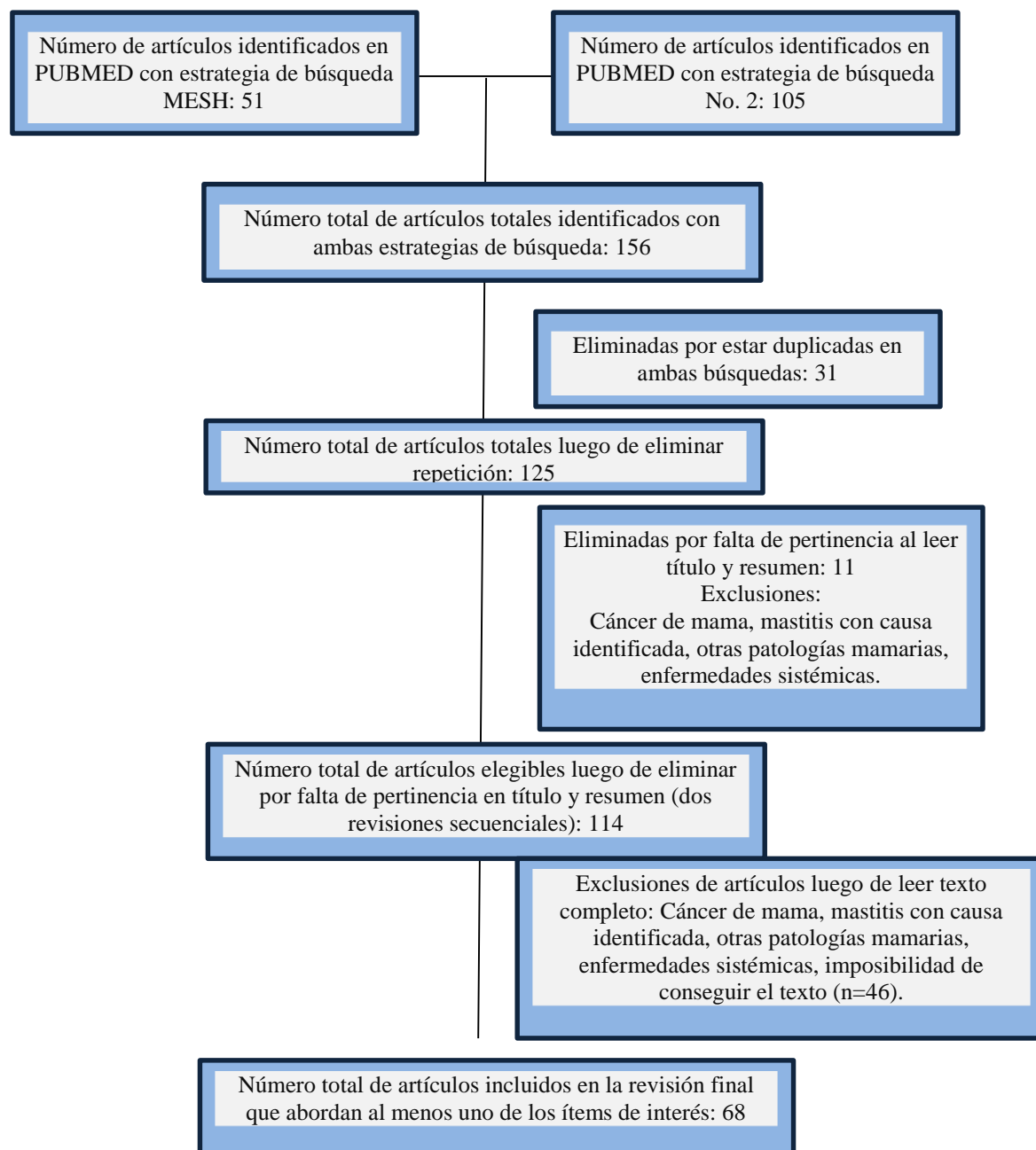


9. Resultados

9.1 Resultados De La Búsqueda De Literatura Científica

El total de artículos resultantes teniendo en cuenta ambas búsquedas previamente a la aplicación de filtros y criterios fue de 156. La Figura 5 muestra el flujo de selección y exclusión de artículos para análisis en este estudio.

Figura 5. *Flujograma que muestra el proceso de selección de artículos - basado en la declaración PRISMA (modificado)⁽⁴⁵⁾*



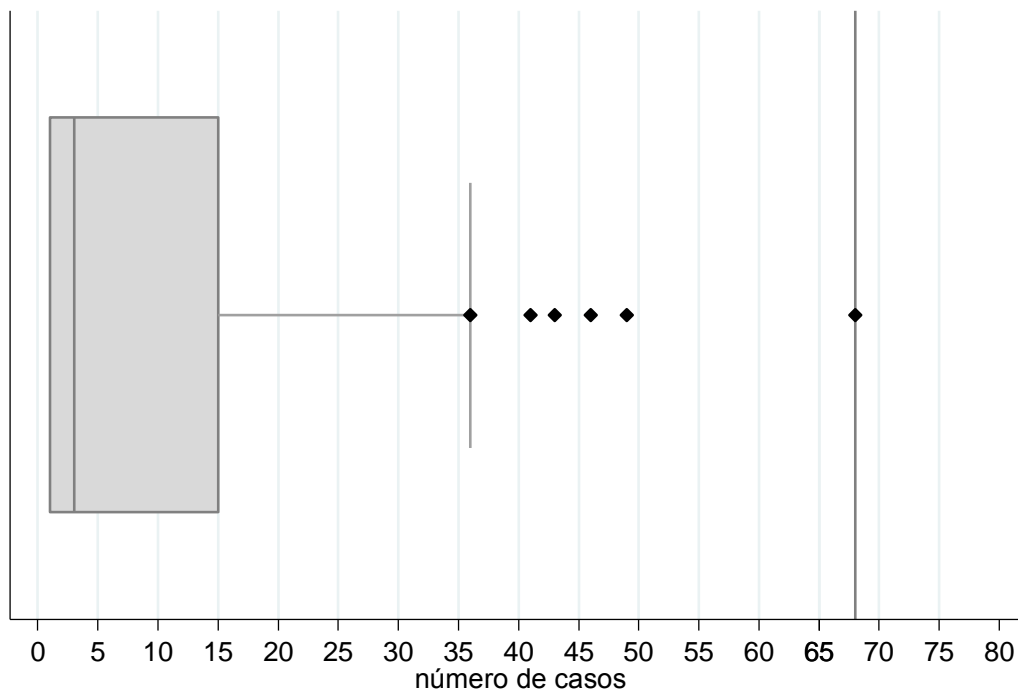
Como fue establecido en secciones previas, el hecho de que un artículo haya sido incluido no necesariamente implica que contenga toda la información de interés para esta revisión,

por lo cual en algunas variables la suma de, por ejemplo, mujeres con cierta característica puede no coincidir con el total de mujeres incluidas en el total de estudios analizados.

Un total de 68 artículos que contenían la descripción de 641 casos de MGI fueron incluidos en este estudio. De ellos, 25 (36.2%) eran informes de caso único, 43 (62.3%) series con al menos dos casos (rango: 2-68) y uno (1.5%) era un estudio con diseño simultáneo de cohortes y caso-control anidado.

En la Figura 4 se puede observar la distribución del número de casos abordado en los estudios incluidos. En dos estudios se excluyó uno de sus casos por confirmarse cáncer de mama o ser un caso antiguo (11 años) del que no se describió en detalle ese primer episodio

Figura 6. *Distribución del número de casos por artículo elegido*



9.2 Objetivo de los estudios incluidos

Los estudios analizados han sido dirigidos, en general, a describir, de manera simultánea, al menos dos de las características siguientes de las pacientes con MGI: aspectos demográficos, manifestaciones clínicas, utilidad de pruebas diagnósticas y abordaje terapéutico desde la

experiencia clínica propia de sus autores, de modo que la mayoría de estos estudios tienden también a compartir su objetivo (n=51; 73.9%), incluyendo además un interés explícito de descripción epidemiológica en dos de ellos.

No obstante, algunos otros trabajos persiguieron analizar estas u otras características de una manera más individual enfocándose sólo al papel de las técnicas de imagen en el diagnóstico (n=4; 5.8%) o en conjunto con los hallazgos histopatológicos (n=1; 1.4%), a discutir de forma exclusiva los hallazgos histopatológicos de la mama durante la enfermedad (n=1; 1.4%), ciertos abordajes terapéuticos de interés (n=7; 10.1%), la coexistencia de MGI con otras condiciones patológicas (n=2; 2.9%) o fisiológicas (n=1, 1.4%), y al compromiso bilateral de las lesiones (n=2; 2.9%). La condición fisiológica mencionada arriba fue el estado de embarazo al momento del diagnóstico de la mujer afectada con MGI, no obstante, esto no quiere decir que sea el único informe que muestre la coexistencia de estas dos condiciones.

9.3 Aspectos sociodemográficos de las pacientes con MGI (Componente meta-analítico)

Edad al momento de diagnóstico

La MGI tiende a presentarse en mujeres adultas jóvenes. No obstante, se informó un caso diagnosticado a los 11 años y otros posteriores a los 60.

Con base en la presente revisión, la edad media de inicio de la MGI es de 35.9 años (rango: 11-83 años). Esta podría considerarse un cálculo poblacional. Por otro lado, si se excluyeran del análisis aquellos estudios con datos agrupados en los que no se conocen los datos individuales de la edad, los valores medio y mediano de los casos restantes (n=204) serían de 37.6 años (DE: 9.8) y 37 años (RIC=32-42), respectivamente, con valores mínimo y máximo de edad de 16 y 77 años, respectivamente.

País de notificación

Los casos de MGI incluidos en este trabajo fueron notificados desde 26 países. (Ver Tabla 4).

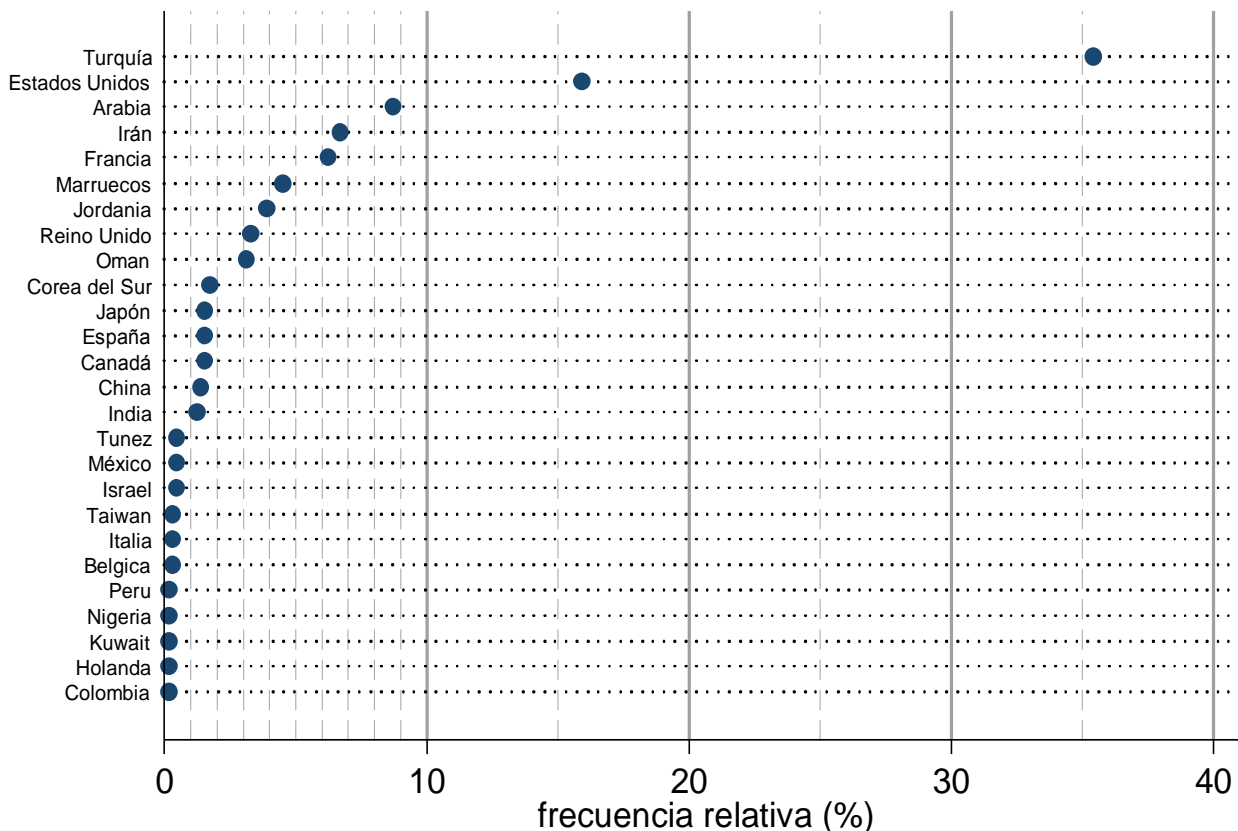
Tabla 4. *Número de casos de Mastitis Granulomatosa Idiopática y frecuencia relativa acumulada según país de origen del artículo*

País	casos absolutos	frecuencia relativa
-------------	------------------------	----------------------------

		acumulada
Turquía	227	35,41
Estados Unidos	102	51,33
Arabia	56	60,06
Irán	43	66,77
Francia	40	73,01
Marruecos	29	77,54
Jordania	25	81,44
Reino Unido	21	84,71
Omán	20	87,83
Corea del Sur	11	89,55
Canadá	10	91,11
España	10	92,67
Japón	10	94,23
China	9	95,63
India	8	96,88
Israel	3	97,35
México	3	97,82
Túnez	3	98,28
Bélgica	2	98,60
Italia	2	98,91
Taiwán	2	99,22
Colombia	1	99,38
Holanda	1	99,53
Kuwait	1	99,69
Nigeria	1	99,84
Perú	1	100,00

Se observa que Turquía y Estados Unidos fueron los países que publicaron el mayor número de casos. En cuanto a países americanos de habla española, un total de 5 casos notificados desde México, Colombia, y Perú fueron captados en este estudio.

Figura 7. Frecuencia de casos de MGI en los diferentes países



Lateralidad y región mamaria afectada

La glándula mamaria izquierda, el cuadrante superoexterno y el compromiso de un solo cuadrante (o de sólo la región areolar) son las características observadas con mayor frecuencia en las pacientes diagnosticadas con MGI. Llama la atención el número de datos desconocidos tanto al analizar el cuadrante o región afectada como, el propio lado de la mama afectada (Tabla 5).

Tabla 5. Número de casos de mastitis granulomatosa idiopática y frecuencia relativa según mama y región afectada

Característica	n	% descartando	
		%	desconocidos
Lado afectado			
Derecho	195	30,4	45,5
Izquierdo	218	34,0	50,8
Bilateral	16	2,5	3,7
Desconocido	212	33,1	
Cuadrante o región afectada			
Superoexterno	77	12,0	37,2
Inferoexterno	25	3,9	12,1
Superointerno	19	3,0	9,2
Inferointerno	14	2,2	6,8
Ambos superiores	13	2,0	6,3
Areolar	33	5,1	15,9
Ambos Inferiores	8	1,2	3,9
>50% de mama	12	1,9	5,8
Ambos internos	3	0,5	1,4
Ambos externos	3	0,5	1,4
Desconocido	434	67,7	
Número de cuadrantes/regiones afectados			
Un solo cuadrante*	168	26,2	81,2
Dos cuadrantes	27	4,2	13,0
Más de dos cuadrantes	12	1,9	5,8
Desconocido	434	67,7	
*incluye también región areolar			

Tiempo transcurrido entre el último embarazo y el momento del diagnóstico de MGI

La distribución de las pacientes con diagnóstico de MGI según esta variable puede resumirse de la siguiente forma:

- En un total de 641 casos reportados, en 274 (42.7%) de ellas hubo informe (individual o agrupado) relacionado a la relación del MGI con el último embarazo. De éstas, 4 (1.46%) nunca habían estado embarazadas.
- De las restantes 270 (aportantes para el cálculo de tiempo), 18 (6.7%) estaban embarazadas, 20 estaban lactando (7.4%) y las otras 232 (85.9%) no se encontraban en ninguno de esos estados. Esto indica que alrededor del 14.1% del total de estas pacientes estaban embarazadas o lactando al momento de su diagnóstico.
- El total de casos informados en los que no se reportó el dato de esta variable fue de 367 (57.3%).
- Asumiendo tiempo aportado desde el último embarazo igual a cero en las gestantes actuales, todas las mujeres (n=270) de las que se conoció esta información sumaron 1013.2 años, lo que resulta en que el tiempo promedio (media aritmética) transcurrido desde el último embarazo hasta el diagnóstico de MGI fue de 3.8 años, con rangos desde 0 hasta 47 años desde la última gestación.

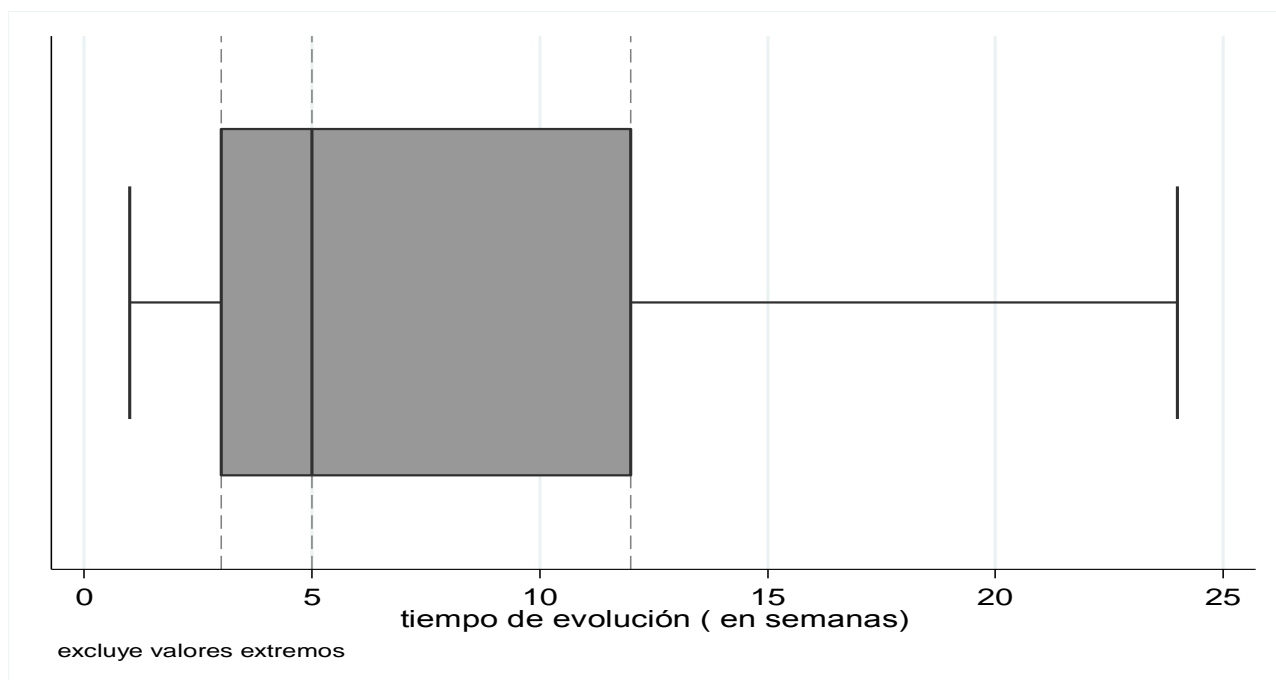
Tiempo de evolución hasta la consulta

Este tiempo fue recolectado en diferentes unidades de medición, dependiendo de lo informado por los autores de los diferentes estudios, y fueron transformadas a “semanas” para nuestro análisis.

En total, en 151 (23.6%) casos se informó este dato. Estas pacientes aportaron 1407 semanas de “tiempo de evolución de la enfermedad”, medida entre el inicio de síntomas y la consulta que llevó al diagnóstico de MGI, lo cual indica que el tiempo promedio de evolución hasta esa consulta fue de 9.3 semanas. No obstante, el rango estuvo entre 1 y 208 semanas (4 años). Al tener en cuenta solo aquellas pacientes en las que hay dato individual de tiempo de evolución (n=60), la media aritmética pasa a ser de 12.4 semanas, lo que indica un aumento de 3 semanas con respecto a las 9.3 calculadas anteriormente. La distribución de estos tiempos de “demora” al diagnóstico pueden observarse la figura 4. En ella se han omitido los valores extremos para mejorar su visualización. Las tres líneas de referencia (en guiones, que cruzan la caja) representan las tres cuartiles de la distribución siendo el primero igual a 3 semanas, el segundo igual a 5 semanas y el tercero a 12 semanas. Esto indica que en la mitad

de las pacientes el tiempo transcurrido desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta la consulta fue de 5 semanas o menos.

Figura 8. *Tiempo entre el inicio de la sintomatología y la consulta que llevó al diagnóstico de MGI en pacientes con datos individuales reportados (n=60).*



Número medio de hijos

El número promedio de hijos de las pacientes al momento del diagnóstico de MGI fue de 2.5 hijos, con un rango entre 0 y 11, basado en un total de 234 mujeres con información individual o agrupada.

Antecedente de consumo/aplicación de anticonceptivos

La prevalencia de uso de métodos hormonales de anticoncepción alguna vez en la vida fue de 21.1%, correspondiente a 73 usuarias entre 346 mujeres con información en esta variable.

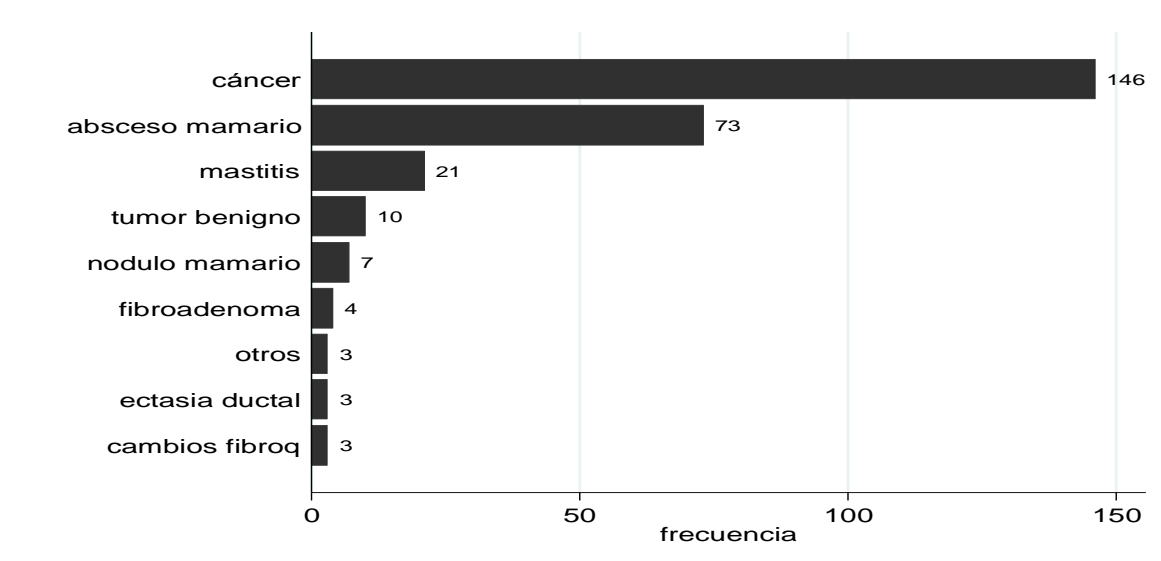
Impresiones diagnósticas clínicas al ingreso y previas a la confirmación del diagnóstico

Varios tipos de enfermedades fueron los diagnósticos clínicos iniciales que debieron ser descartados antes de la confirmación de la MGI. Entre ellos el cáncer, el absceso mamario y las mastitis fueron las más frecuentes (Tabla 6 Figura 6). Estos datos se basaron en 270 mujeres con información reportada.

Tabla 6. Número de casos de MGI y frecuencia relativa según diagnóstico de ingreso

Diagnóstico al ingreso	n	%
Cáncer	146	54,1
Absceso mamario	73	27,0
Mastitis	21	7,8
Tumor benigno	10	3,7
Nódulo mamario	7	2,6
Fibroadenoma	4	1,5
Ectasia ductal	3	1,1
Cambios fibroquísticos	3	1,1
Eritema nodoso	1	0,4
Tuberculosis	1	0,4
Mastodinia, sin especificar	1	0,4

Figura 7. Distribución porcentual de casos según diagnóstico de ingreso



Sintomatología previa al diagnóstico de MGI

Las manifestaciones clínicas iniciales de las pacientes con diagnóstico de MGI pueden ser resumidas en los siguientes puntos. Cabe recordar que los porcentajes descritos aquí podrían interpretarse como prevalencia de cada manifestación clínica entre las pacientes aportantes de información.

- Masa: 518 (88.1%) mujeres de un total de 588 con información en esta variable tenían una masa evidente al momento de la consulta. El tamaño promedio de la masa (teniendo en cuenta el diámetro mayor o el único informado) entre 297 mujeres con información fue de 4.9 centímetros (rango desde 1 cm hasta 20 cm). Si se tuviera en cuenta sólo estudios que reportan los datos individuales de tamaño de masa la media sería de 5.2 cm.
- Dolor: 314 (62.7%) mujeres de un total de 501 con información en esta variable manifestaban dolor al momento de la consulta.
- Secreción (descarga): 30 (10.4%) mujeres de un total de 289 con información en esta variable tenían o hicieron referencia a secreción evidente al momento de la consulta.
- Cambios en piel de la mama: 166 (41.0%) mujeres de un total de 405 con información en esta variable tenían alteraciones evidentes al momento de la consulta.
- Nódulos linfáticos: 82 (31.9 %) mujeres de un total de 257 con información en esta variable tenían ganglios linfáticos axilares palpables o incrementados y visibles en ecografía al momento del abordaje diagnóstico.

10. Discusión

La mastitis granulomatosa idiopática es una entidad rara en mujeres principalmente en edad fértil. Diferentes series de casos han reportado una incidencia hasta de 10/ 1000 mujeres.

Hasta el conocimiento de los autores, este es el primer estudio que realiza una revisión sistemática y un análisis agrupado de datos de las características demográficas y las manifestaciones clínicas previas al diagnóstico de la MGI. En general, la MGI es considerada una enfermedad de baja frecuencia y, debido a sus manifestaciones clínicas, ha tendido a ser confundida con otras enfermedades mamarias como cáncer y absceso.

Las publicaciones científicas en torno a la MGI son en su mayoría reportes de caso único y series de casos, las cuales muestran una gran variabilidad en las características informadas según decisión del propio del autor; cabe destacar el número de datos desconocidos por no reporte de las características clínicas, lo que supuso que debía llevarse a cabo un ajuste descartando desconocidos; se considera que no es posible determinar la dirección y la magnitud de una desviación en estos porcentajes, es decir, si al llegar a contar con el 100% de los datos para estas variables, sus resultados podrían llegar a cambiar.

En la búsqueda se destaca la ausencia de estudios de intervención que aunque su objetivo principal escaparía del propósito de esta revisión pudiesen ser fuente de información de interés. Sin embargo, esta situación tendría razones justificadas en la dificultad de establecer grupos de comparación por el tamaño de muestra escaso, a menos que se implementara un protocolo de colaboración internacional.

Los hallazgos de este trabajo se basaron finalmente en 68 estudios con 641 pacientes consideradas apropiadas para el análisis. Todas las medidas informadas fueron calculadas teniendo en cuenta el ajuste de la totalidad de mujeres elegibles para el análisis, aunque en algunos casos, también se informan frecuencias determinadas.

En cuanto a las características sociodemográficas, en el presente estudio se encontró la edad media de inicio de la MGI es de 35.9 años. Esta medida central podría considerarse un cálculo poblacional dado que se basa en la totalidad de los estudios que fueron finalmente incluidos, es decir, a través de la metodología utilizada para su cálculo todos los estudios finalmente aportaron su información hayan notificado o no la edad individual de cada paciente. Aunque se calculó la edad media poblacional con base en la totalidad de mujeres, debe reconocerse que esta variable fue informada tanto de forma individual, en especial, aquellos que notifican pocos casos, como agrupada. Sin embargo, esta fue una situación que afectó en realidad a

todas las variables. Esta aproximación de cálculo de la media es válida debido a que se basó en la información notificada, no obstante, debe reconocerse que en 4 estudios (7, 14, 67, 78), los autores informaron la mediana de la edad (pero no la media) y estas fueron asumidas como medias para el cálculo. Al revisar estas cuatro medidas sus valores fueron 36, 34, 34 y 33, respectivamente.

Ahora bien, como un ejercicio adicional (no mostrado en resultados) se realizó el cálculo de la media excluyendo a estos cuatro estudios y su resultado fue 36.4 años, lo cual podría estar indicando un efecto menor de subestimación de la edad media de sólo unos seis meses si son incluidos (n de los 4 estudios=125, n excluyendo los 4 estudios=516), por lo cual se considera que a pesar del tamaño de muestra grande de los 4 estudios que usan mediana, no se altera de manera importante la conclusión principal de la edad poblacional. Adicionalmente, un tercer escenario del cálculo medio de la edad mostró que si se hubiese usado sólo aquellos estudios que informaron edades individualmente (lo cual fue corregido por el uso del cálculo de rangos de edad) la media se habría incrementado cerca de dos años (de 35.9 a 37.6 años), lo cual indica una variación sistemática del resultado central hacia una mayor edad.

Por otro lado, con variables como país de residencia o nacimiento, no son informadas usualmente en estos estudios, es posible que algunas mujeres no hayan nacido o residido en el país en donde fueron atendidas, sino que se dirigieron allí para tratamiento. Llama la atención el número elevado de mujeres con MGI de quienes no hubo informe referente a cuál lado de la mama estaba afectado (en 1/3 de los casos) o de su región comprometida (en 2/3 de los casos) a pesar de ser estudios de reporte de caso.

Diferentes autores han discutido que la MGI es una enfermedad relacionada al tiempo de lactancia o muy cercano a él, en el presente trabajo se encontró que alrededor del 14% de las mujeres con dato conocido estaban lactando o en estado de embarazo, lo cual podría concordar con las observaciones en esos estudios, no obstante, cabe recordar que hubo mujeres nunca embarazadas, muy jóvenes o que ya tenían más de 30 años de haber tenido su último embarazo con el mismo diagnóstico.

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, que podría ser reinterpretado como demora en el diagnóstico desde el inicio de la sintomatología, llama la atención la gran variabilidad de los datos y que se presente una diferencia de alrededor de 3 semanas al usar todos los casos únicos o series con datos disponibles y al tener en cuenta sólo los primeros. No obstante, se puede concluir que el diagnóstico se realiza dentro de los tres meses desde el inicio de la sintomatología en la mayoría de mujeres (75%).

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encontró el tipo de estudios, ya que esta revisión está basada principalmente en reportes de casos únicos o en series que describen de una manera básica algunas variables prediagnósticas en las mujeres con MGI, aunque también se recolectó información de otros reportes interesados principalmente en mostrar la bondad o características de los procesos diagnósticos y terapéuticos pero que contaban con datos de interés para este estudio.

Una consecuencia de la estrategia de búsqueda con el propósito de acercarse más a la cuantificación real, a modo, por ejemplo, de prevalencia, de las características de interés fue incluir que terminaron siendo seleccionados artículos con propósitos muy específicos y con menor probabilidad de reporte de todas las manifestaciones de interés para este estudio, aunque sí aportaron a una medición más cercana a lo global de la distribución demográfica de los casos publicados internacionalmente. Debido a que sólo se utilizó *pubmed* como única base para selección de artículos, es posible que otros reportes disponibles en otras bases de artículos científicos pero no en *pubmed* no hayan sido incluidos en este proceso. Por tanto, las conclusiones de este estudio no deben ser tomadas como la situación irrefutable de las características de mujeres con diagnóstico de MGI, sino una guía que puede representarlas de una forma cercana.

En otras palabras, los artículos científicos aquí analizados tienden a presentar información de interés no estandarizada en su medición, lo que llevó a que no en todas las mujeres estuviera disponible esa información. Este porcentaje variable del número de mujeres que aportan información útil podría, en realidad, estar reflejando una combinación de la ausencia (en artículos más antiguos) de una guía apropiada para reportes de casos (o falta de divulgación o adherencia a esta en los más recientes), de la percepción de los autores en cuanto a cuáles

variables son importantes publicar, o de un interés específico del estudio, por ejemplo, algunos se enfocan a describir las características de la atención, diagnóstico y manejo posterior al diagnóstico de MGI que a detallar las manifestaciones clínicas previas al diagnóstico.

Debido al enfoque de análisis de este estudio, en el que se pretendía calcular las medidas de centralización (media, mediana, etc.) a partir de datos individuales y la necesidad de uso de rangos para estudios que solo informaban medidas agrupadas (sino sumatoria de esos datos calculados como el valor agrupado por el número de mujeres del estudio) en algunas series con datos agrupados, no fue posible realizar un cálculo de medidas de dispersión de toda la población, excepto cuando se calculaba a partir de los datos individualizados como en casos únicos y en algunas series de caso.

En cuanto a los sesgos y errores, en los estudios incluidos en este trabajo son informes descriptivos de variables clínicas cuyos autores usualmente son los propios médicos tratantes, por lo cual se originan dos posibles fuentes de sesgo, por ejemplo, el tamaño de masa pretratamiento que fue de interés para nuestro análisis pudo ser mal clasificado de una manera voluntaria si el interés del autor era mostrar un buen resultado en sus decisiones de manejo. Aunque, como fue descrito en una sección previa, creemos que aunque esta es una posibilidad es improbable porque traspasaría los límites de la ética, y, de hecho, debido a una buena cantidad de datos, el efecto de ese tamaño “sesgado” al realizar la media global tendería a diluirse. La otra fuente de sesgo (aunque involuntaria) se relaciona a la posible falta de estandarización de la medición.

Como conclusión e encontró que es una entidad que se presenta en mujeres mayores a 35 años de edad, la región afectada más común es superoexterno y su diagnóstico diferencial principal es el cáncer de mama.

Se requieren múltiples estudios enfocados a su intervención o tratamiento, para evaluar los factores que pudieran predisponerla, el tratamiento más efectivo u otras características con el fin de mejorar el conocimiento sobre la mastitis granulomatosa idiopática.

11. Conclusiones

La mastitis granulomatosa idiopática es una alteración inflamatoria crónica de la glándula mamaria, no maligna, que puede imitar la presentación clínica de otras alteraciones

mamarias. Basado en los hallazgos descritos un caso típico teniendo en cuenta sólo las variables aquí analizadas podría ser:

“Ingresa a consulta médica general una mujer de 36 años que consulta por la aparición de una masa (88.1%) dolorosa (62.7%) en el cuadrante superoexterno (37.2%) (o región retroareolar 15.9%) de la mama izquierda (50.8%) de 1-12 semanas de evolución (75% de los casos), asociado a cambios en el aspecto e integridad de la piel mamaria (41%). Refiere que no ha utilizado métodos hormonales de anticoncepción (79% de los casos), tiene 2 (a 3) hijos (promedio) y en el momento no se encuentra lactando o en embarazo (86%). Su último parto fue hace 4 años (promedio). Al examen físico se palpa masa en glándula mamaria izquierda de 3 centímetros, mal definida, con piel eritematosa, retracción del pezón y una o más lesiones secretantes. Se palpan nódulos axilares ipsilaterales. No hay compromiso derecho aparente. Las ayudas imagenológicas que trae no son claras y apuntan a un cáncer mamario (54%) o un absceso (27%).”

El diagnóstico de MGI es un reto para el médico ginecólogo desde la consulta inicial. Debido a que sus manifestaciones clínicas no son específicas, su diagnóstico apunta a la necesidad de un proceso de descarte de otras patologías más frecuentes e incluso de peor pronóstico como el cáncer mamario y la presencia de agentes infecciosos en las lesiones.

Como recomendación es necesario dar a conocer los resultados de la presente para el conocimiento no solo de ginecólogos y especialistas sino de médicos primarios con el fin de evitar las demoras en su diagnóstico y evitar el progreso de la misma con el consecuente daño físico que conlleva.

12. Referencias bibliográficas

1. Al-Jarrah A1, 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 May;13(2):241-7.
2. Gurleyik G1, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglamc A. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *J Breast Cancer*. 2012 Mar;15(1):119-23. doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.119. Epub 2012.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Idiopathic granulomatous mastitis in Hispanic women - Indiana, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Dec 4;58(47):1317-21. PubMed PMID: 19959984.
4. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1972 Dec;58(6):642-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Op cit.
6. Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L, Millar A, Marcus EE, Ganschow PS. Idiopathic granulomatous mastitis--a prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy. *Breast J*. 2014;20(3):258-66.
7. Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, Karsif K. Idiopathic granulomatous lobular mastitis. *Int J Dermatol*. 2012;51(2):142-51.
8. Aldaqal SM. Idiopathic granulomatous mastitis. Clinical presentation, radiological features and treatment. *Saudi Med J*. 2004 Dec;25(12):1884-7. PubMed PMID: 15711659
9. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J*. 2004 Jul-Aug;10(4):318-22.
10. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, El Khoury M, David J, Labelle M, Patocskai E, Trop I. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):e165-75.
11. Taghizadeh R, Shelley OP, Chew BK, Weiler-Mithoff EM. Idiopathic granulomatous mastitis: surgery, treatment, and reconstruction. *Breast J*. 2007 Sep-Oct;13(5):509-13. PubMed PMID: 17760675..

12. Altintoprak F. Topical steroids to treat granulomatous mastitis: a case report. *Korean J Intern Med.* 2011 Sep;26(3):356-9.
13. Al Nazer MA. Idiopathic granulomatous lobular mastitis. A forgotten clinical diagnosis. *Saudi Med J.* 2003 Dec;24(12):1377-80.
14. Ayeva-Derman M, Perrotin F, Lefrancq T, Roy F, Lansac J, Body G. Idiopathic granulomatous mastitis. Review of the literature illustrated by 4 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1999 Dec;28(8):800-7.
15. Patel RA, Strickland P. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review. *J Gen Intern Med* 2010 25 (3).
16. Sakurai K, Fujisaki S, Enomoto K, Amano S, Sugitani M. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surg Today.* 2011 Mar;41(3):333-7.
17. Taghizadeh R, Shelley OP, Chew BK, Weiler-Mithoff EM. Idiopathic granulomatous mastitis: surgery, treatment, and reconstruction. *Breast J.* 2007 Sep-Oct;13(5):509-13. PubMed PMID: 17760675.
18. Marriott DA, Russell J, Grebosky J, Wallace AM, Joste N, Royce ME. Idiopathic granulomatous lobular mastitis masquerading as a breast abscess and breast carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2007 Oct;30(5):564-5.
19. Schmajuk G, Genovese MC. First report of idiopathic granulomatous mastitis treated with methotrexate monotherapy. *J Rheumatol.* 2009 Jul;36(7):1559-60. doi: 10.3899/jrheum.090091. PubMed PMID: 19567642.
20. Ayeva-Derman M, Perrotin F, Lefrancq T, Roy F, Lansac J, Body G. Idiopathic granulomatous mastitis. Review of the literature illustrated by 4 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1999 Dec;28(8):800-7.
21. Van Ongeval C, Schraepen T, Van Steen A, Baert AL, Moerman P. Idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol.* 1997;7(7):1010-2. PubMed PMID: 9265664.
22. Erhan Y, Veral A, Kara E, Ozdemir N, Kapkac M, Ozdedeli E, Yilmaz R, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000 Feb;9(1):52-6.
23. Sante CFJ, Navarrete FG, Decamps SAM. Mastitis granulomatosa idiopática. *Biomedica* 2007 pags 65-68

24. Perez JA, Carpo D, Gac P Mastitis granulomatosa idiopática. Rev Chilena de cirugía Col 54 (4) Ag 2002 392 – 395
25. . Al-Khaffaf B¹, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. J Am Coll Surg. 2008 Feb;206(2):269-73.
26. Shigeru I, Tomoki K, Tetsuro K, Takahiro H, Kiyoshi M: Idiopathic granulomatous mastitis: Case report and review of the literature. Jpn J Clin Oncol 1997; 27: 274-7.
27. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, El Khoury M, David J, Labelle M, Patocskai E, Trop I. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. Eur J Radiol. 2013 Apr;82(4):e165-75.
28. Pereira FN Maggil AU, Macias ES, Karsif K. idiopathic granulomatous lobular mastitis. Int J dermatol 2012 Feb 51(2) 142-51 es la 7
29. Baslaim MM¹, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. World J Surg. 2007 Aug;31(8):1677-81.
30. Kiyak G, Dumlu EG, Killin I TockaCM, Akababa S, Burel A, Oz K, Andes AB Management of idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment. BMC Surg 2014 Sep(4) 14-66.
31. Jorgensen M, Nielsen D: Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. Am J Med 1992; 93: 97-101.
32. . Adair F. Plasma Celss mastitis-a lesion simulating mammary carcinoma, a clinical and pathological study with a report of ten cases. Archives of surgery vol 26 (5) 1933: 735 - 749
33. Preeti G. Lewin J Azavedo E Lin E, Birdwell R, Wang S Magnetic resonance mammografphy jan 2015 e medicine radiology
34. Ortiz IMC García NF, Sies SP Ponte RR Sanchez CJ Bameda ER. El informe radiologico en mastografía según el Sistema BIRADS Anales de radiología, biuomedica Vol 4 573-576
35. American College of radiology. Breast imaging reporting and data system. Asociation American College of Radiology, 1993

36. Kam JK, Naidu P, Rose AK, Mann GB. Five-year analysis of magnetic resonance imaging as a screening tool in women at hereditary risk of breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. Aug 2013;57(4):400-6.
37. Cott Chubiz JE, Lee JM, Gilmore ME, Kong CY, Lowry KP, Halpern EF, et al. Cost-effectiveness of alternating magnetic resonance imaging and digital mammography screening in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Cancer*. Mar 15 2013;119(6):1266-76.
38. Katz U, Molad Y, Ablin J, Ben-David D, Paran D, Gutman M, Langevitz P. Chronic idiopathic granulomatous mastitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1108:603-8. PubMed PMID: 17894025.
39. Sheyban F Sarughad M Noder H Gharib M. Treatment and clinical characteristics of idiopathic granulomatous mastitis.. *Obstet Gynecol* 2015 Ap 125(4) 801-4
J Clin Pathol. 2011 May;64(5):405-11.
40. Lacambra M1, Thai TA, Lam CC, Yu AM, Pham HT, Tran PV, Law BK, Van Nguyen T, Pham DX, Tse GM. Granulomatous mastitis: the histological differentials
41. Saleh M, Salehi H, Moafi, Talebaan R, Tabtabael SA, Salehi M, Salehi MNR Comparison of the effect of surgical and medical therapy for the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. *J Les Med. Sci*. March (19) 2014 Suppl S5-8
42. Ferron S, Asad-Syed M, Boisserie-Lacroix M, Palussière J, Hurtevent G. Imaging benign inflammatory syndromes. *Diagn Interv Imaging*. 2012 Feb;93(2):85-94. doi: 10.1016/j.diii.2011.12.002. Epub 2012 Jan 21. PubMed PMID: 22305592.
43. Gangopadhyay M, De A, Chakrabarti I, Ray S, Giri A, Das R. Idiopathic granulomatous mastitis-utility of fine needle aspiration cytology (FNAC) in preventing unnecessary surgery. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2010 Sep 1;11(3):127-30.
44. Kamal E BahnH Yaghan R, Matalka. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast journal* Vol 10 (4) 318-322 July 2004
45. Elsiddig KE1, Khalil EA, Elhag IA, Elsafi ME, Suleiman GM, Elkhidir IM, Hussein AM, El-Hassan AM. Granulomatous mammary disease: ten years' experience with fine needle aspiration cytology. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Apr;7(4):365-9.

46. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*.2010;135(11):507–511
47. Ministerio de Salud. Resolución 8430/1993 Colombia.

13. Anexos

13.1 Selección de artículos escogidos finalmente para la revisión sistemática

(n=68)

La columna autor tiene un número que se corresponde con las referencias mostradas en 7.2).

Autor	Tipo de estudio	número de sujetos
2	serie de casos	4
3	serie de casos	4
4	serie de casos	11
5	serie de casos	25
6	serie de casos	20
7	serie de casos	18
10	reporte de caso único	1
11	serie de casos	3
12	serie de casos	2
13	serie de casos	24
14	serie de casos	20
15	serie de casos	8
20	reporte de caso único	1
22	serie de casos	20
23	reporte de caso único	1
24	serie de casos	8
25	reporte de caso único	1
26	reporte de caso único	1
32	serie de casos	36
34	reporte de caso único	1

35	serie de casos	18
38	serie de casos	8
39	reporte de caso único	1
40	serie de casos	10
42	serie de casos	19
43	serie de casos	16
47	serie de casos	14
48	reporte de caso único	1
49	reporte de caso único	1
52	serie de casos	3
53	reporte de caso único	1
55	serie de casos	7
56	serie de casos	15
58	serie de casos	9
59	serie de casos	11
61	reporte de caso único	1
62	serie de casos	2
63	reporte de caso único	1
64	reporte de caso único	1
65	serie de casos	2
66	serie de casos	15
67	serie de casos	41
71	serie de casos	23

75	reporte de caso único	1
76	reporte de caso único	1
77	serie de casos	43
78	serie de casos	46
79	serie de casos	8
80	serie de casos	14
81	serie de casos	9
82	estudio de cohortes y caso-control anidado	49
84	serie de casos	2
85	serie de casos	3
87	reporte de caso único	1
88	reporte de caso único	1
93	reporte de caso único	1
95	serie de casos	8
96	reporte de caso único	1
98	reporte de caso único	1
99	serie de casos	2
103	reporte de caso único	1
104	serie de casos	2

105	reporte de caso único	1
107	reporte de caso único	1
108	reporte de caso único	1
111	serie de casos	2
112	reporte de caso único	1
113	serie de casos	12

13.2 Referencias bibliográficas preseleccionadas en el proceso de búsqueda

Basadas en 114 artículos elegibles luego de eliminar duplicados, falta de pertinencia en título y resumen.

1 Lin M, Liu J, Guo F, Wei L, Zhu S. Granulomatous mastitis: presentation,treatment,and outcome. Am Surg. 2014 Mar;80(3):E82-3. PubMed PMID: 24666851.

2 Akbulut S, Arikanoglu Z, Senol A, Sogutcu N, Basbug M, Yeniaras E, Yagmur Y. Is ethotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis? Arch Gynecol Obstet. 2011 Nov;284(5):1189-95.

3 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 Nov-Dec;17(6):661-8.

4 Al Nazer MA. Idiopathic granulomatous lobular mastitis. A forgotten clinical diagnosis. Saudi Med J. 2003 Dec;24(12):1377-80. PubMed PMID: 14710288.

5 Aldaqal SM. Idiopathic granulomatous mastitis. Clinical presentation,radiological features and treatment. Saudi Med J. 2004 Dec;25(12):1884-7. PubMed PMID: 15711659.

- 6 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 May;13(2):241-7.
- 7 Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. J Am Coll Surg. 2008 Feb;206(2):269-73. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.041. Epub 2007 Oct 29. PubMed PMID: 18222379.
- 8 Al-Khawari HA, Al-Manfouhi HA, Madda JP, Kovacs A, Sheikh M, Roberts O. Radiologic features of granulomatous mastitis. Breast J. 2011 Nov-Dec;17(6):645-50.
- 9 Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, Ciftci IH. Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease? ScientificWorldJournal. 2013 Sep 4;2013:148727.
- 10 Altintoprak F. Topical steroids to treat granulomatous mastitis: a case report. Korean J Intern Med. 2011 Sep;26(3):356-9.
- 11 Ayeva-Derman M, Perrotin F, Lefrancq T, Roy F, Lansac J, Body G. [Idiopathic granulomatous mastitis. Review of the literature illustrated by 4 cases]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1999 Dec;28(8):800-7.
- 12 Bakaris S, Yuksel M, Ciragil P, Guven MA, Ezberci F, Bulbuloglu E. Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis. Can J Surg. 2006 Dec;49(6):427-30.
- 13 Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. Breast J. 2004 Jul-Aug;10(4):318-22. PubMed PMID: 15239790.
- 14 Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. World J Surg. 2007 Aug;31(8):1677-81. PubMed PMID: 17541683.
- 15 Belaabidia B, Essadki O, el Mansouri A, Squalli S. [Idiopathic granulomatous mastitis: apropos of 8 cases and review of the literature]. Gynecol Obstet Fertil. 2002 May;30(5):383-9. Review. French. PubMed PMID: 12087933.
- 16 Bellavia M, Damiano G, Palumbo VD, Spinelli G, Tomasello G, Marrazzo A, Ficarella S, Bruno A, Sammartano A, Fiorentini T, Scio A, Maione C, Lo Monte AI.

Granulomatous Mastitis during Chronic Antidepressant Therapy: Is It Possible a Conservative Therapeutic Approach? *J Breast Cancer*. 2012 Sep;15(3):371-2."

17 Bes C, Soy M, Vardi S, Sengul N, Yilmaz F. Erythema nodosum associated with granulomatous mastitis: report of two cases. *Rheumatol Int*. 2010 Sep;30(11):1523-5. doi: 10.1007/s00296-009-1109-y. Epub 2009 Aug 23. PubMed PMID: 19701754.

18 Binelli C, Lorimier G, Bertrand G, Parvery F, Bertrand AF, Verrielle V. [Granulomatous mastitis and corynebacteria infection. Two case reports]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996;25(1):27-32. French. PubMed PMID:8901298.

19 Binesh F, Shiryazdi M, Bagher Owlia M, Azimi S. Idiopathic granulomatous mastitis, erythema nodosum and bilateral ankle arthritis in an Iranian woman. *BMJ Case Rep*. 2013 Jan 25;2013. pii: bcr2012007636. doi: 10.1136/bcr-2012-007636.

20 Boarki K, Labib M. Imaging findings in Idiopathic lobular granulomatous mastitis, case report and review of literature. *Gulf J Oncolog*. 2010 Jan;(7):46-52. Review. PubMed PMID: 20164009.

21 Bogomolov DV, Dolzhanskiï OV. [Chronic granulomatous mastitis in the practice of pathologists]. *Arkh Patol*. 2005 Jul-Aug;67(4):25-9. Russian. PubMed PMID:16209294.

22 Boufettal H, Essodegui F, Noun M, Hermas S, Samouh N. Idiopathic granulomatous mastitis: a report of twenty cases. *Diagn Interv Imaging*. 2012 Jul;93(7-8):586-96. doi: 10.1016/j.diii.2012.04.028. Epub 2012 Jun 5. PubMed PMID: 22677299.

23 Boufettal H, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N, Benayad S, Azzouzi S, Zamiati S. [Idiopathic granulomatous mastitis with favorable outcome with medical treatment]. *Rev Med Interne*. 2011 Feb;32(2):e26-8.

24 Cabrera G, Medina R. [Idiopathic granulomatous mastitis: a benign lesion with malignant clinical-radiological characteristics]. *Radiologia*. 2013 Jan-Feb;55(1):90-2.

25 Calero-Paniagua I, Coca-González CP, Amao-Ruiz EJ, Nieto-Rodríguez JA. [Idiopathic granulomatous lobular mastitis: A case report]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 4;142(5):229-30.

26 Canalejo-Castrillero E, Del Moral-García R, Moreno-Torres A. [Idiopathic granulomatous mastitis. A condition with difficult diagnosis and treatment]. *Rev Clin Esp*. 2014 May;214(4):e41-3.

- 27 Casteren CV, Jacquemyn Y, Himpe E, Verslegers I. Idiopathic granulomatous mastitis. *BMJ Case Rep.* 2012 Nov 27;2012. pii: bcr2012006187. doi: 10.1136/bcr-2012-006187. PubMed PMID: 23188836.
- 28 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Idiopathic granulomatous mastitis in Hispanic women - Indiana, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Dec 4;58(47):1317-21. PubMed PMID: 19959984.
- 29 Cheng J, Du YT, Ding HY. [Granulomatous lobular mastitis: a clinicopathologic study of 68 cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2010 Oct;39(10):678-80. Chinese. PubMed PMID: 21176534.
- 30 De Sanctis DP, Maglietta R, Amalfitano G, Loffredo D, Betta PG. Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case clinically and mammographically simulating breast carcinoma. *Pathologica.* 1994 Apr;86(2):222-3.
- 31 Donn W, Rebbeck P, Wilson C, Gilks CB. Idiopathic granulomatous mastitis. A report of three cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1994 Aug;118(8):822-5. Review. PubMed PMID: 8060233.
- 32 Dursun M, Yilmaz S, Yahyayev A, Salmaslioglu A, Yavuz E, Igci A, Acunas G, Tunacı M. Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: outcome of 12 years of experience. *Radiol Med.* 2012 Jun;117(4):529-38.
- 33 Elsiddig KE, Khalil EA, Elhag IA, Elsafi ME, Suleiman GM, Elkhidir IM, Hussein AM, El-Hassan AM. Granulomatous mammary disease: ten years' experience with fine needle aspiration cytology. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 Apr;7(4):365-9.
- 34 Ergin AB, Cristofanilli M, Daw H, Tahan G, Gong Y. Recurrent granulomatous mastitis mimicking inflammatory breast cancer. *BMJ Case Rep.* 2011 Jan 25;2011.pii: bcr0720103156. doi: 10.1136/bcr.07.2010.3156.
- 35 Erhan Y, Veral A, Kara E, Ozdemir N, Kapkac M, Ozdedeli E, Yilmaz R, Koyuncu A, Erhan Y, Ozbal O. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000 Feb;9(1):52-6.
- 36 Erosgen F, Ersoy YE, Akaydin M, Memmi N, Celik AS, Celebi F, Guzey D, Kaplan R. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Sep;123(2):447-52.

- 37 Ferron S, Asad-Syed M, Boisserie-Lacroix M, Palussière J, Hurtevent G. Imaging benign inflammatory syndromes. *Diagn Interv Imaging*. 2012 Feb;93(2):85-94. doi: 10.1016/j.diii.2011.12.002. Epub 2012 Jan 21. PubMed PMID: 22305592.
- 38 Gangopadhyay M, De A, Chakrabarti I, Ray S, Giri A, Das R. Idiopathic granulomatous mastitis-utility of fine needle aspiration cytology (FNAC) in preventing unnecessary surgery. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2010 Sep 1;11(3):127-30.
- 39 Garcia-Rodriguez JA, Pattullo A. Idiopathic granulomatous mastitis: a mimicking disease in a pregnant woman: a case report. *BMC Res Notes*. 2013 Mar 14;6:95. doi: 10.1186/1756-0500-6-95.
- 40 Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, El Khoury M, David J, Labelle M, Patocskai E, Trop I. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):e165-75.
- 41 Green I, Dorfman RF, Rosai J. Breast involvement by extranodal Rosai-Dorfman disease: report of seven cases. *Am J Surg Pathol*. 1997 Jun;21(6):664-8. PubMed PMID: 9199644.
- 42 Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglamc A. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *J Breast Cancer*. 2012 Mar;15(1):119-23.
- 43 Güven HE, Pak I, Oral S. Granulomatous mastitis: surgical outcomes. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006 Jun;16(6):431-3. PubMed PMID: 16787626.
- 44 Hello M, Néel A, Graveleau J, Masseur A, Agard C, Caillon J, Hamidou M. [Idiopathic granulomatous mastitis]. *Rev Med Interne*. 2013 Jun;34(6):358-62. doi: 10.1016/j.revmed.2012.07.017. Epub 2012 Sep 13. Review. French. PubMed PMID: 22981187.
- 45 Hladik M, Schoeller T, Ensaf F, Wechselberger G. Idiopathic granulomatous mastitis: successful treatment by mastectomy and immediate breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Dec;64(12):1604-7.
- 46 Hmissa S, Sahraoui W, Missaoui N, Stita W, Mokni M, Yacoubi MT, Khairi H, Korbi S. [Lobular idiopathic granulomatous mastitis. About 10 cases]. *Tunis Med*. 2006 Jun;84(6):353-7. French. PubMed PMID: 17042208.

- 47 Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G, Hugol D, Gompel A. Management of granulomatous mastitis: a series of 14 patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Nov;28(11):921-4. doi: 10.3109/09513590.2012.683075. Epub 2012 Jun 25. PubMed PMID: 22731702.
- 48 Hwang MJ, Rogers A, Vidya R. Idiopathic granulomatous mastitis: rare but important. *BMJ Case Rep.* 2010 Sep 13;2010. pii: bcr1020092334. doi: 10.1136/bcr.10.2009.2334. PubMed PMID: 22778243; PubMed Central PMCID: PMC3027960.
- 49 Imoto S, Kitaya T, Kodama T, Hasebe T, Mukai K. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol.* 1997 Aug;27(4):274-7. Review. PubMed PMID: 9379518.
- 50 Jayia P, Oberg E, Tuffaha H, Leff DR, Al-Mufti R, Hadjiminias D. Should we manage all cases of granulomatous mastitis conservatively? A 14 year experience. *Breast J.* 2013 Mar-Apr;19(2):215-6. doi: 10.1111/tbj.12087. PubMed PMID: 23458219.
- 51 Kara E, Ozer C, Apaydin FD. [Abscess formation indicating idiopathic granulomatous mastitis]. *Tani Girisim Radyol.* 2003 Mar;9(1):116-7. Turkish. PubMed PMID: 14661312.
- 52 Katz U, Molad Y, Ablin J, Ben-David D, Paran D, Gutman M, Langevitz P. Chronic idiopathic granulomatous mastitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1108:603-8. PubMed PMID: 17894025.
- 53 Kaur AC, Dal H, Müezzinoğlu B, Paksoy N. Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case diagnosed with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 1999 May-Jun;43(3):481-4. PubMed PMID: 10349385.
- 54 Kaviani A, Noveiry BB, Jamei K, Rabbani A. How to manage idiopathic granulomatous mastitis: suggestion of an algorithm. *Breast J.* 2014 Jan-Feb;20(1):110-2. doi: 10.1111/tbj.12216. Epub 2013 Nov 22. PubMed PMID: 24261902.
- 55 Kocaoglu M, Somuncu I, Ors F, Bulakbasi N, Tayfun C, Ilkbahar S. Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis. A review with emphasis on magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 Sep-Oct;28(5):635-41.
- 56 Konan A, Kalyoncu U, Dogan I, Kiliç YA, Karakoç D, Akdogan A, Kiraz S, Kaynaro Lu V, Onat D. Combined long-term steroid and immunosuppressive treatment regimen in granulomatous mastitis. *Breast Care (Basel).* 2012 Aug;7(4):297-301.

- 57 Lacambra M, Thai TA, Lam CC, Yu AM, Pham HT, Tran PV, Law BK, Van Nguyen T, Pham DX, Tse GM. Granulomatous mastitis: the histological differentials. *J Clin Pathol*. 2011 May;64(5):405-11.
- 58 Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J*. 2005 Nov-Dec;11(6):454-6. PubMed PMID: 16297091.
- 59 Lee JH, Oh KK, Kim EK, Kwack KS, Jung WH, Lee HK. Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer. *Yonsei Med J*. 2006 Feb 28;47(1):78-84.
- 60 Letourneux C, Diemunsch P, Korganow AS, Akladios CY, Bellocq JP, Mathelin C. First report of granulomatous mastitis associated with Sjögren's syndrome. *World J Surg Oncol*. 2013 Oct 10;11:268.
- 61 Limaiem F, Khadhar A, Hassan F, Bouraoui S, Lahmar A, Mzabi S. Coexistence of lobular granulomatous mastitis and ductal carcinoma: a fortuitous association? *Pathologica*. 2013 Dec;105(6):357-60. PubMed PMID: 24734318.
- 62 Limaiem F, Korbi S, Tlili T, Haddad I, Lahmar A, Bouraoui S, Gara F, Mzabi S. Idiopathic granulomatous mastitis mimicking breast cancer: report of two cases. *Pathologica*. 2012 Jun;104(3):105-8. PubMed PMID: 22931042.
- 63 Lin CH, Hsu CW, Tsao TY, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. *Diagn Pathol*. 2012 Jan 5;7:2.
- 64 Maffini F, Baldini F, Bassi F, Luini A, Viale G. Systemic therapy as a first choice treatment for idiopathic granulomatous mastitis. *J Cutan Pathol*. 2009 Jun;36(6):689-91.
- 65 Marriott DA, Russell J, Grebosky J, Wallace AM, Joste N, Royce ME. Idiopathic granulomatous lobular mastitis masquerading as a breast abscess and breast carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2007 Oct;30(5):564-5. PubMed PMID: 17921721.
- 66 Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation. *Clin Radiol*. 2002 Nov;57(11):1001-6. PubMed PMID: 12409111.
- 67 Mohammed S, Statz A, Lacross JS, Lassinger BK, Contreras A, Gutierrez C, Bonefas E, Liscum KR, Silberfein EJ. Granulomatous mastitis: a 10 year experience from a large inner city county hospital. *J Surg Res*. 2013 Sep;184(1):299-303.

- 68 Nakamura T, Yoshioka K, Miyashita T, Ikeda K, Ogawa Y, Inoue T, Yamagami K. Granulomatous mastitis complicated by arthralgia and erythema nodosum successfully treated with prednisolone and methotrexate. *Intern Med.*2012;51(20):2957-60.
- 69 Naraynsingh V, Hariharan S, Dan D, Harnarayan P, Teelucksingh S. Conservative management for idiopathic granulomatous mastitis mimicking carcinoma: case reports and literature review. *Breast Dis.* 2010;31(1):57-60.
- 70 Nath SR, Mathew AP, Mohan A, Anila KR. *Rhodococcus equi* granulomatous mastitis in an immunocompetent patient. *J Med Microbiol.* 2013 Aug;62(Pt 8):1253-5. doi:10.1099/jmm.0.054346-0. Epub 2013 May 22. PubMed PMID: 23699061.
- 71 "Néel A, Hello M, Cottureau A, Graveleau J, De Faucal P, Costedoat-Chalumeau N, Rondeau-Lutz M, Lavigne C, Chiche L, Hachulla E, Seiberras S, Cabane J, Tournemaine N, Hamidou M. Long-term outcome in idiopathic granulomatous mastitis:a western multicentre study. *QJM.* 2013 May;106(5):433-41."
- 72 Nemenqani D, Yaqoob N, Hafiz M. Fine needle aspiration cytology of granulomatous mastitis with special emphasis on microbiologic correlation. *Acta Cytol.* 2009 Nov-Dec;53(6):667-71. PubMed PMID: 20014556.
- 73 Nemenqani D, Yaqoob N. Fine needle aspiration cytology of inflammatory breast lesions. *J Pak Med Assoc.* 2009 Mar;59(3):167-70. PubMed PMID: 19288945.
- 74 Nová M, Ryska A. [What is your diagnosis? Idiopathic granulomatous mastitis (IGM), syn. idiopathic granulomatous lobulitis, mastitis lobularis granulomatosis]. *Cesk Patol.* 2009 Apr;45(2):49, 53. Czech. PubMed PMID: 19534394.
- 75 Nzegwu MA, Agu KA, Amaraegbulam PI. Idiopathic granulomatous mastitis lesion mimicking inflammatory breast cancer. *CMAJ.* 2007 Jun 19;176(13):1822. PubMed PMID: 17576978; PubMed Central PMCID: PMC1891119.
- 76 Olsen ML, Dilaveri CA. Idiopathic granulomatous mastitis: a case report of breast abscess. *BMJ Case Rep.* 2011 Aug 4;2011. pii: bcr0520114271. doi: 10.1136/bcr.05.2011.4271. PubMed PMID: 22687677.
- 77 Omranipour R, Mohammadi SF, Samimi P. Idiopathic granulomatous lobular mastitis - report of 43 cases from iran; introducing a preliminary clinical practice guideline. *Breast Care (Basel).* 2013 Dec;8(6):439-43.

- 78 Oran EŞ, Gürdal SÖ, Yankol Y, Öznur M, Calay Z, Tunacı M, Soybir GR. Management of idiopathic granulomatous mastitis diagnosed by core biopsy: a retrospective multicenter study. *Breast J.* 2013 Jul-Aug;19(4):411-8.
- 79 Ozel L, Unal A, Unal E, Kara M, Erdoğan E, Krand O, Güneş P, Karagül H, Demiral S, Titiz MI. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Today.* 2012 Aug;42(8):729-33.
- 80 Ozturk E, Akin M, Can MF, Ozerhan I, Kurt B, Yagci G, Tufan T. Idiopathic granulomatous mastitis. *Saudi Med J.* 2009 Jan;30(1):45-9. PubMed PMID: 19139772.
- 81 Ozturk M, Mavili E, Kahriman G, Akcan AC, Ozturk F. Granulomatous mastitis: radiological findings. *Acta Radiol.* 2007 Mar;48(2):150-5. PubMed PMID: 17354134.
- 82 Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L, Millar A, Marcus EE, Ganschow PS. Idiopathic granulomatous mastitis--a prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy. *Breast J.* 2014 May-Jun;20(3):258-66.
- 83 Pandhi D, Verma P, Sharma S, Dhawan AK. Borderline-lepromatous leprosy manifesting as granulomatous mastitis. *Lepr Rev.* 2012 Jun;83(2):202-4. PubMed PMID: 22997696.
- 84 Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W Jr, Rodriguez M. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. *J Gen Intern Med.* 2010 Mar;25(3):270-3.
- 85 Peña-Santos G, Ruiz-Moreno JL. [Idiopathic granulomatous mastitis treated with steroids and methotrexate]. *Ginecol Obstet Mex.* 2011 Jun;79(6):373-6. Spanish. PubMed PMID: 21966829.
- 86 Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, Karsif K. Idiopathic granulomatous lobular mastitis. *Int J Dermatol.* 2012 Feb;51(2):142-51. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05168.x. Review. PubMed PMID: 22250621.
- 87 Pistolese CA, Di Trapano R, Girardi V, Costanzo E, Di Poce I, Simonetti G. An unusual case of bilateral granulomatous mastitis. *Case Rep Radiol.* 2013;2013:694-697.
- 88 Poniecka AW, Krasuski P, Gal E, Lubin J, Howard L, Poppiti RJ. Granulomatous inflammation of the breast in a pregnant woman: report of a case with fine needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol.* 2001 Sep-Oct;45(5):797-801.

- 89 Poovamma CU, Pais VA, Dolas SC, Prema M, Khandelwal R, Nisheena R. Idiopathic granulomatous mastitis: A rare entity with a variable presentation. *Breast Dis.* 2013 Nov 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24225266.
- 90 Pouchot J, Damade R, Barge J, Gaudin H, Vinceneux P. Idiopathic granulomatous mastitis and extramammary manifestations. *Arch Pathol Lab Med.* 1995 Aug;119(8):680. PubMed PMID: 7646321.
- 91 Reddy KM, Meyer CE, Nakdjevani A, Shrotria S. Idiopathic granulomatous mastitis in the male breast. *Breast J.* 2005 Jan-Feb;11(1):73. PubMed PMID:15647084.
- 92 Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli. *Am J Clin Pathol.* 2011 Sep;136(3):424-7. doi: 10.1309/AJCP1W9JBRYOQSNZ.
- 93 Ruiter AM, Vegting IL, Nanayakkara PW. Idiopathic granulomatous mastitis: a great imitator? *BMJ Case Rep.* 2010 Nov 18;2010. pii: bcr0320102844. doi:10.1136/bcr.03.2010.2844. PubMed PMID: 22798482;
- 94 Ruiz-Moreno JL, Peña-Santos G. [Bilateral tuberculous mastitis nulliparous patient, initially treated as idiopathic granulomatous mastitis]. *Ginecol Obstet Mex.* 2012 Mar;80(3):228-31. Spanish. PubMed PMID: 22812180.
- 95 Sakurai K, Fujisaki S, Enomoto K, Amano S, Sugitani M. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surg Today.* 2011 Mar;41(3):333-7.
- 96 Sakurai T, Oura S, Tanino H, Yoshimasu T, Kokawa Y, Kinoshita T, Okamura Y. A case of granulomatous mastitis mimicking breast carcinoma. *Breast Cancer.* 2002;9(3):265-8. PubMed PMID: 12185341.
- 97 Salesi M, Karimifar M, Salimi F, Mahzouni P. A case of granulomatous mastitis with erythema nodosum and arthritis. *Rheumatol Int.* 2011 Aug;31(8):1093-5. doi: 10.1007/s00296-009-1273-0. Epub 2009 Dec 11. PubMed PMID: 20012050.
- 98 Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Aug;97(2):260-2. Review. PubMed PMID: 11451563.

- 99 Schmajuk G, Genovese MC. First report of idiopathic granulomatous mastitis treated with methotrexate monotherapy. *J Rheumatol.* 2009 Jul;36(7):1559-60. doi: 10.3899/jrheum.090091. PubMed PMID: 19567642.
- 100 "Sellitto A, Santoriello A, De Fanis U, Benevento R, Perna G, Rossiello R, Maio MD, Giunta R, Canonico S, Lucivero G, Romano C. Granulomatous lobular mastitis: another manifestation of systemic lupus erythematosus? *Breast J.* 2013 May-Jun;19(3):331-2. "
- 101 Shaaban H, Choo HF, Slim J. Idiopathic Granulomatous Mastitis as a Complication of Interferon-alpha Therapy. *N Am J Med Sci.* 2012 Sep;4(9):424-6.
- 102 Stary CM, Lee YS, Balfour J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with corynebacterium sp. *Infection. Hawaii Med J.* 2011 May;70(5):99-101. PubMed PMID: 21857740; PubMed Central PMCID: PMC3095262.
- 103 Su FH, Liu SC, Suen JH, Chen DS, Sister Mary Ann Lou. Idiopathic granulomatous mastitis: a case successfully treated with a minimum dose of a steroid. *Chang Gung Med J.* 2005 Jun;28(6):431-5. PubMed PMID: 16124160.
- 104 Taghizadeh R, Shelley OP, Chew BK, Weiler-Mithoff EM. Idiopathic granulomatous mastitis: surgery, treatment, and reconstruction. *Breast J.* 2007 Sep-Oct;13(5):509-13. PubMed PMID: 17760675.
- 105 Takano J, Prialé P. [Idiopathic chronic granulomatous mastitis: a case report]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2010 Oct-Dec;27(4):635-7. Spanish. PubMed PMID: 21308207.
- 106 Tse GM, Poon CS, Ramachandram K, Ma TK, Pang LM, Law BK, Chu WC, Tang AP, Cheung HS. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. *Pathology.* 2004 Jun;36(3):254-7. Review. PubMed PMID: 15203730.
- 107 Tuli R, O'Hara BJ, Hines J, Rosenberg AL. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol.* 2007 Jul 27;4:21.
- 108 Van Ongeval C, Schraepen T, Van Steen A, Baert AL, Moerman P. Idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol.* 1997;7(7):1010-2. PubMed PMID: 9265664.

- 109 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 Mar-Apr;106(2):222-4.
- 110 Vinayagam R, Cox J, Webb L. Granulomatous Mastitis: A Spectrum of Disease. *Breast Care (Basel).* 2009;4(4):251-254. Epub 2009 Aug 3. PubMed PMID: 20877663;PubMed Central PMCID: PMC2941654.
- 111 Wilson JP, Massoll N, Marshall J, Foss RM, Copeland EM, Grobmyer SR. Idiopathic granulomatous mastitis: in search of a therapeutic paradigm. *Am Surg.* 2007 Aug;73(8):798-802. PubMed PMID: 17879688.
- 112 Yaghan RJ. The magnetic resonance image findings of idiopathic granulomatous mastitis. *Saudi Med J.* 2004 Nov;25(11):1715-9. PubMed PMID: 15573210.
- 113 Yilmaz E, Lebe B, Usal C, Balci P. Mammographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol.*2001;11(11):2236-40. PubMed PMID: 11702165.
- 114 Zaragoza Zaragoza C, Hostalet Robles F, Kosny P, Morcillo Rodenas MÁ. [Idiopathic granulomatous mastitis: a condition with no definitive treatment]. *Cir Esp.* 2013 Nov;91(9):615-6.