

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mastitis granulomatosa

Granulomatous mastitis / Mastite granulomatosa

Óscar Alejandro Bonilla Sepúlveda^{1,2}, Daniel Eduardo Calvo Herrera²

Fecha de recibido:

17 de febrero de 2020

Fecha de aprobación:

24 de marzo de 2020

RESUMEN

La mastitis granulomatosa es una enfermedad rara, de etiología desconocida y de diagnóstico de exclusión luego de descartar otras causas de mastitis, como las asociadas a infecciones bacterianas y a gérmenes atípicos como hongos y tuberculosis. La incidencia ha sido difícil de determinar, pero varía del 0.3% al 1.8%. Más frecuente en mujeres en edad reproductiva, la presentación clínica más común de este tipo de mastitis es una masa mamaria de consistencia dura, unilateral, asociada a dolor, eritema, calor e hinchazón, sin fiebre. Tiende a formar abscesos únicos o múltiples con fistulización, lo que hace que se confunda con carcinoma inflamatorio o localmente avanzado. Además, tiende a ser recurrente. El diagnóstico solo puede confirmarse por histopatología, en la que se evidencian granulomas no caseificantes concentrados en lobulillos mamarios, con infiltrado linfocitario crónico, necrosis y, con frecuencia, ectasia ductal. El tratamiento es controvertido, con opciones que van desde la observación, antibioterapia, terapia con corticosteroides, medicamentos inmunosupresores como el metotrexato, a la cirugía con escisión local amplia.

Palabras clave: mastitis granulomatosa; mama; mastitis; diagnóstico diferencial

ABSTRACT

Granulomatous mastitis is a rare disease of unknown etiology, and the diagnosis is of exclusion after ruling out other causes of mastitis such as those associated with bacterial infectious diseases and by atypical germs such as fungi and tuberculosis. The incidence has been difficult to determine but varies from 0.3 to 1.8%. More common in women of reproductive age, the most common clinical presentation is a breast mass of hard, unilateral consistency, associated with pain, erythema, heat, swelling, and without fever. It tends to form single or multiple abscesses with fistulization, which makes it possible to be confused with an inflammatory or locally advanced carcinoma. Also with tendency to recurrence. The diagnosis can only be confirmed by histopathology, it is characterized by non-caseifying granulomas concentrated in breast lobules with chronic lymphocyte infiltrate, necrosis and often ductal ectasia. The treatment is controversial, with options ranging from observation, antibiotic therapy, corticosteroid therapy, immunosuppressive medications such as methotrexate, to surgery such as wide local excision.

Keywords: granulomatous mastitis, breast, mastitis; diagnosis, differential

RESUMO

A mastite granulomatosa é uma doença rara, de etiologia desconhecida e de diagnóstico de exclusão logo de descartar outras causas de mastite, como as associadas a infecções bacterianas e a germens atípicos como fungos e tuberculose. A incidência há sido difícil de determinar, mas varia de 0.3% a 1.8%. Mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, a apresentação clínica mais comum deste tipo de mastite é uma massa mamária de consistência dura, unilateral, associada a dor, eritema, calor e inchaço, sem febre. Tende a formar abscessos únicos ou múltiplos com fistulização, o que faz confundir com carcinoma inflamatório ou localmente avançado. Além disso, tende a ser recorrente.

Forma de citar este artículo:

Bonilla OA, Calvo DE.
Mastitis granulomatosa.
Med UPB. 2020;39(2):41-48.
DOI:10.18566/medupb.v39n2.a07

- 1 Grupo de Investigación en Cáncer IDC. Medellín, Colombia.
- 2 UniRemington. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia:

Óscar Alejandro Bonilla Sepúlveda. Correo electrónico: oalejbonilla@yahoo.es

O diagnóstico só se pode confirmar por histopatología, na qual se evidenciam granulomas não caseificantes concentrados em lóbulos mamários, com infiltrado linfocitário crônico, necrose e, com frequência, ectasia ductal. O tratamento é controverso, com opções que vão desde a observação, antibióticoterapia, terapia com corticosteroides, medicamentos imunossupresores como o metotrexato, à cirurgia com incisão local ampla.

Palavras chave: mastite granulomatosa; mama; mastite; diagnóstico diferencial

INTRODUCCIÓN

La mastitis granulomatosa (MG), también conocida como mastitis granulomatosa idiopática o mastitis lobular granulomatosa, es una enfermedad rara, caracterizada por inflamación benigna de la glándula mamaria, que afecta principalmente a mujeres en edad fértil¹, descrita originalmente por Kessler y Wolloch en 1972², y posteriormente, en 1977, en detalle, por Cohen³.

La causa es desconocida, se considera una condición idiopática, pero varias etiologías han sido planteadas²: hipersensibilidad a sustancias extravasadas de la lactancia, trauma mamario, infección subclínica y procesos autoinmunes². La presentación clínica simula una mastitis no puerperal, usualmente unilateral, con masa mamaria palpable, tensión mamaria, induración, eritema y formación de abscesos⁴.

El diagnóstico es un desafío clínico y hay que diferenciarla del cáncer inflamatorio de seno, que se presenta como una mastitis con masa palpable⁴. El diagnóstico definitivo de MG se basa en la biopsia y estudio histopatológico, que a menudo muestra formación de granulomas no caseificantes dentro de los lobulillos⁵.

Se requiere descartar otras causas de mastitis, como tuberculosis, sífilis, infección micótica y reacción a cuerpos extraños⁶, que pueden ser indistinguibles en la mamografía y en la ecografía⁴.

La MG es recurrente entre el 5% y el 50% de las veces⁷, lo que complica la definición de la mejor estrategia de tratamiento.

La finalidad de este artículo es hacer una revisión de la literatura disponible con respecto a la MG, teniendo en cuenta que la población latinoamericana presenta una

incidencia mayor que la reportada en otros grupos étnicos.

Epidemiología

La MG es poco común, por lo que los reportes de prevalencia no tienen mucha validez, ya que se basan en extrapolaciones de series de casos reportados, para zonas geográficas concretas. De todas formas, la incidencia estimada es de 2.4 por 100 000 mujeres, y de 0.4% en los Estados Unidos (EE.UU)^{8,9}. La mayoría de los casos en los Estados Unidos de América se registran en pacientes no blancas. Baslaim et al., reportó una prevalencia del 1.8% en mujeres con enfermedad mamaria benigna, y se ha informado de una mayor prevalencia en mujeres latinas, mediterráneas y asiáticas¹.

Esta afección tiende a ocurrir en mujeres en edad reproductiva, entre los 30 y 40 años, pero el rango de edad está entre los 11 y 83¹⁰⁻¹². La mayoría de los casos tienen antecedentes de embarazo y lactancia en los últimos dos años¹³.

Presentación clínica

La presentación clínica más común es una masa de consistencia dura, en general, unilateral. La afectación bilateral es rara¹³⁻¹⁵. Puede aquejar cualquier cuadrante, con más tendencia en la región subareolar, o puede ser difusa en todo el seno¹⁶⁻¹⁹. Se asocia a dolor, eritema, calor, hinchazón o linfadenopatía axilar, hasta en el 20.6% de los casos (Figura 1)^{1,6,20,21}.

Los síntomas sistémicos, como la fiebre, no suelen presentarse¹¹. La lesión tiende a la cronicidad y puede ser agresiva localmente, evolucionando hacia uno o múltiples abscesos crónicos, con engrosamiento, pigmentación cutánea y fistulización única o múltiple a la piel. La fijación a esta última

Figura 1. Mastitis granulomatosa (foto propiedad del autor).



lleva a retracción del pezón, lo que lo hace susceptible de confusión con un carcinoma inflamatorio o localmente avanzado^{22,23}. La otra característica importante es la recurrencia, hasta en el 50% de los casos^{13,15,21}.

Diagnóstico diferencial

Los hallazgos clínicos son inespecíficos y no permiten hacer el diagnóstico, que en general, es de exclusión, y solo se realiza después de descartar el carcinoma de mama²⁴. Se debe descartar malignidad en primera estancia, por lo que se recomienda biopsia cortante de toda masa sospechosa en exámenes de imagen mamaria²⁵.

Otras causas infecciosas de inflamación granulomatosa son la tuberculosis y la histoplasmosis. La mastitis tuberculosa se presenta como una masa con formación de abscesos y fistulas, y adenopatía en el 50% de los casos⁶. La mayoría de las pacientes no tienen síntomas sistémicos²⁶, y la citología de aspiración y la tuberculina pueden ser negativas, por lo que se requiere de estudios de histología que evidencien necrosis caseificante²⁷. En dichos estudios se debe realizar tinción de Xiehl Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes, o técnicas de detección molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa²⁸.

El diagnóstico diferencial con entidades no infecciosas incluye la mastitis periductal (MPD) con ectasia ductal (ED), que es otra mastitis no puerperal que afecta los conductos mamarios principales. La etiología no es clara, pero algunos estudios lo asocian con cornificación del epitelio escamoso, infecciones y tabaquismo^{29,30}, se parece mucho en los signos clínicos y examen de imagen, pero presenta más telorrea y retracción del pezón, y las masas mamarias suelen estar debajo de la areola^{29-31,31}. Las características patológicas típicas de la MPD son conducto ectásico, células espumosas y epiteliales e infiltración difusa de células plasmáticas, e incluso, granuloma de cuerpo extraño alrededor del conductos y lobulillos³¹.

Otras causas no infecciosas, autoinmunes, incluyen la granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, poliarteritis nodosa, sarcoidosis de la mama y reacción de cuerpo extraño^{12,15,32}. Estas entidades son indistinguibles desde el punto de vista clínico, radiológico y patológico de la MG³³.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida, aunque se postulan 4 mecanismos: 1) infección subclínica, 2) efecto hormonal, 3) traumático/tóxico, 4) inmunológico^{16-19,34}.

Infección subclínica

La flora bacteriana endógena normal de la mama es similar a la de la piel. Los gérmenes más frecuentes son los estreptococos coagulasa negativos, (*Propionibacterium sp.* y *Corynebacterium sp.*)³⁵. La vía de colonización es a través del conducto galactóforo²⁷.

Las corinebacterias son grampositivas y causan mastitis en otras especies, pero no son patógenas en humanos²⁷. Sin embargo, Taylor et al., detectaron *Corynebacterium* en 34 pacientes con MG³⁶, sin poder diferenciar si las bacterias causan la lesión mediante infección, o si se trata de colonización o contaminación³⁷. Según Funke et al.³⁸, estas bacterias podrían ser causantes de infección solo si se encuentra alguno de los siguientes hallazgos en el material purulento del absceso: bacilo grampositivo más polimorfonucleares o, en el cultivo, 10⁴ UFC/ml de *Corynebacterium sp.* como germen dominante³⁹.

En pacientes con MG se han detectado cuatro especies de *Corynebacterium*: *Corynebacterium kroppenstedtii* (CK), *C. amycolatum*, *C. tuberculostearicum*, *C. accolens*³⁹⁻⁴¹. CK es la especie más observada, y con mayor lipofilia^{36,37}. Taylor et al.³⁶ aisló CK en el 41.1% de 14 pacientes y lo asoció con aparición de fistulas y fiebre.

Paviour et al.³⁷ estudió 24 casos con MG, y aisló *Corynebacterium* en 12, nueve confirmados por evaluación histopatológica, con el CK como la especie más frecuente.

Efecto hormonal

La gestación y lactancia maternas, los anticonceptivos orales y la hiperprolactinemia se han asociado con MG, debido a que aumentan la secreción mamaria.

Gestación y lactancia: En el grupo estudiado por Bani-Hani et al.¹², el 16,7% de las pacientes tenía gestación activa, el 16.7% tenía antecedente de parto y lactancia en un período de seis meses, y solo el 8.3% no tenía antecedentes de embarazo. En el estudio de Baslaim et al.¹, todos los casos tenían antecedentes de gestación y lactancia maternas, dos casos tenían lactancia activa, y un caso tenía gestación activa. Del mismo modo, Gurleyik et

al.⁴² encontró que todas las pacientes tenían antecedente de lactancia, y en cuatro de ellas era reciente. Oran et al.⁴³ informó que solo tres de 46 casos eran nulíparas. Gautier et al.⁴⁴ realizó un estudio de 11 casos, donde se encontró que, en todos, había antecedentes de parto y lactancia en los últimos cinco años.

Anticonceptivos orales (ACO): La información no es consistente. Oran et al.⁴³ encontró 10 de 46 casos (21.7%) con historia del uso de ACO, y Gurleyik et al.⁴² identificó ocho de 19 casos (42.1%). En contraste, Baslaim et al.¹ informó que ninguna de las 20 pacientes tenía antecedentes de uso de ACO. Bani-Hani et al.¹² indica que solo dos de 24 casos (8.3%) tenían historia de uso de ACO.

Hiperprolactinemia: En 1984, Rowe⁴⁵ encontró un prolactinoma comórbido en un caso de MG. Otros casos posteriores no proporcionan información sobre prolactina^{46,47}. Bani-Hani et al.¹² analizó los niveles de prolactina en siete de 24 casos y se hallaron niveles elevados de prolactina en una paciente (4.1%). Erhan et al.¹⁴ analizó 18 casos MG y reportó hiperprolactinemia en dos casos.

Traumático/tóxico

Tabaquismo: No hay asociación definitiva. En el estudio de Asoglu et al.⁴⁸, 14 de 18 casos (77.8%) tenían antecedentes de tabaquismo, mientras que Baslaim et al.¹ informaron que ninguno de sus 20 casos tenía antecedentes de tabaquismo. Adicionalmente, la tasa de tabaquismo fue del 34.8%, según Oran et al.⁴³, 16.7% según Al-Khaffaf et al.³⁴, y 50% según a Ozel et al.⁴⁹.

Autoinmunidad

Es la hipótesis con mayor fuerza, ya que hay buena respuesta al tratamiento con esteroides e inmunosupresores. Se ha encontrado una asociación entre MG y enfermedades autoinmunes, como eritema nudoso o artritis. Así mismo, se ha demostrado la presencia de linfocitos T en estudios inmunohistoquímicos^{3,15,27,44,46,50,51}. Erhan et al.¹⁴ realizó una evaluación con inmunohistoquímica, y determinó que, 14 de 18 casos tenían infiltrado de células T, y este hallazgo fue interpretado como resultado fisiopatológico de una reacción autoinmune en los granulomas centrolobulillares ductales.

Zen et al.⁵² observó en un paciente con MG un infiltrado de inmunoglobulina IgG4p. Ogura et al.⁵³ reportó dos casos similares, con infiltrado plasmático de IgG4p. Enfermedades autoinmunes como el eritema nudoso, la enfermedad de Weber, y el síndrome de Sjögren también han sido relacionadas en pacientes con MG⁵⁴⁻⁵⁷; sin embargo, estos casos representan solo un pequeño porcentaje.

Las pruebas serológicas con anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoideo (RF) suelen ser negativas. En el estudio de Asoglu et al.⁴⁸ todos los 18 casos analizados fueron negativos para ANA y RF. En el estudio de Ozel et al.⁴⁹ hubo seis casos de ocho positivos para RF, y dos positivos para ANA y ADN anticatenario (anti-dsDNA).

Hallazgos histopatológicos

El diagnóstico de GM solo puede confirmarse por histopatología. Antes de 1980 se hacía la escisión quirúrgica de toda la lesión^{32,58}, pero actualmente la citología por aspiración con aguja fina (BAF) y la biopsia con aguja gruesa (BAG) son la primera línea de diagnóstico^{22,59}. Se realizan tinciones de hematoxilina-eosina y especiales como Gram para bacterias; Ziehl-Neelsen, para tuberculosis; y Sheaffer Fulton o plata metenamina, para infección micótica. La BAF puede mostrar leucocitos polimorfonucleares, células gigantes y células epitelioides. La BAG permite observar los hallazgos más característicos, que son los granulomas no caseificantes concentrados en lobulillos⁶⁰, el infiltrado de células gigantes de Langhans, polimorfos neutrófilos e histiocitos epitelioides. También, se pueden ver microabscesos, necrosis y ectasia ductal²⁹. Algunas veces los granulomas confluyen y conducen a supuración y necrosis licuefactiva, los cultivos microbianos de estas muestras son negativos, por lo que se descarta un agente infeccioso específico³³.

Paraclínicos

Hallazgos imagenológicos

Mamografía: Se utilizan las proyecciones craneocaudal (CC) y mediolateral oblicua (MLO). Los estudios de Yilmaz et al.⁶¹ y de Memis et al.²³ encontraron que la asimetría focal es el signo más frecuente (Figura 2). En el estudio de Lee et al.⁶² se visualizó engrosamiento de la piel, distorsión parenquimatosa y ganglios linfáticos axilares de apariencia benigna, con conservación del hilio graso en más de la mitad de las veces.

Ecografía: Se realiza usando transductor lineal con alta frecuencia (7-10 MHz). Se observan una o varias masas hipoecoicas o heterogéneas, con extensiones hipoecoicas que las conectan⁶³.

Larsen et al., en su estudio de 54 casos, encontró que la lesión más común es la hipoecoica irregular, con extensión tubular⁶⁴ y el segundo hallazgo más común es la lesión única mal definida. Se puede evaluar con Doppler a color para estudiar la vascularización.

También se puede dar una colección bien definida con ecos internos, que puede ser multifocal en el 28% de los casos⁶, con o sin extensión fistulosa a la piel o engrosa-

Figura 2. Mamografía de una paciente con mastitis granulomatosa (imagen propiedad del autor).



miento de la piel suprayacente. En un estudio de Kiyak et al.⁶⁵, se encontró heterogeneidad parenquimatosa, donde la masa hipocoica irregular y la formación de abscesos fueron los hallazgos más comunes. Lee et al.⁶² encontró edema intersticial en todos los casos y engrosamiento cutáneo en 91.7%.

Resonancia magnética: Los estudios de Rieber et al.⁶⁶ y de Bazelaire et al.⁶⁷, no encontraron que esta técnica proporcionara información adicional fuera de los signos de inflamación. El uso de medio de contraste dinámico tampoco demostró ser más discriminatorio.

Tratamiento

No hay consenso sobre cuál es el mejor manejo. Las opciones van desde el manejo conservador, como la observación, hasta la antibióticoterapia, la terapia con corticosteroides, los inmunosupresores — como el metotrexato (MTX)^{17,68} — o la cirugía con escisión local amplia (ELA).

Usualmente, el cuadro es autolimitado y más de la mitad de las pacientes que no reciben tratamiento presentan remisión completa^{69,70}. Hay resolución espontánea en el 50% de los casos en un tiempo promedio de 14.5 meses, y muchas se recuperan antes de los seis²¹.

Las tasas de recurrencia reportadas son tan grandes como del 50%¹⁶, por lo que los algoritmos de manejo existentes, que no tienen en cuenta esta circunstancia, no son óptimos^{16,18}. Se sugiere hacer un seguimiento a intervalos cortos y drenaje de abscesos guiado por ecografía de forma repetitiva.

Antibióticos

Se ha reportado el tratamiento con penicilina, con espectro para cocos o bacilos grampositivos aerobios

durante tres semanas, y en caso de alergia, con doxiciclina 100 mg por vía oral, cada 12 horas, por 14 días.

Corticosteroides y agentes inmunosupresores

Los corticosteroides se han utilizado de forma primaria para el control del fenómeno autoinmune, o para disminuir la dimensión de la masa en lesiones irrecesables antes de la cirugía, y en casos resistentes o complicados^{71,72}. No existe una dosis o duración estándar para el tratamiento. La dosis más utilizada va de 0.5 a un mg/kg/día de prednisona y debe continuarse hasta la resolución completa, aunque generalmente se usa por un mínimo de dos meses hasta máximo seis. Se deben tener en cuenta los riesgos del uso de esteroides a dosis altas por tiempo prolongado (supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal) y se recomienda disminuir gradualmente la dosis a la hora de desmontar el tratamiento^{73,74}.

El metotrexato (MTX) es un inmunosupresor, análogo del ácido fólico, que puede ser utilizado como ahorrador de esteroides, o en casos de recaída después de la interrupción de los corticosteroides^{43,68}. Se recomiendan 7.5 a 25 mg de metotrexato semanal, junto con ácido fólico diario o semanal⁷⁵. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas, malestar abdominal, fatiga, escalofríos y fiebre⁷⁶. Solo se conocen cinco estudios sobre MTX solo o en combinación con esteroide en el tratamiento de MG. El fármaco debe usarse solo cuando esté estrictamente indicado y hay que reevaluar las pacientes cada dos a cuatro semanas⁷⁷.

Procedimientos quirúrgicos

La escisión local amplia (ELA) se utiliza actualmente con alta frecuencia. Sin embargo, se han reportado tasas de recurrencia del 16% a 50%²⁶. La recurrencia puede darse si no se logran márgenes quirúrgicos negativos de tejido inflamatorio. Se desaconseja ELA en casos complicados con formación de abscesos y fistulas difusas, que pueden presentar complicaciones, como una cicatrización deficiente, formación crónica de fistulas y deformidad del seno. se ha reportado, en pocos casos, graves e intratables, que la realización de mastectomía con reconstrucción mamaria es una opción terapéutica, se debe tener gran discreción a la hora de considerar esta última opción.

CONCLUSIONES

La MG es una enfermedad rara de etiología desconocida. La etiología más aceptada es la de la autoinmunidad. El diagnóstico es de exclusión, y requiere estudio histopatológico con tinciones especiales para descartar infecciones atípicas por tuberculosis y hongos. La ecográfica es el método diagnóstico complementario de elección, porque permite reconocer la presencia de abscesos y guiar

procedimientos de drenaje percutáneo. No hay consenso sobre el tratamiento, que varía desde la observación, la antibioticoterapia y la supresión o modulación inmune, hasta la cirugía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: A heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg.* 2007; 31:1677-81.
2. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972; 58:642-6.
3. Cohen C. Granulomatous mastitis. A review of 5 cases. *S Afr Med J.* 1977; 52:14-6.
4. Kok KY, Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: Presentation, treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon.* 2010; 8:197.
5. Cheng J, Du YT, Ding HY. Granulomatous mastitis: A clinicopathologic study of 68 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Zg Zhi.* 2010; 39:678.
6. Seo H, Na KY, Yim HE. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer.* 2012; 15(1):111-8.
7. Lin CH, Hsu CW, Tsao TY, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. *Diagn Pathol.* 2012; 7:2.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Idiopathic granulomatous mastitis in Hispanic women – Indiana, 2006–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58:1317-21.
9. Huyser M, Kieran J, Myers S. Review of idiopathic granulomatous mastitis in the Southwest Native American population. Presentation at the American Society of Breast Surgeons, 19th Annual Meeting. 2018, Orlando.
10. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: Review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J.* 2011; 17:661-8.
11. 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; 4:21.
12. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: Time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J.* 2004; 10:318-22.
13. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis: Diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg.* 2003; 27:515-8.
14. Erhan Y, Veral A, Kara E, Ozdemir N, Kapkac M, Ozdedeli E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: Idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000; 9:52-6.
15. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 1099-1116.
16. Koray O, Ahmet D, Ozgur T. Granulomatous mastitis: Clinical, pathological features, and management. *Breast J.* 2010; 16:176.
17. Erozogen F, Ersoy YE, Akaydin M. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123:447.
18. Yau FM, Macadam SA, Kuusk U. The surgical management of granulomatous mastitis. *Ann Plast Surg.* 2010; 64:9.
19. Afridi SP, Memon A, Shafiq R. Granulomatous mastitis: A case series. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010; 20:365.
20. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: A complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg.* 2006; 30:1403-9.
21. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005; 11:454-6.
22. Hovanessian LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: Imaging, diagnosis, and treatment. *Am J Roentgenol.* 2009; 193(2):574-81.
23. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: Imaging findings with histopathologic correlation. *Clin Radiol.* 2002; 57(11):1001-6.
24. De Sanctis DP, Maglietta RA, Malfitanob G. Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case clinically and mammographically simulating breast carcinoma. *Pathologica.* 1994; 86:222-3.
25. Tokunaga E, Kimura Y, Kitamura K. Granulomatous lobular mastitis diagnosed as breast carcinoma. *Breast J.* 2004; 10:261-2.
26. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K. Granulomatous mastitis: A clinicopathological review of 26 cases. *Pathology.* 2004; 36:254-7.
27. Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, Karsif K. Idiopathic granulomatous lobular mastitis. *Int J Dermatol.* 2012; 51:142-151.

28. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Kara T, Seyit H, Konca K. Granulomatous mastitis: Clinical, pathological features, and management. *Breast J.* 2010; 16:176-82.
29. Ammari FF, Yaghan RJ, Omari AK. Periductal mastitis. Clinical characteristics and outcome. *Saudi Med J.* 2002; 23:819-22.
30. Nicholson BT, Harvey JA, Cohen MA. Nipple-areolar complex: Normal anatomy and benign and malignant processes. *Radiographics.* 2009; 29:509-23.
31. Rosen PP. *Rosen's breast pathology.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2009:215-32.
32. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, Hasebe T, Mukai K. Idiopathic granulomatous mastitis: Case report and review of the literature. *J Clin Oncol.* 1997; 27:274-7.
33. 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; 49(6):427-30.
34. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: A 25-year experience. *J Am Coll Surg.* 2008; 206-269.
35. Thornton JW, Argenta LC, McClatchey KD, Marks MW. Studies on the endogenous flora of the human breast. *Ann Plast Surg.* 1988; 20:39-42.
36. Taylor GB, Paviour SD, MUSAAD S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology.* 2003; 35:109-19.
37. Paviour S, MUSAAD S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, et al. Corynebacterium species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:1434-40.
38. Funke G, von Graevenitz A, Clarridge JE, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10:125-59.
39. Ang LM, Brown H. Corynebacterium accolens isolated from breast abscess: Possible association with granulomatous mastitis. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:1666-8.
40. Stary CM, Lee YS, Balfour J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with corynebacterium sp. *Infection.* *Hawaii Med J.* 2011; 70:99-101.
41. Mathelin C, Riegel P, Chenard MP, Tomasetto C, Brettes JP. Granulomatous mastitis and corynebacteria: Clinical and pathologic correlations. *Breast J.* 2005; 11:357.
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; 15:119-23.
43. 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; 19:411-8.
44. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, El Khoury M, David J, Labelle M, et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol.* 2013; 82:165-75.
45. Rowe PH. Granulomatous mastitis associated with a pituitary prolactinoma. *Br J Clin Pract.* 1984; 38:32-4.
46. Cserni G, Szajki K. Granulomatous lobular mastitis following drug-induced galactorrhea and blunt trauma. *Breast J.* 1999; 5:398e403.
47. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, Chetty U. Granulomatous lobular mastitis. *J Clin Pathol.* 1987; 40:535-40.
48. Asoglu O, Ozmen V, Karanlık H, Tunaci M, Cabioglu N, Igci A, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005; 11:108-14.
49. Ozel L, Unal A, Unal E, Kara M, Erdođdu E, Krand O, et al. Granulomatous mastitis: Is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Today.* 2012; 42:729-33.
50. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972; 58:642-46.
51. Coskun T, Kara E, Kaya Y, Guler Y, Kandiloglu AR, Goktan C. Granulomatöz mastit: Cerrahi tedavirekuürrens ilişkisi. *Meme Sağlığı Dergisi.* 2006; 2:26-30.
52. Zen Y, Kasahara Y, Horita K. Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum IgG4 level: Histologic similarity to sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:275e278.
53. Ogura K, Matsumoto T, Aoki Y, Kitabatake T, Fujisawa M, Kojima K. IgG4-related tumour-forming mastitis with histological appearances of granulomatous lobular mastitis: Comparison with other types of tumour-forming mastitis. *Histopathology.* 2010; 57:39-45.
54. Bes C, Soy M, Vardi S, Sengul N, Yilmaz F. Erythema nodosum associated with granulomatous mastitis: Report of two cases. *Rheumatol Int.* 2010; 30:1523-5.
55. Salesi M, Karimifar M, Salimi F, Mahzouni P. A case of granulomatous mastitis with erythema nodosum and arthritis. *Rheumatol Int.* 2011; 31:1093-5.
56. Taniguchi Y, Kagawa T, Ishibashi A, Horino T, Kumon Y, Terada Y. Weber-Christian disease associated with granulomatous mastitis: A variant type of Weber-Christian disease? *Mod Rheumatol.* 2011; 21:228-31.
57. 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; 11:268.

58. Brown KL, Tang PH. Postlactational tumoral granulomatous mastitis: A localized immune phenomenon. *Am J Surg.* 1979; 138(2):326-9.
59. Martínez-Parra D, Nevado-Santos M, Meléndez-Guerrero B, García-Solano J, Hierro-Guilmain CC, Pérez-Guillermo M. Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of granulomatous lesions of the breast. *Diagn Cytopathol.* 1997; 17(2):108-14.
60. Gangopadhyay. The diagnosis of the idiopathic granulomatous mastitis. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2010; 11:127-30.
61. Yilmaz E, Lebe B, Usal C, Balci P. Mammographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol.* 2001; 11:2236-40.
62. Lee JH, Oh KK, Kim EK, Jung WH, Kwack KS, Lee HK. Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer. *Yonsei Med J.* 2006; 47:78-84.
63. Yeong Yi. Diffuse infiltrative lesion of the breast: Clinical and radiologic features. *Korean J Radiol.* 2011; 12(1):113-21.
64. Hovanessian LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: Imaging, diagnosis, and treatment. *Am J Roentgenol.* 2009; 193(2):574-81.
65. Kiyak G, Dumlu EG, Kilinc I, Tokaç M, Akbaba S, Gurer A, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis: Dilemas in diagnosis and treatment. *BMC Surg.* 2014; 14:66,1-5.
66. Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr.* 1997; 21:128-32.
67. De Bazelaire C, Groheux D, Chapellier M, Sabatier F, Scémama A, Pluvinage A, et al. Breast inflammation: Indications for MRI and PET-CT. *Diagn Interv Imaging.* 2012; 93:104-15.
68. Schmajuk G, Genovese MC. First report of idiopathic granulomatous mastitis treated with methotrexate monotherapy. *J Rheumatol.* 2009; 36(7):1559-60.
69. Mahlab-Guri K, Asher I, Allweis T, Diment J, Sthoeger ZM, Mavor E. granulomatous lobular mastitis. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17(8):476e480.
70. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005; 11:454e456.
71. Sakurai K, Fujisaki S, Enomoto K. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surg Today.* 2011; 41:333.
72. Salehi M, Salehi H, Moafi M. Comparison of the effect of surgical and medical therapy for the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. *J Res Med Sci.* 2014; 19(suppl. 1):S5-8.
73. Jorgensen MB, Nielsen DM. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Am J Med.* 1992; 93:97-101.
74. 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; 41:333-7.
75. Akbulut S, Arikanoğlu Z, Senol A. Is methotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis? *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284:1192.
76. Attar SM. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. A hospital-based study. *Saudi Med J.* 2010; 31(8):909-15.
77. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *J Surg.* 2003; 73(4):247-9.