



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**ASOCIACIÓN DE MASTITIS GRANULOMATOSA LOBULAR Y
BACTERIAS GRAM POSITIVAS, CARACTERIZACIÓN
ANATOMOCLÍNICA E INMUNOHISTOQUÍMICA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. NAHELLY VILORIA MARTÍNEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. FERNANDO ENRIQUE DE LA TORRE RENDÓN**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
165.2008**



2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. LUIS CISNEROS SOTELO
PROFESOR TITULAR

DR. FERNANDO ENRIQUE DE LA TORRE RENDÓN
ASESOR DE TESIS

DR. FERNANDO ENRIQUE DE LA TORRE RENDÓN
VOCAL DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

A Dios por darme vida y oportunidad

A mi esposo fuente de inspiración

A mis padres por su amor incondicional

Indice

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Material y método	5
Resultados	6
Discusión	12
Conclusiones	14
Bibliografía	15
Anexos	17

Resumen

La mastitis granulomatosa lobular es una lesión no neoplásica de la glándula mamaria infrecuente cuya etiología es aún poco conocida. Sus características morfológicas muestran una lesión de tipo inflamatorio crónico granulomatoso con distribución perilobular que sugiere una reacción mediada por células a una o más sustancias concentradas en la secreción mamaria o a las células lobulares con un probable origen autoinmune o infeccioso. No obstante no se ha podido mostrar la asociación con algún microorganismo (bacterias, hongos, bacilos ácido alcohol resistentes) de forma constante. En estudios recientes se ha obtenido evidencia histológica y microbiológica de infección por bacterias corineformes gram positivas en especímenes diagnosticados como mastitis granulomatosa lobular. Con objeto de estudiar la relación de la mastitis granulomatosa con bacterias en casos de nuestro Hospital seleccionamos 7 casos del archivo del Servicio de Patología diagnosticados entre 1980 y 2008. Realizamos tinciones especiales para búsqueda de microorganismos y reacciones de inmunohistoquímica para evaluar la población reactiva de los granulomas. Encontramos bacilos corineformes de manera concluyente en uno de los casos y sugestivos en 3 más. El patrón inmunohistoquímico reveló un patrón predominante de células B. Aún cuando nuestra serie es pequeña es posible recomendar que ante la sospecha de mastitis granulomatosa se realice investigación de corinebacterias en el material histológico mediante tinción de Brown Brenn. Es necesario el desarrollo de otras técnicas para identificar al microorganismo en un número mayor de casos.

Abstract

The granulomatous lobular mastitis is an infrequent non-neoplastic disorder of the mammary gland, whose aetiology is still little well-known, their morphologic characteristics show a granulomatous chronic inflammatory process with perilobular distribution that suggests a reaction to one or more substances concentrated in the mammary secretion or to the lobular cells with a probable autoimmune or infectious origin, nevertheless it has not been possible to show the association with any microorganism (resistant bacteria, fungi, acid alcohol resistant bacilli) in a constant form. In recent studies it has been obtained histological and microbiological evidence of infection by gram positive corineform bacteria in specimens diagnosed as granulomatous lobular mastitis. We studied 7 cases of granulomatous lobular mastitis diagnosed in our Hospital from 1980 to 2008. Special stains for microorganisms were performed and immunohistochemistry reactions to lymphoid B and T cells as well. Brown Brenn stain was positive for gram positive bacilli consistent with corineform bacteria in one case. Three other cases were faintly positive and suggestive of bacteria, even inconclusive. The number of cases in our report is low, however the positivity for bacteria in some cases obey us to recommend the use of special stains for gram positive bacteria in cases of so-called "idiopathic" granulomatous lobular mastitis.

Introducción

La mastitis granulomatosa lobular (MGL) también denominada como mastitis granulomatosa idiopática fue descrita en 1972 por Kessler y Woolloch(19) como una entidad morfológica específica y desde entonces se le vincula con una respuesta inmunológica anómala así como al uso de anticonceptivos orales, se caracteriza por una reacción inflamatoria crónica conformada por macrófagos epitelioides, células gigantes tipo Langhans, linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares que pueden llegar a formar microabscesos. El infiltrado mixto de células inflamatorias se distribuye peculiarmente alrededor del lobulillo mamario con variable cantidad de fibrosis. Después se agrega distorsión de la arquitectura lobulillar, atrofia o degeneración del epitelio, dilatación de los conductos secundarios y necrosis grasa. Suele presentarse clínicamente en mujeres de 17 a 42 años, en relación con un estado postlactacional de dos años en promedio como una masa de firme a dura que puede medir de 1cm a 15cm, en cualquier región de la mama con cambios de coloración de la piel incluso hasta formar fístulas cutáneas así como bilateralidad. Hay linfadenopatía axilar en la mayoría de los casos (17), mamográficamente los hallazgos sugieren un proceso maligno. Hasta la fecha son pocos los casos publicados referidos a esta entidad y su asociación a un agente etiológico infeccioso con bacterias gram positivas ha adquirido una importancia creciente.

Durante los últimos años se ha incrementado el número de casos asociados a infección por corinebacterias.

En general la mayoría de las bacterias del género *corinebacteria* han sido identificadas por diversos métodos microbiológicos para poder diferenciarlos de otras bacterias de importancia clínica. Inicialmente fueron definidas por D. G. Hollis y R. E. Weaver como “corineformes”, “bastoncillos gram positivos” o “difteroides” las características de estos organismos fueron analizadas en cortes histológicos teñidos con la técnica de Gram (Brown y Brenn) y se identificaron como bastones cortos e irregulares, algunas veces referidos como cuneiformes o “letras chinas” (9), teñidos de color azul con la tinción de Gram (positivos), los cuales crecen en medios aerobios. Fueron clasificados en cultivos de piezas quirúrgicas y se observó un crecimiento más rápido al adicionar diferentes cantidades de ácidos grasos y diferente capacidad para fermentar la glucosa, así como por sus características bioquímicas, quimiotaxonómicas y genéticas. Al momento se han informado acerca de 129 especies del género *corinebacterium* con diferente potencial patogénico (tabla 1) (20).

Material y método:

Se realizó búsqueda de lesiones benignas de la mama diagnosticadas como MGL en la base de datos del servicio de patología quirúrgica del Hospital Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE durante el periodo de 1980 al 2008 con un total de diez casos que reunían tanto expediente clínico como adecuada preservación tisular y antigénica. Fueron incluidos para la investigación siete casos diagnosticados como MGL y tres casos control, dos de ellos diagnosticados como mastitis crónica agudizada y uno como carcinoma canalicuar infiltrante con reacción granulomatosa. los tejidos fueron obtenidos por biopsias excisionales (7), por biopsias por trucut (2) y una mediante cuadrantectomía. Todas ellas fueron fijadas en formol y procesadas por método histológico de rutina, teñidos con hematoxilina y eosina, posteriormente se realizaron cortes para cuatro tinciones especiales: Ziel-Neelsen, PAS, Brown y Brenn y Whartin Starry así como tinción por método de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos monoclonales para CD3 (DAKO, clona F7.2.38, 1:30), CD20 (DAKO, clona L26, 1:400) y CD68 (DAKO, clona KP1,1:50). Se llevó acabo un análisis semicuantitativo de las características morfológicas de la lesión consistentes en celularidad, macrófagos epitelioides, linfocitos, células plasmáticas, polimorfonucleares, formación de abscesos grandes, necrosis, tipos de granulomas con o sin vacuolas (Fig 3), supuración, fusión, número, evidencia de bacilos corineformes en las tinciones especiales y participación de linfocitos B, linfocitos T y macrófagos.

Resultados

Los casos incluidos con MGL fueron mujeres en un rango de edad de 18 a 64 años (promedio 41 años) en los siete casos la lesión tuvo un tamaño por mastografía que midió en promedio 4.6cm de eje mayor (3cm a 6cm), con diagnóstico clínico de carcinoma en el 86% de los casos (6/7) y de mastopatía fibroquística en uno de ellos 14% (1/7), las piezas quirúrgicas fueron obtenidas cuatro por biopsia excisional (57%) y tres por biopsia por trucut (43%) con un tamaño promedio del espécimen en las biopsias excisionales de 3.5cm (3cm a 7.5cm) (Tabla 2).

Los hallazgos morfológicos de los casos con MGL se caracterizaron por un infiltrado mixto, centrolobular con moderada cantidad de células inflamatorias, intensa participación de linfocitos, principalmente de tipo B (Tabla 5) con distribución periférica al granuloma y de forma nodular, moderada cantidad de células plasmáticas, formación de abscesos grandes en el 14%(1/7) de los casos con moderada cantidad de polimorfonucleares, y la formación de granulomas con vacuolas (granulomas lipocéntricos) (Fig 1) en el 100% de los casos con un promedio de 7 granulomas (1 a 13) por caso, hubo granulomas fusionados en el 28% (2/7) y supurados en el 100%, conformados por intensa cantidad de macrófagos epitelioides y ocasionales células gigantes multinucleadas tipo Langhans (Tabla 3) (Fig 2 y 3).

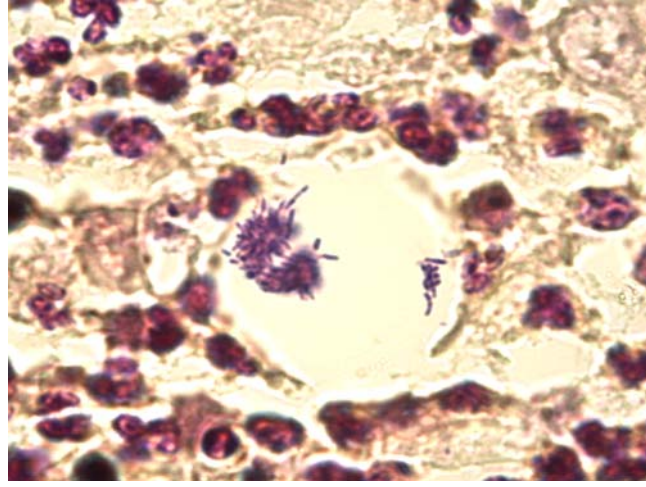


Figura 1. Vacuola probablemente lipídica en el centro de un granuloma que muestra bacilos corineformes, gram positivos (tinción de Brown Brenn, 100x).

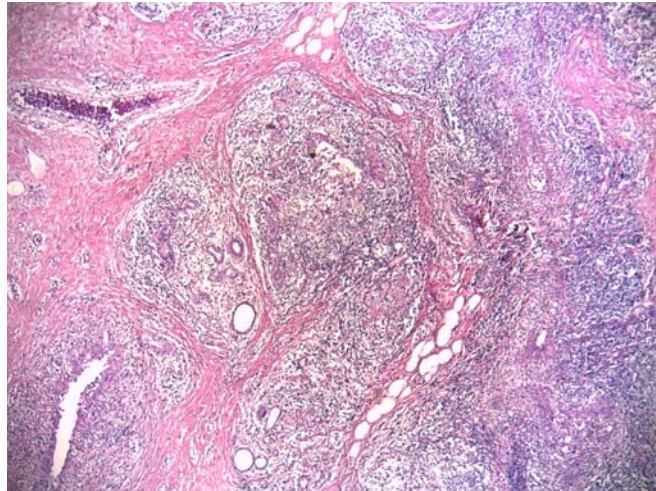


Figura 2. Tejido mamario alterado por múltiples nódulos inflamatorios que corresponden a granulomas de distribución lobulillar. Se observa infiltrado inflamatorio denso centrolobulillar con moderada cantidad de fibrosis interlobular. Tinción de hematoxilina y eosina 10x.

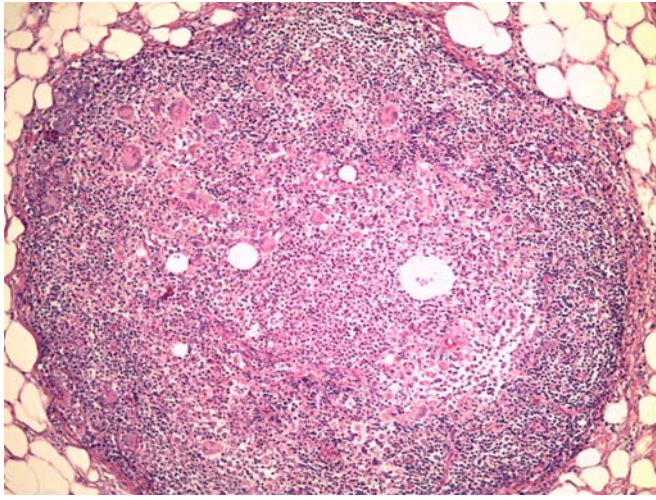


Figura 3. Acercamiento de un granuloma lobulillar con su centro necrótico y supurado con vacuolas probablemente de grasa (granulomas lipocéntricos). Tinción de hematoxilina y eosina 10x.

Tabla 1

Corinebacterias	
1. No lipofílicas, fermentativas	<i>C. amycolatum</i> <i>C. minutissimum</i>
2. No lipofílicas, no fermentativas	<i>C. auris</i> <i>C. propinquum</i>
3. Lipofílicas	<i>C. accolens</i> (8) <i>C. kroppenstedtii</i> <i>C. tuberculostearicum</i>

Tabla 2									
Características clínicas									
	Número de casos	Edad	Promedio de edad	Diagnóstico clínico	Tamaño por Mastografía	Biopsia excisional	Tamaño Pieza quirúrgica	Biopsia por trucut	Cuadrantectomía
Mastitis granulomatosa lobular (MGL)	7	18 – 64	41	Carcinoma 86% (6/7)	4.6 cm (3cm-6cm)	57% (4/7)	3.5 cm (3cm-7.5cm)	43% (3/7)	0% (0/7)
Casos control	3	34 - 54	44	Carcinoma 67% (2/3)	5.7 cm (3cm-8cm)	67% (2/3)	4 cm (3cm-5cm)	0% (0/7)	33% (1/3)

Con las tinciones especiales se identificaron bacterias en moderada cantidad localizadas en la porción central de los granulomas positivos mediante la tinción de Brown Brenn, los cuales a su vez resultaron negativos con el resto de las tinciones especiales. Estos bacilos gram positivos se observaron en cuatro de los casos de MGL (57%), sin embargo sólo uno de ellos presentó morfología corineforme (Tabla 4) (Fig 4).

Tabla 4

Tinciones especiales				
	Ziel-Neelsen	PAS	Brown Brenn	Whartin Starry
Casos de Mastitis granulomatosa lobular	Negativo	Negativo	Positivo 57% (4/7)	Negativo
Casos control	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

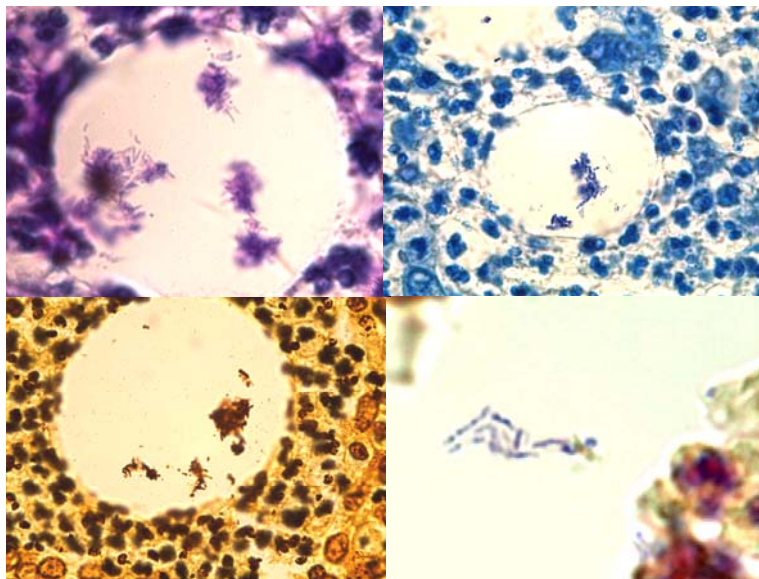


Figura 4. Bacilos corineformes negativos en la tinción de PAS, Ziel-Neelsen y Whartin Starry y positivos en la tinción de Brown y Brenn (100x).

Discusión

En el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE la MGL se ha presentado con una frecuencia de 2 a 4 casos por año con un total de 18 casos en el periodo del 1980 al 2008 y representan el 3.9% de las lesiones no neoplásicas de la mama, de los cuales el 80% fueron diagnosticados clínica y radiológicamente como carcinoma. Desde la descripción inicial de la MGL hace más de treinta años esta entidad muestra un espectro de manifestaciones clínicas, radiológicas e histológicas muy amplio pero de forma consistente existe una elevada confusión diagnóstica por diversos especialistas como ginecólogos, oncólogos y dermatólogos de malignidad ya que la MGL puede simular un carcinoma o enfermedad de Paget por lo que la correlación clínica, radiológica e histopatológica es de vital importancia para realizar el diagnóstico (13). La búsqueda acerca de la etiología en esta entidad sigue siendo controvertido ya que a pesar de que existen investigaciones aún poco amplias que argumentan un origen infeccioso de tipo bacteriano (7,8,9), no fue posible en este estudio encontrar una asociación constante de bacterias corineformes en especímenes con MGL, sin embargo las características morfológicas, la participación de células inflamatorias y la formación de granulomas lipocéntricos sigue siendo un hallazgo en variables cantidades pero de forma consistente a lo descrito en la literatura.

El diagnóstico diferencial incluye aquellas enfermedades que puedan provocar procesos granulomatosos como la tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, inflamación granulomatosa pseudosarcomatosa (4,14,15), mastitis periductal, inflamación granulomatosa asociada a ectasia ductal, cabe notar que en estos casos la distribución del proceso inflamatorio se localiza principalmente en los conductos y no en los lobulillos(4) como en los casos de MGL.

El tratamiento en general depende del tamaño de la lesión, puede ser quirúrgico o médico con la administración de antiinflamatorios esteroideos y metrotexato como una alternativa terapéutica en mastitis resistentes al tratamiento con corticoesteroides. Se han descrito recidiva a los tres meses por lo que se recomienda la administración de corticoesteroides prolongada, con reducción de la lesión y revisión cada tres meses (16) y en los casos en que se pueda identificar bacterias gram positivas en la tinción de Brown y Brenn la administración de antibióticos.

Conclusiones

La MGL es un proceso inflamatorio crónico de la mama que comúnmente se confunde con otras entidades especialmente carcinoma, el diagnóstico correcto requiere de la exclusión de otras mastitis granulomatosas e incluso de reacciones granulomatosas al carcinoma y para llevar a cabo un adecuado diagnóstico es necesario una buena correlación de los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos. El origen infeccioso de las MGL sigue siendo un factor muy importante a considerar, aunque en la presente investigación no se pudo hallar una correlación consistente, es vital realizar un exhaustivo análisis de los tejidos con MGL teniendo en cuenta la infección por corinebacterias, para poder apoyar al adecuado y efectivo tratamiento de estas pacientes evitando así recurrencias y terapéuticas excesivas.

Bibliografía

1. Robbins, Cotran. Patología Estructural y Funcional. Edit Elsevier, 7a Ed. España, 2005:1124-1125.
2. Geneser F. Histología. Edit Panamericana, 3a Ed. España. 1999:679-684.
3. Rosai, Ackerman. Surgical Pathology. Edit Mosby, 9a Ed. Nueva York . 2004:1768.
4. O'Malley PF, Pinder ES. Breast Pathology. Ed Churchill Livingstone; 1a Ed. Gran Bretaña, 2006:71-74.
5. Rosen PP. Breast Pathology. Edit Lippincott Williams & Wilkins, 2a Ed. Pensilvania, 2005:38-40.
6. Cakir B, Tuncbilek N, Mkarakas H, et al. Granulomatous mastitis mimicking breast carcinoma. Breast J 2005; 251-252.
7. Gary M, Cycles S, Poon P y col. Granulomatous Mastitis: A clinicopathological review of 26 cases. J Pathol 2004;36(3):254–257.
8. Lei M, Brown H. Corynebacterium accolens isolated from breast abscess: possible association with granulomatous mastitis. J Clin Microbiol, 2007;45(5):1666-1668,
9. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S y col. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. Pathol 2003;35:109–119.
10. Illescas T, Hernández G, Muñoz M y col. Mastitis granulomatosa lobulillar idiopática. Obste Ginecol 2007;50(7):433-7
11. Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H y col. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. Breast J. 2005;11(2):108–14.
12. WHO/FCH/CAH/00.13 Mastitis causas y manejo. 2000.
13. Medina D, Calderón C, Ilizaliturri I y col. Mastitis granulomatosa idiopática. Comunicación de dos casos. Dermatología Rev Mex 2005: 49-260-4.
14. Khanna R, Prasanna GV, Gupta P y col. Mammary tuberculosis: report on 52 cases. Postgrad Med J 2002;78: 422-4.
15. Yamac E, Ali V, Eray K y col. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. Br J Surg 1998;85: 145-6.

16. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg* 2003;73(4):147-9.
17. Kamal E. Bani-Hani, FRCS y col. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Br J* 2004;4: 318-322.
18. Tuli R, O'Hara B, Hines J y col. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Int Sem Surg Onc* 2007;4:21.
19. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1972, 58:642-46.
20. Funke G, Von GA, Clarridge JE y col. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 1997, 10:1.125-159.

Anexos

Anexo 1

Características clínicas

Caso	Edad	Diagnóstico clínico	Tamaño por mastografía	Biopsia excisional	Tamaño Pieza quirúrgica	Biopsia por trucut	Cuadrantectomía
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

Anexo 3

Tinciones especiales

Caso	Ziel-Neelsen	PAS	Brown Brenn	Whartin Starry
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Anexo 4

Características inmunohistoquímicas

Casos	CD3	Distribución	CD20	Distribución	CD68	Distribución
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Tabla 3

Características histológicas

	Celularidad	Macrófagos epitelioides	Linfocitos	Células plasmáticas	Polimorfonucleares	Abscesos grandes	Necrosis	Tipo de granuloma				
								Supurado	No supurado	Con vacuolas	Fusión	Número (promedio)
Casos de Mastitis granulomatosa lobular	++	+++	+++	++	++	14% (1/7)	0% (0/7)	100% (7/7)	0% (0/7)	100% (7/7)	28% (2/7)	7 (1 – 13)
Casos control	+++	++	++	++	++	100% (3/3)	100% (3/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0

+ poco, ++ moderado, +++ intenso

Tabla 5

Características Inmunohistoquímicas

	CD3	Distribución	CD20	Distribución	CD68	Distribución
Casos de Mastitis granulomatosa lobular	+ 57% (4/7)	Difuso 71% (5/7)	+ 100% (7/7)	Nodular 86%(6/7)	++ 57% /4/7)	Periférico al granuloma 100% (7/7)
Casos control	+ 67% (2/3)	Difuso 100% (7/7)	+ 100% (7/7)	Nodular 100% /7/7)	+++ 67% (3/3)	Difuso 100% (7/7)

+ poco, ++ moderado, +++ intenso

