

ELIZABETH FILLARD TONELLO

MASTITE LOBULAR GRANULOMATOSA: RELATO DE CASO

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2009**

ELIZABETH FILLARD TONELLO

MASTITE LOBULAR GRANULOMATOSA: RELATO DE CASO

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira

Professor Orientador: Prof. Dr. Carlos Gilberto Crippa

Professor Co-orientador: Prof. Dr. Braúlio Fernandes

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2009

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar esse trabalho a meus familiares, em especial meus pais, que empenharam esforços sem medida para que eu conquistasse meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a paciente em estudo pela disposição e atenção despendida na realização desse trabalho.

Novamente a minha família, meu maior valor, que luta comigo pelos meus ideais, que torce pela minha felicidade e sucesso, que simplesmente está sempre a meu lado.

Aos professores desta universidade, que me ensinaram o saber médico básico ao longo dos seis anos vividos nesse curso e me estimularam a buscar o conhecimento cada vez mais.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Gilberto Crippa, que sempre serviu de exemplo como profissional médico a minha família desde meu nascimento e de minha irmã. Como professor, pude alimentar ainda mais esse sentimento.

Ao meu co-orientador, Dr. Bráulio Fernandes, pela disposição e atenção despendida na realização desse trabalho.

Aos meus amigos, pelo companheirismo ao longo dos anos.

RESUMO

Mastite lobular granulomatosa, também denominada mastite granulomatosa idiopática ou lobulite granulomatosa é uma rara doença inflamatória da mama. Essa patologia foi descrita pela primeira vez por Kessler e Wolloch em 1972, sendo que apenas 120 casos foram relatados na literatura mundial até o ano de 2003.

No estudo realizado, não houve relato sobre a incidência dessa patologia na população geral, isso devido à própria raridade desta.

A discussão sobre a provável etiologia é bastante conflitante e vários fatores têm sido implicados, porém não existem evidências científicas para nenhum destes.

A variabilidade na apresentação clínica e duração dos sintomas refletem a heterogeneidade dessa entidade. Suas características clínicas e de exames complementares podem simular o câncer de mama ou outras patologias granulomatosas da mama e, para que o diagnóstico seja firmado, há a necessidade de se descartar essas patologias.

Os estudos apresentam várias propostas de tratamento, porém não há consenso. Muito se deve aos poucos conhecimentos, como o fato de não se ter estabelecido o fator etiológico.

Esse trabalho relata um caso de mastite lobular granulomatosa em que a paciente, por apresentar um quadro inicialmente semelhante a outras patologias inflamatórias da mama mais comuns, foi diagnosticada e submetida aos tratamentos dessas patologias. A um momento da evolução clínica, inclusive, foi aventada a hipótese de câncer em um exame complementar. Mas, a despeito da espera diagnóstica comum em uma patologia rara, a paciente foi corretamente conduzida e o diagnóstico final de mastite lobular granulomatosa foi realizado.

Ressaltam-se com esse trabalho as poucas certezas existentes acerca dessa rara patologia e a necessidade de estudos que venham esclarecer as questões que ainda suscitam dúvidas.

ABSTRACT

Granulomatous lobular mastitis, also known as idiopathic granulomatous lobular mastitis or granulomatous lobulitis is a rare inflammatory breast disease. Such pathology was first described by Kessler and Wolloch in 1972 and until the year of 2003 only 120 cases were reported on the world literature.

On this report, there were no data about the incidence of this pathology on the population, given its rarity and extreme low incidence.

The discussion about its likely etiology is often conflicting as several agents have been implied. However, there are no scientific evidences of such agents.

The variaties on the clinical features and symphons duration reflets the heterogenety of this entity. Clinical features and complementary exams may simulate breast cancer or any other granulomatous pathology. In order to obtain a precise diagnostic, it is necessary to role out those pathologies.

The studies propose several ways of treatment. However, consent has not being reached yet. Much is accounted on a small knowledge basis about the disease, like the knowledge of the etiology.

This essay reports a case of granulomatous lobular mastitis in which the pacient, by presenting the same symphoms of other common pathologies, was wrongfully diagnosed and underwent several kinds of treatments. At a certain moment of the clinical evolution, cancer was appointed on a complementary examination. Nonetheless granulomatous lobular mastitis was rightfully diagnosed on clinical examination.

This report shows the uncertainties regarding this rare pathology. Therefore urges the need of further research and studies regarding granulomatous lobular mastitis in order to clarify unanswered questions and current doubts.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:Fotomicrografia – granuloma (hematoxilina, 400X).....	6
Figura 2:Fotomicrografia – granuloma (hematoxilina-eosina,100X).....	6
Figura 3:Fotomicrografia – célula gigante multinucleada (hematoxilina-eosina, 400X)6	6
Figura 4:Fotomicrografia – infiltrado misto (PAS, 100X).....	7
Figura 5:Fotomicrografia – microabscesso (hematoxilina-eosina, 400X)	7
Figura 6:Mamografia do dia 17/04/2008	29
Figura 7:Ultrassonografia do dia 22/04/2008.....	29
Figura 8:Mama da paciente na consulta do dia 15/07/08	31
Figura 9:Mama da paciente na consulta do dia 13/10/08	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MGI	Mastite lobular granulomatosa
PRF	Fator Liberador de prolactina
ACO	Anticoncepcional oral
DM	Diabetes mellitus
USG	Ultrassonografia
MMG	Mamografia
PAAF	Punção por agulha fina
MCD	Maternidade Carmela Dutra
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
PPD	Derivado de proteína purificada
VHS	Velocidade de hemossedimentação
Anti-Ro	Anticorpo contra o antígeno Ro
FAN	Fator antinuclear
ANCA	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo
PCR	Proteína C reativa
mg	Miligramas

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	viii
SUMÁRIO.....	ix
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 Definição.....	4
2.2 Epidemiologia	4
2.3 Patologia	5
2.4 Etiopatogenia	7
2.4.1 Gestação e Lactação	8
2.4.2 Hiperprolactinemia	9
2.4.3 Anticoncepcional Oral.....	10
2.4.4 Deficiência de alfa-1-antitripsina	10
2.4.5 Reação Auto-imune	10
2.4.6 Corynebacterium	11
2.4.7 Outros agentes	13
2.5 Manifestações clínicas	13
2.6 Exames Complementares.....	14
2.6.1 Ultrassonografia	14
2.6.2 Mamografia	15
2.6.3 Ressonância nuclear magnética.....	15
2.6.4 Citologia	16
2.6.5 Histologia	17

2.7 Diagnóstico diferencial.....	18
2.7.1 Câncer de mama	18
2.7.2 Doenças granulomatosas da mama.....	19
2.7.3 Doenças fúngicas.....	21
2.7.4 Doenças Auto-ímmunes.....	21
2.7.5 Lesões inflamatórias da mama	21
2.7.6 Doenças parasitárias	21
2.7.7 Outras	22
2.8 Tratamento.....	22
2.9 Prognóstico	24
2.10 Morbidade e mortalidade	25
2.11 Seguimento	25
3 OBJETIVOS	26
4 RELATO DO CASO	27
5 DISCUSSÃO	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
NORMAS ADOTADAS.....	40
ANEXO 1.....	41

1 INTRODUÇÃO

Mastite lobular granulomatosa, também denominada mastite granulomatosa idiopática (MGI)¹ ou lobulite granulomatosa,² é uma rara doença inflamatória crônica da mama,^{3, 4, 5, 6, 7, 8} caracterizada por um granuloma não caseoso e por microabscessos confinados ao lóbulo da mama.⁹ O termo mastite granulomatosa foi usado pela primeira vez em 1967 para descrever uma condição da mama que era semelhante histologicamente com a tuberculose.¹⁰ Numerosos processos patogênicos responsáveis pelas inflamações granulomatosas da mama podem ser incluídos no termo genérico de mastite granulomatosa, entretanto esse termo associou-se com esta específica condição clinico-patológica do presente estudo.

Kessler e Wolloch, em 1972, a descreveram pela primeira vez e diferenciaram esta da mastite de células plasmáticas, que é uma lesão inflamatória dos ductos caracterizada por Adair em 1933. Going et al., em 1987, recomendaram o termo mastite lobular granulomatosa para separar essa lesão das outras formas de mastite granulomatosa que podem afetar as mamas.^{11, 12}

Até o ano de 2003, apenas 120 casos foram descritos na literatura mundial, o que evidencia a raridade dessa patologia e a conseqüente pouca quantidade de informações. A revisão da literatura não consta a incidência da MGI na população em geral. A informação encontrada foi que, das doenças histopatologicamente definidas como inflamação da mama, a forma crônica granulomatosa é responsável por 24% dos casos.¹³

A discussão sobre a provável etiologia é conflitante e vários agentes têm sido implicados na gênese da MGI, porém não existem evidências científicas para nenhum desses. Muitos agentes, como vírus, micoses, infecções parasitárias tem sido reportados, porém testes sorológicos e bacteriológicos são usualmente negativos.⁶ Irritantes locais, hiperprolactinemia, diabetes mellitus, fumo, deficiência de alfa-1 antitripsina foram considerados com menor ênfase e a reação auto-imune é uma hipótese amplamente aceita, contudo questionada pelos autores que não encontraram anormalidades imunológicas nas pacientes portadoras dessa patologia. Vários outros estudos têm apontado o uso de

anticoncepcionais orais (ACO) e lactação como causa^{13, 14, 15, 16} e, recentemente, uma bactéria -*Corynebacterium*- tem sido sugerida.^{17,18}

O mecanismo patogênico proposto é que o dano no epitélio ductal produzido por qualquer um desses fatores etiológicos poderia permitir que secreções extravasassem no tecido conectivo lobular, causando uma reação imune localizada, com migração de linfócitos e macrófagos.⁶

A variabilidade na apresentação clínica e duração dos sintomas refletem a heterogeneidade dessa entidade.⁵ Tipicamente, apresenta-se como uma massa endurecida, fixa, não raramente dolorosa, que pode comprometer qualquer área da mama, poupando a região retroareolar. Envolvimento bilateral, descarga mamilar e linfonomegalias usualmente não ocorrem. O tamanho do tumor varia de 1 a 8 centímetros, com uma média de 6 centímetros. Esses achados clínicos descritos podem sugerir outras patologias como carcinoma.¹¹

Há poucos relatos na literatura sobre a aparência mamográfica e ultrassonográfica da MGI. Os achados mamográficos variam e têm sido descritos como normal, pequenos nódulos mal definidos, densidades assimétricas extensas e distorção do tecido mamário sem microcalcificações. Esses achados podem ser encontrados em mamas clinicamente normais ou em patologias como o carcinoma.¹⁵ Os achados ultrassonográficos também podem variar, contudo a presença de múltiplas imagens tubulares hipocóicas e heterogêneas, freqüentemente contíguas e confluentes, foram descritas por Han et al.¹ como sugestivas de mastite granulomatosa.

Na microscopia, a MGI caracteriza-se por infiltrado inflamatório misto (mononuclear e polimorfonuclear) rico em histiócitos dentro e fora dos lóbulos mamários com formação de granulomas não caseosos, microabscessos (aglomerado de neutrófilos) e ausência de agentes etiológicos infecciosos.¹

A MGI é um diagnóstico de exclusão, ou seja, este só poderá ser firmado após se descartar outras causas conhecidas de doenças granulomatosas.¹ Pela capacidade de apresentar achados clínicos que sugerem carcinoma, é importante que se exclua essa patologia quando necessário. A mamografia (MMG) e ultrassonografia (USG) podem contribuir com o diagnóstico, mas não são conclusivas. Punção por agulha fina (PAAF) e

core biopsy podem facilitar o diagnóstico, evitando uma cirurgia desnecessária por um suspeito câncer de mama,³ a citologia sugere o diagnóstico e a histologia confirma este.¹⁹

Devido ao limitado conhecimento, não há um consenso sobre o manejo terapêutico ideal. Apesar de muitos estudos terem reportado variados tratamentos, muitos desses algoritmos foram formulados sem um diagnóstico definitivo inicial. Sabe-se que, confirmação histopatológica de MGI combinada com exclusão de malignidade e outras causas de doença granulomatosa são muito importantes na decisão clínica e prevenção de tratamentos desnecessários.

Entre as opções de tratamento, um bem difundido foi o manejo inicial expectante em pacientes com sintomas leves a moderados. Em pacientes com doença mais avançada ou sintomas mais severos sem etiologia infecciosa o tratamento com corticóides é uma opção comum. E, em casos de doença recorrente e refratária às terapias acima, agentes imunossupressores tem sido utilizados com respostas variáveis. Finalmente, opções cirúrgicas são reservadas aos casos refratários ou com múltiplas coleções.²⁰

Neste estudo, foi analisado um caso de MGI acompanhado no serviço de mastologia da Maternidade Carmela Dutra (MCD). Devido às próprias características da doença o diagnóstico não foi realizado imediatamente, entretanto a paciente evoluiu bem e, até a presente publicação, permanece em tratamento com quase completa remissão do quadro.

Ressaltam-se com esse trabalho as peculiaridades dessa patologia, o pouco conhecimento existente e as conseqüências desse fato.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição

Mastite lobular granulomatosa, também denominada mastite granulomatosa idiopática (MGI)¹ ou lobulite granulomatosa,² é uma rara doença inflamatória crônica da mama.^{3, 4, 5, 6, 7, 8} O termo mastite granulomatosa foi usado pela primeira vez em 1967 para descrever essa condição da mama que era semelhante histologicamente com a tuberculose.¹⁰ Numerosos processos patogênicos responsáveis pelas inflamações granulomatosas da mama podem ser incluídos no termo genérico de mastite granulomatosa, no entanto, esse termo associou-se com a específica condição clínico-patológica deste estudo.

Ainda assim, alguns autores como Going et al., em 1987, recomendaram o termo mastite lobular granulomatosa para separar essa lesão das formas de mastite granulomatosa periductal,^{11, 12} que são as outras formas de apresentação das doenças granulomatosas que podem afetar as mamas como a tuberculose, sarcoidose, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes, reação a corpo estranho, micoses, entre outros.²⁰

A MGI foi relatada por Kessler e Wolloch pela primeira vez na literatura mundial em 1972. Neste momento, além da descrição e diferenciação com outras formas de mastite granulomatosa houve a diferenciação com a mastite de células plasmáticas, que é uma lesão inflamatória dos ductos caracterizada por Adair em 1933. Essas últimas são as formas mais usuais de mastite puerperal na rotina médica.

De forma geral, essa patologia é caracterizada por um granuloma não caseoso e microabscessos confinados ao lóbulo da mama.⁹ Porém, Al-Khaffat et al.⁴ citam que estes microabscessos podem estar presentes ou não e a maioria das referências consultadas não os mencionam como uma característica intrínseca.

2.2 Epidemiologia

Até o ano de 2003, apenas 120 casos foram descritos na literatura mundial, o que evidencia a raridade dessa patologia. Como consequência, os estudos não constam sua

incidência na população em geral. A informação estatística encontrada foi que, das doenças histopatologicamente definidas como inflamação da mama, a forma crônica granulomatosa é responsável por 24% dos casos¹³ e que, dentre as biópsias de mama os granulomas correspondem a 1% dos resultados.²¹

A primeira menção quanto ao fator etnia na predisposição dessa patologia foi realizada em 2007 e, segundo o estudo, há uma maior prevalência da patologia em países mediterrâneos (Turquia e Jordânia) e asiáticos (Arábia, China e Malásia).⁵ Outra citação realizada em 2008 sugere que os não caucasiano seriam predispostos.⁴ Outras informações epidemiológicas não foram encontradas nessa revisão devido provavelmente à baixa incidência e descrição da doença.

2.3 Patologia

A alteração patológica primária da MGI é uma reação inflamatória granulomatosa centrada nos lóbulos mamários, ou seja, uma lobulite granulomatosa. Granulomas compostos por histiócitos epitelióides, células gigantes de Langerhans acompanhados de linfócitos, células plasmáticas e ocasionais eosinófilos são encontrados ao redor dos lóbulos. Corpos asteróides são pouco usuais e corpos de Schaumann não são reportados nas células gigantes formadas na MGI. Mesmo não sendo o padrão usual, necrose gordurosa e abscessos contendo leucócitos polimorfonucleares estão presentes em alguns casos.¹¹

Nos casos mais severos, os granulomas confluentes podem obstruir ou obliterar a distribuição lobulocêntrica do processo, particularmente na porção central do tumor. Necrose gordurosa, formação de abscesso e fibrose contribuem para esse conseqüente desaparecimento da distribuição lobular. Atrofia e degenerações do epitélio lobular ocorrem em lesões avançadas e os ductos incorporados nas lesões podem se tornar dilatados e exibir inflamação periductal ou intraductal, mas usualmente isso é incomum. Quando ductos e lóbulos são afetados, eles comumente não contêm materiais cristalinos refráteis, birrefringentes ou calcificações. Metaplasia escamosa dos ductos ou epitélio lobular são pouco usuais e vasculites não são vistas.¹¹

Abaixo, algumas imagens proporcionadas por Stefanon et al.¹ evidenciam essas características patológicas descritas acima.

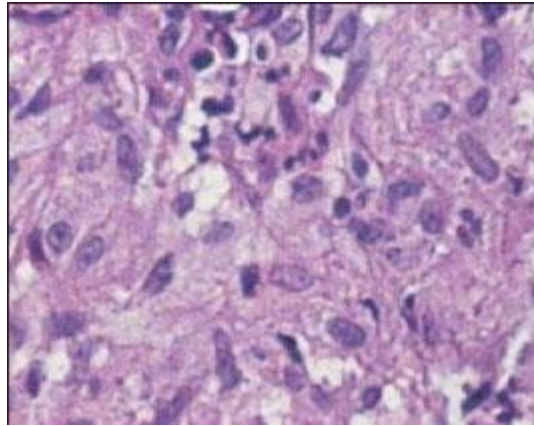


Figura 1: Fotomicrografia – granuloma (hematoxilina, 400X)

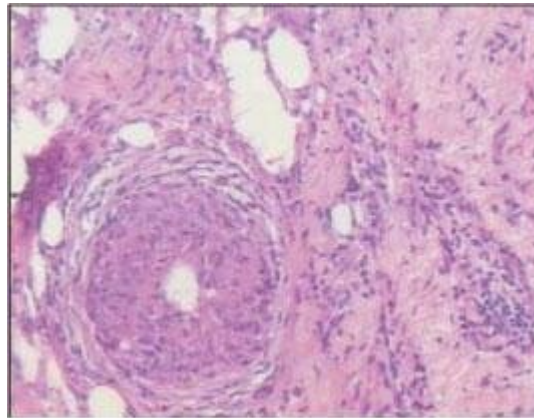


Figura 2: Fotomicrografia – granuloma (hematoxilina-eosina, 100X)

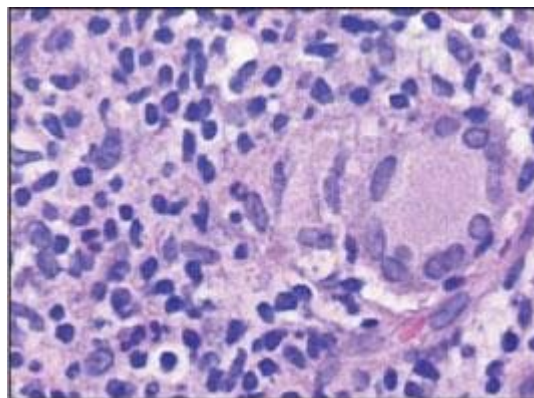


Figura 3: Fotomicrografia – célula gigante multinucleada (hematoxilina-eosina, 400X)

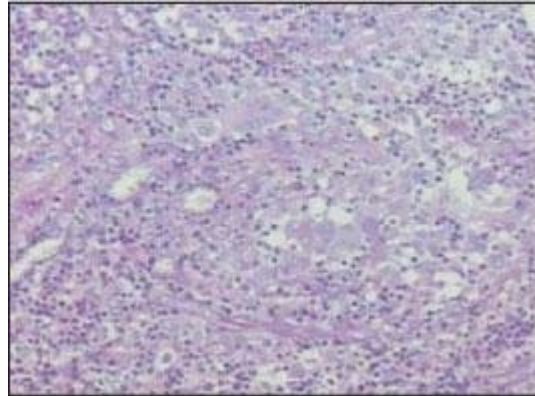


Figura 4: Fotomicrografia – infiltrado misto (PAS, 100X)

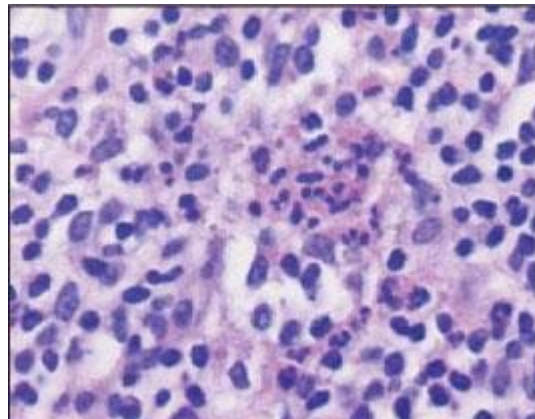


Figura 5: Fotomicrografia – microabscesso (hematoxilina-eosina, 400X)

2.4 Etiopatogenia

O mecanismo patogênico proposto é que o dano no epitélio ductal, produzido por qualquer um dos fatores etiológicos que serão discutidos a seguir, poderia permitir que secreções extravasassem no tecido conectivo lobular, causando uma reação imune localizada com migração de linfócitos e macrófagos⁶ que resultaria em um quadro patológico com as características descritas acima.

A discussão sobre a provável etiologia é conflitante e vários agentes têm sido implicados na gênese da MGI, porém não existem evidências científicas para nenhum desses. Entre as várias hipóteses, serão explanadas as mais citadas na literatura.

2.4.1 Gestação e Lactação

Os estudos evidenciam que a maioria das pacientes está em seu período reprodutivo com uma média de 30 anos de idade, com raras exceções. De uma forma mais específica, uma forte relação etiopatogênica da doença com a gravidez tem sido relatada e, quase invariavelmente, todas as pacientes têm história de gravidez recente com a MGI se desenvolvendo nos seis anos após a gestação,^{1,2} com relato de até vinte anos pós-parto.¹⁵

Contudo, não há consenso e, para Rosen's,¹¹ o fato de a lesão usualmente aparecer após a gestação em um intervalo de cerca de dois anos e não durante esse período sugere que não haja uma relação entre a patologia e a amamentação. Isso contraria a maioria dos estudos que acreditam serem as situações a que a mama foi exposta durante a amamentação importantes no surgimento da afecção, mesmo que essa venha ocorrer após algum tempo.

Ainda outros autores não encontraram relação necessária entre a amamentação e MGI como Heer et al.⁸ que relataram um caso em homem, Aguirre-González et al.¹⁹ em uma nulípara e Bilal et al.⁷ que constataram apenas 44 % da população em seu estudo com história de amamentação anterior. Nesse último, a relação encontrada foi que as pacientes com história de amamentação apresentaram uma doença mais longa, ou seja, aventa-se a possibilidade de ser esse um fator complicador ou adjuvante e não necessariamente causal.

Dessa forma, apesar dos dados epidemiológicos sugerirem essa relação, existem autores que a questiona. Mesmo diante dessa incerteza, um mecanismo patogênico proposto seria que a lactação resultaria em uma distensão em longo prazo de ácinos e ductos, facilitando a ruptura dessas estruturas e induzindo uma resposta granulomatosa. Um fator que vai ao encontro dessa proposta é citado por Muna et al.⁵ que relatou algumas mães que preferiram realizar a amamentação em apenas uma das mamas e desenvolveram a patologia na mama contralateral que sustentou distensão sem alívio.

Outro mecanismo proposto por Howell et al.¹⁰ sugere ser um componente do leite humano o responsável e Taylor et al., como citado no estudo de Al-Khaffaf et al.,⁴ sugerem ser o extravasamento de secreções lactacionais causadores da resposta inflamatória granulomatosa.

Enfim, na revisão realizada, há uma tendência maior em se considerar essa hipótese como provável do que descartá-la, pois mesmo que essa não seja a principal teoria ela não é rejeitada em geral.

2.4.2 Hiperprolactinemia

A prolactina é secretada por células lactotróficas (mamotróficas) que são encontradas em quantidades abundantes na adeno-hipófise. A produção deste hormônio está sob controle inibitório do hipotálamo, sendo o mediador inibitório a dopamina. Os reflexos neuronais provenientes da mama estimulam a secreção do fator liberador de prolactina (PRF) no hipotálamo e, assim, a sucção constitui o principal estímulo para liberação da prolactina. Ademais, durante a gestação, aumentam em número os lactotrofos e a eficiência na produção de prolactina, ambos provavelmente sob a influência do estrogênio.²²

Além desse mecanismo específico da gestação, existem outros fatores que influenciam a produção de prolactina e esses estão vinculados ao controle inibitório pela dopamina. Os antagonistas da dopamina, que estimulam a liberação de prolactina, incluem os agentes antipsicóticos, as fenotiazidas, metoclopramida e os agonistas da dopamina, que suprimem sua liberação incluem bromocriptina, incluem levodopa e outras medicações.²²

Com a prolactina aumentada há a formação de uma arquitetura lóbulo-alveolar semelhante à da mama na gestação mesmo em uma paciente não grávida. Tendo em vista essa condição, alguns autores consideram a hiperprolactinemia como uma possível causa.^{4, 6, 13} Akcan et al.⁶ a citou, porém não defendeu como hipótese mais provável. Stefanon et al.¹ relatou o achado de hiperprolactinemia associado ao uso de metoclopramida e fenotiazida e Rosen's com fenotiazida. Já Erhan et al.¹⁶ encontrou hiperprolactinemia nas suas paciente com recorrência e, assim, atentou o fato desse ser um possível agente complicador e não necessariamente causal. Por fim, a tendência é considerar essa hipótese, porém não a adotar como um agente principal.^{11, 16}

2.4.3 Anticoncepcional Oral

Alguns autores defendem uma relação entre MGI e o uso de ACO^{1, 4, 6, 13, 14, 15} e o mecanismo proposto seria a própria alteração induzida pelo medicamento na mama. Sabe-se que este induz hiperplasia dos ductos lobulares causando obstrução por descamação das células epiteliais ductulares, distensão dos ductos e, finalmente, reação inflamatória perilobular.^{1, 11} Essas alterações gerariam um estado de “pseudo gestação” que, associada à atividade secretória mamária, proporcionariam um ambiente favorável ao aparecimento da patologia.¹⁰

Tuli et al.²⁰ já mencionaram que essa relação é conflitante e suas pesquisas relataram que 0 a 33% das pacientes com a patologia estavam em uso de ACO. Como não há consenso e alguns autores não encontraram relação necessária entre uso de ACO e aparecimento da patologia, não se descarta essa possibilidade,^{2, 5, 8, 19} entretanto essa é apenas mais uma sugestão etiológica.

2.4.4 Deficiência de alfa-1-antitripsina

A tendência é que os poucos estudos que citam essa possibilidade apenas o relatem, mas não o defendam com a ênfase percebida nos outros mecanismos^{1,13} e, na revisão realizada, apenas Schelfout et al.⁷ explicaram um mecanismo possível. Como já é conhecido, a alfa-1-antitripsina, juntamente com a alfa-2-macroglobulina, é responsável por mais de 90% da capacidade das proteases inibitórias do soro. A alfa-1-antitripsina inibe os efeitos destruidores de enzimas proteolíticas e, assim, ajuda a limitar os efeitos destrutivos de infecções. Dessa forma, o que se supõem é que a diminuição desse componente levaria a uma menor proteção aos efeitos nocivos a que a mama poderia ser exposta em várias circunstâncias e aumentaria as chances do aparecimento de patologias como a MGI.

2.4.5 Reação Auto-imune

Keller e Wolloch foram os primeiros a descreverem um caso de MGI na literatura mundial e sugeriram uma causa auto-imune para esta.⁷ Hoje, essa hipótese é aceita por grande parte dos autores.^{3, 13, 19, 20}

Para Akcan et al.⁶ a similaridade entre MGI e doenças auto-imunes como tireoidite granulomatosa, prostatite granulomatosa, orquite granulomatosa e a resposta ao tratamento com corticóides reforçam essa teoria.⁴ Erhan et al.¹⁶ sugerem que a injúria ao epitélio ductal pode resultar em uma reação inflamatória mediada por células T com a formação de granulomas centrolobulares. O achado da predominância de células T nos estudos imunohistoquímicos em 14 de seus 18 pacientes diagnosticados com MGI reforçam a teoria desse processo patogênico. Outros autores relatam a associação da MGI com algumas doenças auto-imunes como granulomatose de Wegener, sarcoidose, arterite de células gigantes, poliarterite nodosa^{13,14} como uma evidência dessa teoria.

Entretanto, essa hipótese tem sido desafiada por alguns autores que não encontraram anormalidades imunológicas em seus pacientes.^{4, 14} Segundo Rosen's,¹¹ a distribuição perilobular e as características dos granulomas do processo inflamatório sugerem a reação mediada por células a uma ou mais substâncias concentradas nas secreções mamárias ou células lobulares, mas nenhum antígeno específico foi identificado. Por esse motivo, um fenômeno auto-imune parecia ser improvável e, na ausência de vasculite ou um proeminente componente de células plasmáticas no infiltrado reacional, esse fato seria ainda mais evidente.

Assim, essa teoria, como todas as outras é muito questionada e, por não se ter uma certeza científica, controversa.

2.4.6 Corynebacterium

Desde o princípio, tem sido relatada a associação da MGI com muitas condições como infecções por fungos, parasitas, bactérias como *Mycobacteria*. Recentemente, algumas publicações tem associado a MGI com a presença de um gênero de bactéria denominado *Corynebacterium*, sendo que os primeiros casos foram relatados em 1996.²³

Paviour et al.¹⁷ ao analisar 24 pacientes, encontrou bacilos gram positivos em 12 mulheres, sendo que 9 preenchiam os critérios diagnósticos de MGI. Segundo os autores, quando diagnosticado MGI, o *Corynebacterium* contabilizou mais de 40% dos microorganismos isolados, seguido de outros patógenos como enterobactérias (14% do isolado), *Staphilococcus* coagulase negativo (14% do isolado), *Staphilococcus aureus* (13%

do isolado) e *P. Acnes* (6% do isolado). Outro estudo retrospectivo de nove anos²³ encontrou que 50% das suas pacientes com MGI apresentavam cultura positiva para *Corynebacterium*.

Nos anos mais recentes, devido às técnicas de seqüenciamento genético, está havendo uma grande mudança na classificação e identificação do gênero dessa bactéria resultando na descrição de várias novas espécies.²⁴ Várias dessas são bem conhecidas como o *Corynebacterium diphtheriae*, mas outras como *Corynebacterium striatum*, *Corynebacterium xerosis* são menos usuais.¹⁷ Porém, as de interesse a esse estudo são as relacionadas a doenças da mama, em especial a MGI. Entre esses estão *Corynebacterium kroppenstedtii*– o mais freqüente– seguido do *C. Amycolatum*, *C. Tuberculostearicum*, *C. Accolens*, entre outros.

O *Corynebacterium Kroppenstedtii* foi descrito pela primeira vez em 1998 por Collins et al., quando uma cepa deste foi isolada do escarro humano. Esta espécie integrou uma nova e vasta linhagem filogenética do gênero *Corynebacterium*.²⁴ Os achados característicos são bacilos gram positivos, não formadores de esporos, catalase positivo, urease e nitrato redutase ausentes. O que a diferencia das outras espécies desse gênero é a lipofilia mais a reação à esculina positiva, sendo que essa última é rara entre as outras do gênero.^{17, 24}

Contudo, como essas espécies são componentes naturais da flora epitelial humana questiona-se se o envolvimento seria apenas por colonização, contaminação ou propriamente infecção. Segundo alguns autores, o achado de bacilos gram positivos associados a uma forte reação inflamatória leucocitária -em especial o acúmulo de células polimorfonucleares- são forte evidência de que esse agente seria causal.^{23, 17, 18} Para Riegel et al.,²⁴ a significância clínica é fortalecida pela presença de *Corynebacterium* no método gram, reação leucocitária, múltiplas amostras positivas para *Corynebacterium* e nenhum outro organismo encontrado. Outro estudo descreve que o achado dessas bactérias em tecido profundo envolto por reação granulomatosa inflamatória no início do quadro clínico combateria a hipótese da colonização.¹⁷

Todavia, a despeito das suposições, há a necessidade de se estudar mais profundamente e provar, de forma científica, a veracidade dessa teoria. Contudo, poucos

são os estudos que fazem essa relação e acredita-se que o menor número de publicações e achados sejam devido a métodos de pesquisa e cultura incorretos que subvalorizariam o achado e dificultariam sua testificação.²⁴

2.4.7 Outros agentes

Como já descrito, vários fatores etiológicos tem sido sugeridos, porém não há um consenso. Os mais defendidos foram os acima descritos, mas outros foram citados como o cigarro,^{6, 15, 25} diabetes mellitus (DM). Pourbagher et al.¹⁵ discutiram três casos de MGI em pacientes que apresentavam DM e concluíram que a conexão entre eles poderia ser incidental, haja vista estudos anteriores não encontraram relação entre ambas. Mesmo assim, sugeriram que mais estudos fossem realizados pela possibilidade do DM predispor, de fato, a MGI. Poucos autores^{3, 25} propuseram que tratamentos hormonais poderiam estar associados sem, no entanto, discorrer sobre o assunto. Outra hipótese foi a do dano ao epitélio produzido por um trauma local.^{4, 6, 7}

Muitas são as sugestões de fatores etiológicos e estas são bem embasadas, mas nenhuma foi provada. Há a possibilidade de essa ser uma doença multifatorial e, assim, várias dessas teorias estarem corretas quando sugestionam algum fator como provável na etiologia da MGI. No entanto, esse ainda é um assunto que necessita de mais estudos.

2.5 Manifestações clínicas

Segundo a presente revisão de literatura, a maioria das pacientes que desenvolve essa forma de mastite são mulheres no período reprodutivo com uma média de idade em torno dos 30 anos, com relatos de casos em pacientes com 11 e 83 anos⁶ e um caso em homem.¹⁹ A apresentação típica é de uma massa endurecida, fixa, não raramente dolorosa que pode comprometer qualquer área da mama poupando a região retroareolar. Essa massa costuma ser bem definida, porém pode se apresentar como nodularidade difusa.² Lai et al., conforme citado no estudo de Tuli et al.,²⁰ registraram que 100% das mulheres com MGI confirmada histopatologicamente inicialmente se apresentaram com massas mamárias palpáveis.

Azlina et al.²⁵ concluíram em seus estudos que essas lesões variam de 1 a 10 cm, com uma média de 5,5 cm, dado esse em conformidade com outras literaturas. Geralmente, a massa é unilateral afetando qualquer quadrante da mama.²⁰ Alguns estudos sugeriram ser mais presente na mama esquerda,⁶ mas a maioria concorda serem ambas as mamas afetadas igualmente.^{10, 13} O envolvimento bilateral é incomum podendo ocorrer em até 25% dos casos.^{1, 20} Pode haver fixação ao músculo peitoral ou à pele¹⁹ ou um espessamento cutâneo associado sugerindo carcinoma.¹ Segundo Tuli et al.,²⁰ aproximadamente em 56% das suas pacientes inicialmente foi suspeitado carcinoma.

Azlina et al.²⁵ encontraram em seu estudo uma duração média dos sintomas de dois meses. Os pacientes com apresentação mais prolongada podem desenvolver fístulas, abscessos, inversão do mamilo, inflamação da pele e ulceração.²⁰ Derrame papilar, galactorréia e linfonodos axilares suspeitos usualmente não estão presentes¹ e estima-se que esse último esteja presente em apenas 15% das pacientes.¹⁵

Evidencia-se, nesse momento, que a apresentação clínica dessa patologia não é específica e assemelha-se a outras condições havendo necessidade de diferenciá-la. Ademais, essa patologia é um diagnóstico de exclusão e outras doenças precisam ser descartadas antes daquele ser firmado. Por isso, faz-se necessário o conhecimento de suas características em exames complementares que viabilizarão a instituição diagnóstica.

2.6 Exames Complementares

2.6.1 Ultrassonografia

Os achados ultrassonográficos da MGI são classificadas em cinco categorias: normal; lesões nodulares; área focal diferente do tecido mamário normal circunjacente; lesões múltiplas, relativamente bem circunscritas, tubulares heterogêneas ou nodulares hipoecóicas; lesões irregulares, hipoecóicas com sombra acústica posterior.¹⁵ A avaliação com Doppler, não solicitada usualmente, revela um aumento da vascularização na lesão e no tecido circunjacente.²

Essas características ultrassonográficas são inespecíficas e abrangem muitas patologias podendo sugerir tanto um processo benigno como maligno. Como consequência,

esse exame costuma não ser conclusivo, apesar de importante na avaliação do paciente. Entretanto, o aspecto ultrassonográfico de múltiplas imagens tubulares hipoecóicas e heterogêneas, freqüentemente contíguas e confluentes, foram descritas por Han et al.¹ como fortemente sugestivas de MGI. Mas, nem sempre essa é a aparência do exame e devido aos resultados falso-positivos e falso-negativos o resultado final pode ser confirmado unicamente com a histologia.¹⁹

2.6.2 Mamografia

Há poucos relatos na literatura sobre a aparência mamográfica da MGI. Como já firmado, a MMG não é um bom exame para pacientes jovens com mama mais densa e é mais sensível em mamas idosas que apresentam um componente gorduroso mais proeminente. Nos casos das mamas mais densas, o exame pode ser negativo.⁸

Os achados relatados têm sido descritos como normal, pequenos nódulos mal definidos, densidades assimétricas extensas e distorção do tecido mamário sem microcalcificações.¹ Desses achados os mais comuns são o aumento da densidade assimétrica do tecido fibroglandular, melhor visualizado quando comparado com a mama contralateral que costuma não apresentar margem distinta, efeito de massa ou microcalcificação.⁸

Densidade assimétrica é um achado mamográfico não específico que pode ser visto em mamas normais ou em vários tipos de doenças como o câncer. Esse é um sinal sutil de malignidade especialmente visto no carcinoma lobular, apesar do achado mais freqüente de um carcinoma de mama em crescimento ser uma massa e/ou microcalcificações malignas. Dessa forma, diferente da USG, esse exame não apresenta um achado característico que sugestione a MGI e ambos os métodos necessitam da histologia para confirmação diagnóstica, pois apenas sugerem ou excluem outras patologias.

2.6.3 Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética (RNM) vem sendo utilizada como um método complementar diagnóstico. Kocaoglu et al., segundo descrito no estudo de Tuli et al.,²⁰

acharam variadas aparências no exame e foram incapazes de identificar imagens características da doença, sugerindo então a limitada utilidade diagnóstica desse método.

Um estudo recente avaliou a potencial utilidade da RNM contrastada no diagnóstico da MGI realizando esse exame em pacientes com diagnóstico histopatológico confirmado desta. A RNM contrastada revela a vascularização das lesões e pode ser útil na diferenciação de cânceres das lesões benignas. Isso porque ela é focada na dinâmica vascular em detrimento de atributos morfológicos da lesão e indiretamente revela a natureza vascular e o potencial maligno. Nesse exame, lesões que mostram um pico entre a fase inicial e do meio e são seguidas por um sinal decrescente ou um platô na fase tardia são mais propensas a serem malignas. Casos que não exibem nenhum pico são mais propensos a serem benignos. Contudo, apesar de serem analisadas essas situações de aumento de vascularização essa não pode ser quantificada, ou seja, ainda assim não se consegue diferenciar entre lesões inflamatórias e tumores.²

Pelo exposto anteriormente, conclui-se que exames radiológicos de rotina não diferenciam MGI do carcinoma, entretanto são importantes no raciocínio clínico.

2.6.4 Citologia

O diagnóstico da MGI pode ser desafiador, pois tanto a clínica quanto a maioria dos exames complementares podem ser não conclusivos. Um exame que proporciona maiores informações é a PAAF que coleta material para análise citológica, no entanto esse exame é freqüentemente inconclusivo.

Quanto à composição dos granulomas, as bibliografias apresentam um maior consenso sobre esse tema apenas com diferenças sutis como o fato de alguma não citar um dos componentes ou acreditar que dado componente é menos freqüente. Todavia, em linhas gerais, há uma conformidade e a reação usualmente encontrada é a de um granuloma não-caseoso composto de células gigantes, neutrófilos, linfócitos, células plasmáticas, histiócitos, células de Langerhans e menos freqüentemente necrose gordurosa e microabscessos contendo leucócitos polimorfonucleares.^{11, 13, 19, 20}

Porém, como descrito, não houve consenso em todas as características e, para Diesing et al.,¹³ essa reação não se correlaciona com ectasia ductal ou retenção de

secreções, já Rosen's¹¹ afirmou que mudanças lactacionais podem ser encontradas em mulheres com lactação recente o que levaria à dilatação dos ductos e inflamação periductal ou intraductal.

Por fim, essas características citológicas podem ser inconclusivas ao tentar se diferenciar essa patologia do carcinoma, outras doenças granulomatosas da mama, ectasia ductal, mastite periductal, mastite de células plasmáticas, sarcoidose e vasculite.⁶ Inclusive, tem sido descrito alguns casos em que a aspiração para análise citológica levou a alguns diagnósticos errôneos de câncer e posterior mastectomia. Então, esse exame é capaz de excluir algumas hipóteses, sugerir outras, mas não é confirmatório.

2.6.5 Histologia

O diagnóstico da MGI é sugerido pela PAAF (citologia), mas confirmado pela biópsia (histologia)¹⁹ quando há os granulomas inflamatórios não-caseosos descritos acima centrados nos lóbulos (lobulite granulomatosa). Essa localização dos granulomas o diferencia de outras entidades granulomatosas da mama. Em casos mais severos, granulomas inflamatórios confluentes podem obliterar essa típica distribuição lobulocêntrica complicando o diagnóstico. Formações de microabscessos podem ocasionalmente envolver todo o lóbulo e metaplasia escamosa do epitélio lobular e ductal pode ocorrer.²⁰

Como já citado, a MGI é um diagnóstico de exclusão, então outras condições granulomatosas da mama precisam ser descartadas. Assim, apesar dos pacientes com MGI raramente apresentarem sinais sistêmicos de infecção, a cultura de espécimes para exclusões diagnósticas deve ser realizada.²⁰

Conclui-se com essa explanação que tanto a clínica como métodos de imagem e a própria citologia são importantes ao raciocínio diagnóstico, mas de forma freqüente seus resultados são não conclusivos. Para um diagnóstico final, a avaliação histopatológica assume função crucial, pois ela exclui as possibilidades aventadas em exames anteriores e confirma a patologia.

2.7 Diagnóstico diferencial

A MGI é uma patologia com diagnóstico de exclusão, ou seja, para que este seja firmado há a necessidade de se excluir algumas doenças que se assemelham. Entre elas o carcinoma de mama, doenças granulomatosas da mama e outras patologias em menor expressão.

2.7.1 Câncer de mama

A maioria dos estudos concorda ser o câncer de mama um dos diagnósticos diferenciais mais importantes, pois a confusão diagnóstica pode resultar em tratamentos agressivos como uma mastectomia diante de uma patologia benigna.²⁰ As semelhanças entre essas patologias podem estar presentes em todos os itens do tripé diagnóstico, assim a exclusão dessa exige uma investigação completa e criteriosa da paciente.

No exame físico, a usual apresentação de uma massa dolorida extra-areolar que pode estar associada com fixação à pele, ao músculo peitoral e ocasional retração mamilar ou linfadenopatia propiciam essa suspeita.^{6, 10} É comum o aparecimento de alterações cutâneas como inflamação, pele em casca de laranja e ulceração que confundem com carcinoma, em especial o tipo inflamatório.¹⁰ Em exames complementares, o achado de uma massa hipoecóica⁶ ou opacidade nodular¹³ na USG, uma densidade assimétrica difusa do tecido fibroglandular⁶ na MMG e alterações como massas homogêneas aumentadas com bordas irregulares, distorção do parênquima e parênquima assimétrico⁶ na RNM também suscitam a dúvida diagnóstica. A citologia pode apresentar pequenos grupos epiteliais com núcleo hiper cromático que manteriam o câncer no diagnóstico diferencial.

Com essa explanação, conclui-se que, apesar de serem doenças não relacionadas, elas podem apresentar muitas semelhanças e seu diagnóstico diferencial ser mais trabalhoso. Ao final, essa confirmação diagnóstica seria realizada pela histologia através do achado de granulomas característicos outrora descritos e ausência das alterações encontradas no câncer. Entretanto, segundo Rosen's et al.,¹¹ é importante que o câncer seja considerado também na reação granulomatosa, pois enquanto na maioria dos casos esse complexo não usual apresenta áreas compostas por carcinoma intraductal ou invasivo

facilmente identificado, a associação com carcinoma é, às vezes, obscurecida por essa reação.

2.7.2 Doenças granulomatosas da mama

Outras patologias que necessitam ser excluídas ao se realizar o diagnóstico de MGI são as granulomatosas que podem afetar as mamas como tuberculose, sarcoidose, histoplasmosse, brucelose, actinomicose, entre outras. Serão descritas, nesse momento, as de maior expressão relativa na literatura, provavelmente em virtude de sua maior prevalência comparativa, pois essas são patologias raras.

De início será discutida a tuberculose mamária. Essa patologia foi descrita pela primeira vez em 1829 por Ashley Cooper. Desde então, poucos foram os relatos devido à raridade da apresentação mesmo em locais epidêmicos.²⁶ Supõe-se que isso ocorra, pois a mama parece ser resistente à ação do bacilo da tuberculose. Essa patologia pode ser considerada primária apenas se não houver manifestações da tuberculose em outras partes do organismo e secundária quando houver manifestações em outros locais. A forma primária é rara, o que facilita a realização do diagnóstico diferencial.^{26, 27}

Assim como a MGI, afeta mulheres lactantes jovens e multíparas podendo ocorrer descarga papilar. Pode ser classificada como nodular, disseminada ou abscesso. O abscesso é um modo comum de apresentação em mulheres jovens. A lesão nodular comumente é central ou localizada no quadrante superior externo da mama²⁶ e possui tamanho, consistência e mobilidade variável. Isso permite que esta seja facilmente confundida com outras afecções.²⁷

Então, para efetuar o diagnóstico diferencial são necessários exames complementares. A MMG apresenta limitada utilidade, haja vista que os achados podem ser indistinguíveis de outras patologias. Como afeta tipicamente mulheres jovens com mama mais densa, a USG é o exame que melhor define a lesão e, por ajudar a visualizar a lesão e dirigir a agulha na obtenção do material para a histologia, esta tende a aumentar as taxas de PAAF bem sucedidas ao invés de promover o diagnóstico definitivo.²⁶ Isso porque, assim como a MMG, esse exame pode apresentar achados indistinguíveis de outras patologias. Na

histologia, são visualizados granulomas centrados em ductos e não em lóbulos como na MGI. Além disso, os granulomas são caseosos, enquanto na MGI estes são não-caseosos.²⁸

Como as características histológicas da tuberculose e MGI se assemelham torna-se necessário descartar essa patologia através da ausência de visualização do bacilo em exame. Porém, isso nem sempre ocorre, pois a tuberculose mamária é paucibacilar e conseqüentemente testes como a microscopia, cultura não apresentam a mesma utilidade diagnóstica que a tuberculose pulmonar.²⁶ Um exemplo é o relato de Sriram et al.²⁶ em que a paciente ao realizar os exames acima descritos não foi encontrado evidências de tuberculose e, então, diagnosticou-se MGI. Iniciou tratamento padrão para esta patologia e, sem resposta, alterou-se o tratamento para o esquema terapêutico da tuberculose com êxito.

Outra patologia granulomatosa é sarcoidose. Esse é um processo granulomatoso de origem desconhecida. A doença sistêmica pode afetar as mamas de mulheres na segunda ou terceira década de vida, entretanto essa é uma apresentação rara. Geralmente, as lesões mamárias são detectadas após o diagnóstico da patologia ter sido estabelecido baseado nas típicas manifestações clínicas da doença e, apenas raramente a sarcoidose se apresenta como um tumor mamário primário acompanhado de linfonomegalia. A apresentação clínica é de uma massa firme que pode ser confundida com carcinoma, tuberculose ou mesmo a própria MGI.¹¹

Como explanado, é comum a forma secundária da doença. Nesse caso, evidências radiológicas de envolvimento de linfonodos em pulmões ou mediastino são usualmente presentes e o teste de Kveim é positivo na maioria dos casos.¹⁶ O aspecto histológico dos granulomas pode evidenciar halo frouxo de linfócitos, sendo por tal motivo designados “granulomas desnudos” ou “granulomas nus”. Os granulomas são não-caseosos, separados dos lóbulos e ductos mamários e centrados em um arranjo perivascular acompanhados de uma inflamação linfocítica desprovida de neutrófilos^{16, 28} o que a diferencia da MGI. A impregnação argêntica revela fibras de reticulina na periferia e no interior dos granulomas sarcoídeos.²⁹

Outras patologias granulomatosas ainda mais raras podem ser diferenciadas da MGI. Isso é realizado através de exames de culturas sem o crescimento dos

microorganismos responsáveis pelo aparecimento dessas patologias e, também, pela ausência dos sinais e sintomas sistêmicos da doença em questão.

2.7.3 Doenças fúngicas

Geralmente, as lesões causadas por esses microorganismos ocorrem em associação com infecções sistêmicas e os pacientes apresentam os efeitos destas. Na histologia, não apresentam padrão lobulocêntrico e, tipicamente, resultam em um envolvimento mais difuso da mama. Os microorganismos são prontamente demonstrados em amostras histológicas submetidas à apropriadas colorações histoquímicas.¹⁶ Um exemplo da afecção fúngica que pode acometer a mama é a histoplasmose.

2.7.4 Doenças Auto-ímmunes

Doenças auto-ímmunes como granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa são doenças granulomatosas que podem acometer as mamas ocasionalmente. O envolvimento vascular é diagnóstico nessas condições,¹⁶ além da clínica peculiar a cada patologia.

2.7.5 Lesões inflamatórias da mama

O diagnóstico diferencial da MGI inclui lesões inflamatórias da mama como ectasia ductal, necrose gordurosa e reação a corpo estranho. Granulomas inflamatórios centrados em lóbulos não são visualizados na ectasia ductal. Na resposta ao corpo estranho, o corpo estranho pode ser demonstrado e, na necrose gordurosa, há uma disjunção do padrão regular de linfócitos com a formação de espaços de lipídeos envoltos por histiócitos espumosos e freqüente formação de anticorpo de células gigantes.¹⁶ Por fim, essas patologias são diferenciadas da MGI pelo exame clínico e exames complementares.¹⁹

2.7.6 Doenças parasitárias

Filariose,^{10, 16} teníase¹⁰ são exemplos de doenças parasitárias que podem acometer as mamas de forma rara. Entretanto, essas doenças parasitárias são excluídas com uma contagem normal de eosinófilos, coloração negativa e culturas negativas.²⁸

2.7.7 Outras

Várias outras afecções são citadas como possíveis diagnósticos diferenciais com a MGI. Entre elas listam a sífilis,²⁰ actinomicose,^{10, 20} salmonelose,¹⁶ doença da arranhadura do gato,¹¹ brucelose,³⁰ entre outras. Quando há suspeição devido às manifestações clínicas concomitantes é realizado investigação com exames específicos.

Em resumo, em um paciente em que a mastite granulomatosa é suspeitada, material fresco proveniente de um procedimento cirúrgico deve ser submetido à análise microbiológica, incluindo cultura de bactérias, fungos¹⁶ para a exclusão dessas doenças.

2.8 Tratamento

O tratamento foi, até então, largamente cirúrgico devido a sua semelhança com o câncer. A excisão da área da mama contendo o granuloma proporcionou a cura em muitas pacientes, mas a taxa de infecção da ferida pós-operatória é mais alta do que o esperado para uma condição originalmente não infectada.¹⁰ Como consequência, a conduta mais adotada são cirurgias apenas em casos refratários ou coleções persistentes e, nos casos de abscesso e fístula, excisão cirúrgica ampla e até mastectomia podem ser indicados.²⁰

Apesar das discussões, a biópsia excisional é o tratamento primário recomendado mesmo propiciando o surgimento de complicações como recorrência, fístula e formação de abscesso.^{10, 14} Isso porque a excisão é um importante instrumento terapêutico e diagnóstico^{6, 10, 15, 25} já que o material retirado pode ser analisado em laboratório. Se, após sua realização, não houver atraso na cicatrização da ferida, infecção ou recorrência outras terapias adicionais não são necessárias.⁶

Em casos de lesões extensas, a cirurgia de imediato nem sempre é a melhor opção devido ao resultado estético ruim. A terapia com corticóides está indicada pela sua capacidade de diminuir a lesão e a frequência de recorrência.^{1, 6, 14} A corticoterapia foi preconizada por Hertogh et. al a partir de 1980 e, desde então, têm alcançado bons resultados,³¹ todavia maiores avaliações acerca do uso de corticóides são requeridas.¹⁰ No estudo de Baslaim et al.⁵ o corticóide não foi utilizado por causa do fenômeno auto-imune não ter sido provado e a terapia não ser isenta de efeitos colaterais. Segundo estes, essa conduta seria reservada para casos refratários com envolvimento mamário difuso.

Outra opção são os antiinflamatório não esteroidal (AINE). Segundo Howell et al.¹⁰ a adição desse parece produzir alívio dos sintomas, contudo Derman et. al.³¹ acreditam ser esses pouco eficazes. Diesing et al.¹³ citaram, além das drogas anti-inflamatórias usuais, a colchicina como benéfica em reduzir os procedimentos cirúrgicos e propiciar os mais conservadores. O uso da colchicina foi iniciado com Plouvier et al. nos casos de resistência à corticoterapia na dose de 2mg por dia durante 10 dias, seguidos de 1mg por dia por mais 16 meses.³¹ Provavelmente essa droga age potencializando a ação anti-inflamatória, haja vista que, conforme o site up to date, essa é uma droga anti-inflamatória utilizada em condições não responsivas à terapia com corticóide.

Devido à recorrência após o tratamento com corticóides é possível que a MGI mantenha-se latente e, por razões desconhecidas, possa reaparecer meses depois, por isso seguimento em longo prazo é recomendado. É incerto se um tratamento com dose baixa de corticóide deva ser oferecido como uma medida adicional na prevenção da recorrência. Os estudos encontraram vários resultados e aventou-se que a terapia com corticóide em doses baixas seria mais benéfica. Contudo, condições complicadas por abscesso, drenagem cirúrgica e tratamento com antibiótico devem ser instituídos antes da terapia com corticóide.²⁵ Outra questão importante é a exclusão de doenças infecciosas antes da instituição do tratamento com corticóide.⁶

Muito ainda se questiona sobre o tratamento ideal dessa patologia e a terapêutica mais adequada ainda é incerta.^{6, 20} A possibilidade de uma infecção primária ser a responsável pela formação de um granuloma é questionada, mas o uso de antibióticos é usualmente de pouca ajuda.¹⁰ Não há informações suficientes sobre antibioticoterapia no tratamento da MGI e a maioria das lesões são estéreis no pré-operatório. Infecção mista de anaeróbios e aeróbios pode ser vista após recorrência e, nesses casos, antibióticos devem ser usados.⁶

Alguns autores recomendam tratamento conservador para a doença devido ao quadro auto-limitado, entretanto essa postura é questionada devido à confusão diagnóstica ser muito comum nessa patologia.⁶ O que tem sido firmado é que a confirmação histopatológica e exclusão de malignidade e outras doenças granulomatosas poderia resultar em um tratamento não operatório. Em um recente estudo, 50% das pacientes que receberam

tratamento expectante obtiveram completa resolução do quadro em uma média de 14,5 meses.²⁰

Como explanado anteriormente, nos últimos tempos tem sido usual a confirmação da patologia por exames como a PAAF e o manejo tem se tornado mais conservador.¹⁰ Há autores que afirmam ser nem excisão completa e nem conduta conservadora instituídos como tratamento padrão. Essa deve ser individualizada de acordo com a apresentação clínica.⁵ Um algoritmo comum é o tratamento inicial expectante com acompanhamento clínico regular para pacientes com sintomas leves a moderados. Pacientes com doença clinicamente avançada ou sintomas mais severos, em que uma causa infecciosa foi excluída, prednisona oral diária é um regime comum. Não existe consenso sobre a dose ideal, segundo Diesing et al.¹³ a terapia com duas doses diárias de 30 mg de prednisolona é recomendada por, no mínimo, 6 semanas, mas deve ser continuada até completa remissão. Esse, inclusive, foi o esquema também adotado por Azlina et al.²⁵ em seu estudo. Howell et al.¹⁰ já relatou uma dose de 30 a 60 mg de prednisolona diária que deve ser continuada por 6 meses com redução gradual da dose.

Na prática, diferentes esquemas corticóides são adotados, porém percebe-se um fator comum que é o abandono do tratamento pelos pacientes e isso poderia ser um dos fatores responsáveis pela alta taxa de recorrência – 50%. Nos casos de doença recorrente ou refratária ao tratamento com corticóide, agentes imunossupressores como metrotexate e azatioprina têm sido usados com respostas variáveis, mas com mínimas evidências clínicas.^{13, 20}

Independente da conduta adotada pelo serviço, nota-se que o curso da doença é caracterizado por uma resolução lenta⁵ e qualquer tratamento exige um acompanhamento longo. Ademais, experiências sobre o tratamento ideal para MGI ainda são limitadas.⁶

2.9 Prognóstico

Conforme as bibliografias utilizadas nesse trabalho, essa patologia apresenta um bom prognóstico, haja vista essa é uma doença benigna e auto-limitada.

2.10 Morbidade e mortalidade

O curso da doença é caracterizado por uma resolução lenta⁵ acompanhada pelo aparecimento de complicações como formação de abscesso, fístulas,^{3, 5, 14} ulcerações de pele¹ e infecções secundárias^{3,15} em até 50% dos casos^{3, 5, 7} Contudo, a história natural da MGI é de uma condição auto-limitada sem relatos de fatalidades.⁷

2.11 Seguimento

Na literatura, diferentes taxas de recorrência têm sido reportadas após excisão^{3, 5, 7} com uma variação de 5 a 50% dos casos. Seguimento em longo prazo é indicado para que haja o início da terapêutica no pronto aparecimento dos sintomas de recorrência.⁵ Esse tempo ainda não foi estipulado pela falta de conhecimento acerca da patologia. Baslaim et al.⁵ sugerem um acompanhamento a cada 3-6 meses com exame clínico nos primeiros dois anos e após anualmente. Caso haja aparecimento de sintomas adicionais serão realizados exames complementares diagnósticos.

3 OBJETIVOS

Relatar um caso de mastite granulomatosa acompanhada na MCD e realizar uma revisão da literatura sobre o tema.

4 RELATO DO CASO

Paciente feminino, 42 anos, branca, casada, quatro internações obstétricas anteriores procura o atendimento de emergência da MCD no dia 25/03/2008 relatando dor intensa na mama direita há 5 dias e saída de secreção amarelada pelo mamilo há 1 dia, sem outras queixas. Sem história de trauma local ou febre. A última menstruação datava de 15 dias antes da consulta. Há 2 anos não realizava mamografia, porém as anteriores eram normais segundo a paciente.

Ao exame físico estava em bom estado geral, sinais vitais estáveis e não apresentava alterações em outros aparelhos ou sistemas. A inspeção estática e dinâmica mamária revelava mamas de médio volume, não pendentes, sem abaulamentos ou retrações, ausência de alterações cutâneas. À palpação, o parênquima mamário não apresentava alterações em ambas as mamas e a expressão papilar da mama esquerda era positiva com eliminação de secreção láctea e a mama direita com secreção amarelada sem odor fétido. A axila estava livre.

Antecedentes Ginecológicos e Obstétricos: quatro gestações, sendo dois partos normais, uma cesariana e um aborto. Fez interrupção do trânsito tubário há 3 anos, ou seja, não está em uso de métodos anticoncepcionais hormonais. Nega patologias mamárias anteriores e cessou uma amamentação há 6 meses, inclusive relatou que o filho não gostava de amamentar na mama direita.

Antecedentes pessoais: nega comorbidades, uso de medicamentos ou alergias.

Antecedentes familiares: nega história familiar de câncer.

História fisiológica e social: nega tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas.

Baseado na história e exame físico, a hipótese diagnóstica inicial foi de ectasia ductal e como tratamento foi receitado anti-inflamatório não esteroideal (AINE). Solicitou-se uma MMG e USG mamária.

A paciente realizou o tratamento, mas manteve os sintomas e procurou a emergência no dia 10/04/2008. O exame físico permaneceu inalterado. Optou-se, então, pela realização de uma USG que evidenciou ectasia ductal leve na mama direita e mama esquerda sem

alterações. Assim, manteve-se o diagnóstico de ectasia ductal, foi solicitada novamente uma MMG e receitado paracetamol para dor.

No dia 13/04/2008 a paciente procura a emergência com queixa de piora da dor. O exame físico da mama direita evidenciava intensa hiperemia na junção dos quadrantes externos, com endurecimento local, sem fistulização. Baseado na história e nesse exame físico foi realizado diagnóstico de mastite e, como tratamento, receitado cefalexina com orientação da paciente realizar acompanhamento na unidade básica de saúde.

Porém, a paciente apresentou piora a despeito do tratamento antibiótico realizado conforme orientação médica e retornou no dia 03/05/2008. Ao exame físico, apresentava abscesso na junção dos quadrantes externos da mama direita sem fistulização. Foi, então, realizada drenagem cirúrgica com colocação de dreno de penrose, mantida a antibioticoterapia prescrita em consulta anterior e encaminhada ao ambulatório de mastologia.

No dia 12/05/2008 foi à consulta no ambulatório de mastologia da MCD. Ao exame físico da mama direita apresentava eritema em junção dos quadrantes externos com áreas de flutuação dolorosas à palpação e pequeno orifício de drenagem peri-areolar. A paciente trouxe a MMG realizada no dia 17/04/2008 que constava corpos mamários com parênquima parcialmente lipossustituído sem nódulos ou microcalcificações suspeitas. Calcificações benignas em mama esquerda. BIRADS 2.

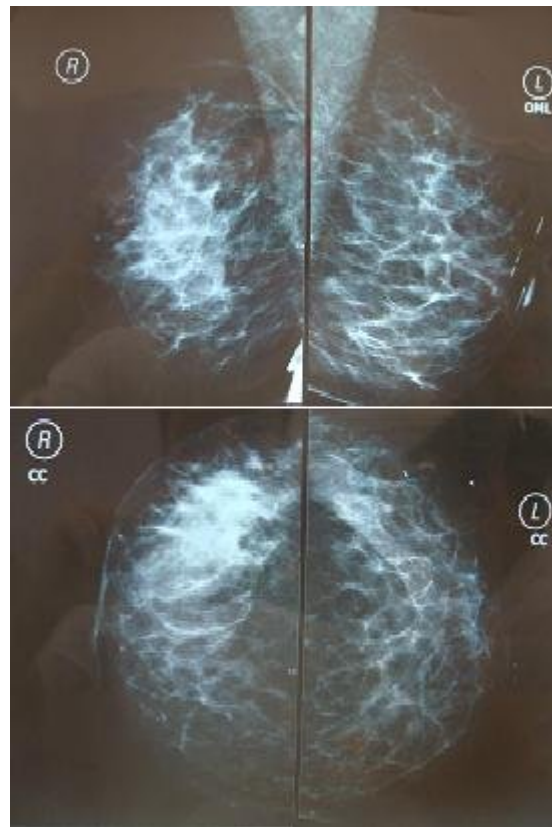


Figura 6: Mamografia do dia 17/04/2008

A paciente também trouxe uma USG de mama que realizou no dia 22/04/2008. Este evidenciou formação nodular isodensa de contornos indistintos medindo 1,7 x 1,6 no quadrante inferior externo da mama direita. Questionou-se galactocele e foi sugerido biópsia com agulha fina guiada por USG.



Figura 7: Ultrassonografia do dia 22/04/2008

Nesse mesmo dia, foi realizado PAAF da mama direita. Foram 8 esfregaços fixados em álcool e corados pelo método Papanicolau. À microscopia o exame revelou esfregaços constituídos predominantemente por numerosos neutrófilos, macrófagos, debris celulares e adipócitos necróticos fagocitados. Observavam-se de permeio células epiteliais sobrepostas de aparência atípica, com núcleos aumentados e nucléolos conspícuos, além de fragmentos estromais contendo fibroblastos atípicos. O comentário do exame foi que as atipias acima descritas em células epiteliais e nos fragmentos estromais poderiam corresponder a atipias reativas e reparo mesenquimal, associados ao exuberante processo inflamatório observado. Entretanto estes achados não os permitiam descartar, em bases citológicas, processo neoplásico associado. Recomendou-se, além de correlação com achados clínicos e de imagem, estudo histológico da lesão, segundo indicação clínica.

Nesse dia, então, decidiu-se por internação para se realizar a drenagem do abscesso e biópsia incisional em centro cirúrgico.

No dia seguinte, 13/05/08, foi realizada drenagem de abscesso de mama direita com colocação de dreno de penrose e biópsia incisional. Solicitou-se cultura da secreção e dosagem de prolactina em função de uma galactorréia contralateral. A paciente realizou o procedimento sem intercorrências, permaneceu internada por 24 horas em uso de quinolona endovenosa e teve alta com levofloxacino via oral.

Em 26/05/08 a paciente em seu retorno pós-operatório trouxe alguns resultados de exames. A prolactina estava em 25,9 (normal de 2,8 a 29,2). A cultura realizada apresentou crescimento de *Staphylococcus epidermidis* sensível a levofloxacino e o anatomopatológico por biópsia incisional revelou uma biópsia de cápsula de abscesso compatível com mastite lobular granulomatosa. A pesquisa de BAAR e fungos foi negativa.

Nesse momento, aventou-se o diagnóstico de mastite lobular granulomatosa e foi prescrito Bromocriptina 5mg ao dia e retorno marcado em 2 semanas.

A paciente retornou à consulta dia 09/06/08 sem intercorrências no pós-operatório. Manteve-se a bromocriptina e foi agendado retorno em mais 2 semanas. No retorno do dia 23/06/08 ela continuava sem alterações no pós-operatório, então se iniciou corticoterapia com deflazacort 6mg duas vezes ao dia e suspendeu-se a bromocriptina.

No retorno do dia 07/07/08, apresentava nova formação nodular em quadrante superior externo da mama direita, com sinais flogísticos e saída de secreção purulenta pelo orifício de drenagem prévia. Foi coletado novo material para cultura e agendado retorno em 1 semana. No dia 14/07/08 retorna com cultura de *Staphylococcus aureus*. Foi internada para nova drenagem em Centro Cirúrgico e iniciado tratamento antibiótico com Unasyn e mantido o tratamento instituído na consulta do dia 23/06/08. A biópsia incisional e drenagem foram realizadas no dia seguinte sem intercorrências. O laudo anatomopatológico revelou processo inflamatório crônico com tecido de granulação.



Figura 8: Mama da paciente na consulta do dia 15/07/08

Após realização dos procedimentos a paciente recebeu alta e retornou no dia 28/07/08 para avaliar e realizar nova USG mamária direita. Esta revelou várias lojas contendo coleção líquida heterogênea, associadas à fístula em quadrante superior externo direito e sem fistulizar em quadrante inferior externo direito e entre quadrante inferior interno direito (3 horas-palpável). Observou-se loja retroareolar direita adjacente ao mamilo que se estendia pelo sistema ductal entrando em contato com as demais e prolongamento axilar direito com linfonodo de aspecto reacional. A conclusão foi abscesso em mama

direita, com várias lojas e extensão ductal de aspecto benigno. BIRADS 2. Foi, então, encaminhada ao serviço de Reumatologia para avaliação.

Nesse mesmo dia, realizou a consulta com o serviço de reumatologia do Hospital Universitário. Foram solicitados vários exames para se descartar as várias doenças já descritas na revisão de literatura que poderiam ser a causa da MGI. Retornou nesse serviço no dia 13/08/08 com os exames solicitados em consulta anterior: raio x de tórax, hemograma, enzimas hepáticas, cultura de secreção, pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), derivado de proteína purificada (PPD), velocidade de hemossedimentação (VHS), anticorpo contra o antígeno Ro (anti- Ro), fator antinuclear (FAN), anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), proteína C reativa (PCR). Todos foram normais.

Com base nos exames acima, as doenças que poderiam ser as desencadeadoras da MGI, como tuberculose e doenças auto-imunes, foram descartadas e o diagnóstico de MGI firmado. A conduta foi iniciar colchicina na dose de 0,5 mg duas vezes ao dia por 3 meses, diclofenaco 100 mg uma vez ao dia por 20 dias, deflazacort 6mg dois comprimidos por 30 dias, após 1 comprimidos por 15 dias e seguir com 0,5 comprimido por 15 dias com a intenção da suspensão desse após esse esquema. Devido à cultura, foi receitado sulfametoxazol -trimetoprim de 12/12 horas por 17 dias. A bromocriptina manteve-se suspensa.

Retornou com a reumatologia no dia 03/10/08. Apresentava nova lesão eritematosa em mama direita, sem febre ou outros sinais e sintomas. A conduta foi manter a colchicina 0,5 mg duas vezes ao dia, o diclofenaco não foi reintroduzido, o deflazacort seguiu com o esquema proposto inicialmente. Iniciou-se novo esquema corticóide com prednisona em doses decrescentes de 30mg, 20 mg e 10 mg.

A paciente ainda em acompanhamento com a reumatologia, retornou no dia 13/10/08 para o seguimento da Mastologia. Nessa consulta, notou-se melhora significativa do aspecto das lesões, boa cicatrização, sem formação de abscessos ou fístula.



Figura 9: Mama da paciente na consulta do dia 13/10/08

Dia 13/11/08, em consulta com a equipe de reumatologia, a paciente estava sem queixas e mantinha a melhora importante das lesões. Nessa consulta optou-se pela diminuição sequencial de prednisona em doses de 20mg, 10 mg e 5 mg. Manteve-se a colchicina na dose 0,5 mg, porém três vezes ao dia e o restante das medicações como o deflazacort e o diclofenaco completaram seu esquema inicial sem reintrodução.

A última consulta realizada pela Mastologia foi dia 08/12/08. Nesta, a paciente não apresentava as queixas relatadas em consultas anteriores e as mamas evidenciavam melhora substancial. Mantinha-se em uso de prednisona 5mg duas vezes ao dia e colchicina 0,5 mg três vezes ao dia conforme orientação da equipe de reumatologia. Nenhuma nova conduta foi realizada.

A última consulta com a equipe da reumatologia foi dia 15/04/09. Nesta a paciente não relatava queixas e apresentava quase remissão completa das lesões anteriores sem novas lesões. Estava ainda em uso de prednisona 5 mg uma vez ao dia e colchicina 0,5 mg três vezes ao dia. Como plano, foi reduzido a prednisona para 2,5 mg por 30 dias para suspensão após esse esquema. A dose da colchicina manteve-se em 0,5 mg, porém retornou para duas vezes ao dia até a próxima consulta quando será avaliada a manutenção desta.

5 DISCUSSÃO

Mastite lobular granulomatosa é uma rara doença inflamatória crônica da mama.^{3, 4, 5, 6, 7, 8} Até o ano de 2003, apenas 120 casos foram descritos na literatura mundial¹³ e a revisão desta não consta a incidência da patologia na população geral. Esse fato se deve à própria raridade da patologia e aos poucos estudos existentes sobre a mesma.

Conforme a revisão de literatura as pacientes afetadas estão em seu período reprodutivo, com uma média de 30 anos, havendo raras exceções. A paciente em estudo encaixa-se nesse perfil epidemiológico.

A discussão sobre a provável etiologia é conflitante e vários fatores têm sido implicados, como gestação e lactação,^{1, 2, 4, 5, 10, 15} anticoncepcional oral,^{1, 2, 5, 8, 10, 11, 19} deficiência de alfa-1-antitripsina,^{1, 7, 13} reação auto-imune,^{3, 13, 19, 20} *Corynebacterium*^{17, 23, 24} e outros menos frequentes como diabetes mellitus¹⁵ e cigarro.^{6, 15, 25} O único fator etiológico encontrado na paciente, dentre os propostos pela literatura foi a lactação recente.

A variabilidade da apresentação clínica e duração dos sintomas refletem a heterogeneidade dessa entidade.⁵ Essa doença tipicamente manifesta-se como uma massa endurecida, fixa, não raramente dolorosa, que pode comprometer qualquer área da mama, poupando a região retroareolar. Envolvimento bilateral, descarga mamilar e linfonodomegalias usualmente não ocorrem² e o tamanho do tumor varia de 1 a 8 centímetros, com uma média de 6 centímetros.¹¹

A paciente do relato iniciou com um quadro inespecífico de descarga papilar com secreção amarelada pela mama direita, sem qualquer outra alteração. Como descrito, essa não é uma característica usual da doença e, por esse motivo, foi realizado um diagnóstico de ectasia ductal. A paciente evoluiu com piora do quadro e vinte dias após a primeira consulta retornou com piora da dor e início de hiperemia nas junções dos quadrantes externos, endurecimento local, sem fistulização. Pelas características clínicas e história de amamentação recente, suspeitou-se de mastite. A paciente realizou tratamento conforme a orientação médica, mas um mês após o início deste retornou com um abscesso em junção dos quadrantes externos. O raciocínio clínico foi que essa era uma complicação da mastite

diagnosticada na consulta anterior. Novos abscessos surgiram e foi, então, solicitada uma USG que questionou galactocele e orientou a realização de uma PAAF guiada por USG.

A paciente foi submetida a uma PAAF inconclusiva que sugeriu a realização de um estudo histológico e, quase dois meses após a primeira consulta, realizou biópsia incisional que diagnosticou um processo granulomatoso e, com a exclusão de outras patologias foi firmado o diagnóstico de MGI.

A descrição clínica revela que a paciente não apresentou um quadro clínico em conformidade com a maioria dos estudos que relatam massa mamária como uma característica presente em grande parte dos casos. A paciente iniciou com uma apresentação infrequente de secreção papilar seguido de vários episódios de abscessos que são as complicações do quadro de MGI. Contudo, a despeito dessa apresentação incomum, o diagnóstico foi realizado.

Como afirmado, os exames complementares são inespecíficos. A MMG e USG podem adicionar ao diagnóstico, mas não são conclusivas. PAAF e *core biopsy* são importantes na conduta, entretanto a citologia sugere o diagnóstico, mas a histologia confirma este.¹⁹ Nesse caso, de acordo com a literatura, a paciente apresentou exames de imagem inespecíficos e inconclusivos que apenas afastavam uma hipótese maligna. A PAAF, realizada em função dos abscessos recidivantes, também foi inconclusiva e até sugeriu a possibilidade de câncer. O diagnóstico apenas foi firmado mediante a histologia e exclusão de outras patologias.

Devido ao limitado conhecimento, não há um consenso sobre o manejo terapêutico ideal. Entre as opções de tratamento, um bem difundido é o manejo inicial expectante em pacientes com sintomas leves a moderados. Em pacientes com doença mais avançada ou sintomas mais severos sem etiologia infecciosa o tratamento com corticóides é uma opção comum. E, em casos de doença recorrente e refratária às terapias acima, agentes imunossupressores tem sido utilizados com respostas variáveis. Finalmente, as opções cirúrgicas são reservadas aos casos refratários e com múltiplas coleções.²⁰

A paciente, por não ter um diagnóstico precoce devido à própria raridade da doença que faz que com essa não seja suspeitada no princípio, foi submetida a vários tratamentos. Quando realizado o diagnóstico de MGI, quarenta e cinco dias após a primeira consulta, de

início foi receitado bromocriptina para suprimir totalmente a lactação e, como a paciente apresentou abscessos, recebeu tratamento com antibióticos. Após dois meses e meio da primeira consulta, foi cessado o antibiótico e a bromocriptina e iniciado o corticóide deflazacort. Um novo quadro de formação de abscessos se iniciou e foi realizado drenagem e novo esquema de antibioticoterapia. Houve recidivas nos abscessos e a paciente foi, então, encaminhada ao serviço de reumatologia que trocou o antibiótico, prescreveu antiinflamatórios como AINE e colchicina e manteve a corticoterapia com deflazacort. Após, o tratamento foi modificado conforme a evolução da paciente, com suspensão de algumas drogas e introdução de outras como o corticóide prednisona. A paciente, quatro meses após a primeira consulta, iniciou com remissão mais evidente do quadro clínico, sem novas complicações como o aparecimento de abscessos até a última consulta.

Como descrito, o tratamento, quando instituído o diagnóstico de MGI, utilizou apenas as medicações descritas na presente revisão de literatura. Apesar dessas ainda serem motivo de controvérsia e não haver protocolos de tratamento, as dosagens utilizadas também foram semelhantes a que se encontram nos estudos publicados. Como há o relato de essa ser uma doença com remissão espontânea não se pode atribuir, com convicção, a remissão da doença em um determinado momento pelo uso de alguma medicação. Contudo, bons resultados foram visualizados na vigência do uso das medicações descritas acima.

Em suma, o presente relato evidenciou um caso de MGI em que as características, a princípio, sugeriam outros diagnósticos. Esse fato também é em função da raridade da doença e sua escassa ocorrência na prática médica. O diagnóstico não foi aventado, segundo registros médicos, até que o exame de histopatologia revelasse um processo granulomatoso e sugerisse MGI e, como consequência, a paciente foi submetida a variados tratamentos. Contudo, mesmo na vigência de um diagnóstico firmado de MGI, as incertezas que cercam essa patologia são inúmeras e o manejo ideal das pacientes ainda é motivo de muitas discussões.

Como as incertezas que norteiam esta doença são muitas, esse trabalho objetivou reunir o conhecimento relatado em artigos científicos e discutir sobre essa patologia pouco conhecida na prática médica diária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stefanon CC, Gonçalves AF, Lima R, Rossi K. Mastite granulomatosa idiopática: aspectos clínicos, radiológicos e ultra-sonográficos. *Radiol Bras* 2005; 38(3): 225- 230.
2. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Imaging of granulomatous mastitis: assessment of three cases. *The Breast* 2004; 13: 510- 514.
3. Marriott DA, Russell J, Grebosky J, Wallace AM, Joste N, Royce ME. Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis Masquerading as a Breast Abscess and a Breast Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 564- 565.
4. Al-Khafalat B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic Granulomatous Mastitis: A 25-Year Experience. *American College of Surgeons* 2008; 206 (2): 269- 273.
5. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Heterogeneous Disease with a Variable Clinical Presentation. *World J Surg* 2007; 31: 1677- 1681.
6. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. *World J Sur* 2006; 30: 1403- 1409.
7. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 97: 260- 262.
8. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous Mastitis: Imaging Findings with Histopathologic Correlation. *Clinical Radiology* 2002; 57: 1001- 1006.
9. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Doenças da mama*. 2th edition. 2002: 62-63.
10. Howel JD, Barker F, Gazet JC. Granulomatous Lobular Mastitis: report of a further two cases and a comprehensive literature review. *The Breast* 1994; 3: 119- 123.
11. Rosen's PP. *Breast Pathology*. 1th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 32-34.
12. Khamapirad T, Hennan K, Leonard M, Eltorkey M, Qiu S. Granulomatous lobular mastitis: two case reports with focus on radiologic and histopathologic features. *Annal of Diagnostic Pathology* 2007; 11: 109- 102.
13. Diesing D, Axt-Fliedner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Fiedrich M. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 233- 236.


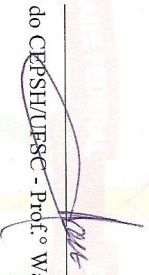
14. Pérez JA, Bohle J, Sánchez G, Carrasco C, Mariángel P. Mastitis granulomatosa idiopática. Diagnóstico y tratamiento en 14 casos. *Rev Chil Cir* 2007; 59 (4): 259-263.
15. Pourbagher A, Tokmak N, Pourbagher MA, Koc Z. Idiopathic Granulomatous mastitis: A report of three cases. *European Journal of Radiology Extra* 2005; 56: 1- 5.
16. Erhan Y, Veral A, Kara E, Özdemir N, Kapkac M. Özdedeli E, Yilmaz R, Koyuncu A, Erhan Y, özbal O. A clinicopathologia study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *The Breast* 2000; 9: 52-56.
17. Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, Lang S, Holland D. *Corynebacterium* Species Isolated from Patient with Mastitis. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 1434- 1440.
18. Ang LMN, Brown H. *Corynebacterium accolens* Isolated from Breast Abscess: Possible Association with Granulomatous Mastitis. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; 05: 1666- 1668.
19. Heer R, Shrimankar J, Griffith CDM. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological or cytological examination: a cautionary tale. *The Breast* 2003; 12:283- 286.
20. Tuli R, O'Hara B, Hines J, Rosenberg AL. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *International Seminars in Surgical Oncology* 2007; 4: 21.
21. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins- Patologia Estrutural e Funcional. 6ª edição. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2000: 979- 1002.
22. Rang HP, Dale MM. Farmacologia. 5ª edição. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2003: 462- 468.
23. Mathelin C, Riegel P, Chenard MP, Brettes JP. Letter to the editor- Brief communication. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 119: 260- 261.
24. Riegel P, Liégeois P, Chenard MP, Mathelin C, Monteil H. Isolations of *Corynebacterium* from a breast abscess. *International Journal of Medical Microbiology* 2004; 294: 413- 416.
25. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Path M, Hisham N. Chronic Granulomatous Mastitis: Diagnostic and Therapeutic Considerations. *World Journal of Surgery* 2003; 27: 515- 518.
26. Sriram KM, Moffat D, Stepleton R. Tuberculosis infection of the breast mistaken for granulomatous mastitis: a case report. *BioMed Central* 2008; 1: 273.

27. Goldman KP. Tuberculosis of the breast. *Tubercle* 1978; 59: 41- 45.
28. Goldberg J, Baute L, Storey L, Park P. Granulomatous mastitis in pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2000; 96: 813- 815.
29. Daldon PEC, Arruda LHT. Granuloma não-infeccioso: sarcoidose. *Anais Sociedade Brasileira de Dermatologia* 2007; 82 (6): 559- 571.
30. Jensenius M, Hermansen NO, Jahr G, Caugant DA, Vene S. Brucellar mastitis: presentation of a case and review of the literature. *International Society for Infectious Diseases* 2008; 12: 98- 113.
31. Derman MA, Perrotin F, Lafrancq T, Roy E, Lansac J, Body G. Mastite Granulomateuse Idiopathique: Revue de la littérature illustré par 4 observations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999; 28: 800-807.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado conforme a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovado em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

ANEXO 1

	
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos	
CERTIFICADO	Nº 009
<p>O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, CERTIFICA que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP</p>	
APROVADO	
PROCESSO: 015/09 FR- 241040	
TÍTULO: Relato de caso de lesão benigna simulando câncer e revisão de literatura.	
AUTOR: Carlos Gilberto Crippa e Elizabeth Fillard Tonello	
DPTO.: CCS/UFSC	
FLORIANÓPOLIS, 16 de fevereiro de 2009.	
 Coordenador do CEPSH/UFSC - Prof.º Washington Portela de Souza	