

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MASTOLOGIA**

WATSON VIANA VIEIRA

**MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA: DESCRIÇÃO DE UMA
SÉRIE DE CASOS**

VITÓRIA – ES
2017

WATSON VIANA VIEIRA

**MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA: DESCRIÇÃO DE UMA
SÉRIE DE CASOS**

Monografia apresentada como pré-requisito parcial para conclusão de Residência Médica em Mastologia pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Orientadora: Prof^a. Mestre Carolina Loyola Prest Ferrugini

VITÓRIA – ES

2017

WATSON VIANA VIEIRA

**MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA: DESCRIÇÃO DE UMA
SÉRIE DE CASOS**

Monografia apresentada como pré-requisito parcial para conclusão de Residência Médica em Mastologia pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo. Qualquer citação atenderá às normas de ética científica.

Aprovado em _____ de _____ de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Mestre Carolina Loyola Prest Ferrugini - Mastologista
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Prof^a. Mestre Janine Martins Machado - Mastologista
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof^a. Renata Scarpat Careta - Patologista
Universidade Federal do Espírito Santo

AGRADECIMENTOS

Agradeço minha orientadora, professora Carolina Loyola PrestFerrugini, pela confiança e dedicação, por toda liberdade no desenvolvimento deste estudo e ter acreditado em meu potencial me conduzindo para esta realização.

Às pacientes que aceitaram e foram fundamentais na construção desta série.

A minha família e a noiva Lívia, por todo incentivo e souberam entender minha ausência para a produção deste estudo.

E não poderia esquecer Tatiany Lessa e Bárbara Pariz, pela parceria sempre.

Acima de todos, ao meu Deus que me serve todos os dias e me concedeu a capacidade de realizar este trabalho.

RESUMO

A Mastite Granulomatosa Idiopática (MGI) é uma doença inflamatória crônica rara, benigna e autolimitada de etiologia desconhecida. A incidência é incerta, acomete geralmente mulheres em período fértil com história recente de gestação e aleitamento. A literatura sugere que, a confirmação histopatológica combinada à exclusão de malignidade e de outras causas de doença granulomatosa são apontadas como relevantes para a decisão clínica e para a prevenção de tratamentos desnecessários. O estudo envolveu dez casos de mulheres atendidas no Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM). As pacientes foram diagnosticadas no período de julho de 2015 a novembro de 2016, e até o término da pesquisa, ainda estavam em acompanhamento. O tratamento dos casos envolveu medicações descritas na revisão de literatura; mesmo que alguns medicamentos ainda são motivos de controvérsia por vários autores e porque ainda não há protocolos. A média de percepção dos sintomas até confirmar a doença foi de 3,2 meses. Diante das incertezas para o diagnóstico da MGI, o manejo ideal da doença ainda é pretexto de discussões e nesse contexto realizou-se este estudo com as informações identificadas em prontuários das pacientes do Serviço de Mastologia do HUCAM, tendo como base os dados da literatura nacional e internacional como forma de abranger essa patologia ainda pouco conhecida na prática médica.

Palavras-chave: Mastite granulomatosa, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

Idiopathic Granulomatous Mastitis (MGI) is a rare, benign, self-limiting chronic inflammatory disease of unknown etiology. The incidence is uncertain, it usually affects fertile women with a recent history of gestation and lactation. The literature suggests that histopathological confirmation combined with exclusion of malignancy and other causes of granulomatous disease are pointed out as relevant for unnecessary clinical decision and prevention of treatment. The study involved ten cases of women attended at the Mastology Service of the Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM). The patients were diagnosed in the period from July 2015 to November 2016, and until the end of the research, they were still under follow-up. In the treatment the case reports involved medications described in the literature review; even though some medications are still controversial by several authors and because there are no protocols yet. The mean perception of symptoms until the disease was confirmed was 3.2 months. In view of the uncertainties for the diagnosis of MGI, the ideal management of the patients is still a pretext for discussion, and in this context, this study was carried out with the information identified in the patients treated at the HUCAM Mastology Service based on data from the national and international literature as a way of covering this pathology still little known in medical practice.

Keywords: Granulomatous mastitis, Diagnosis, Treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fotomicrografia – Infiltrado misto (PAS100x).....	15
Figura 2. Fotomicrografia – Microabscesso (hematoxilina-eosina, 400x).....	15
Figura 3. Canal interrompido (Seta preta) com célula gigante multi-nucleada. (Coloração com Hematoxilina & Eosina, 400 X).....	16
Figura 4. Paciente 1 – Cicatrizes, sem tratamento medicamentoso, em acompanhamento há um ano.....	17
Figura 5. Paciente 2. Cicatrizes pós tratamento com metotrexato, sem recidiva há um ano e seis meses.....	18
Figura 6. Paciente 3. Úlceras em cicatrização após tratamento com prednisona por dois meses.....	18
Figura 7. Mastite granulomatosa. Formação amorfa, com orientação não paralela à pele, margens não circunscritas, hipoeicoica e de limites mal definidos.....	19
Figura 8. Abscesso. A: Lesão amorfa, unilocular, complexa, com margens não circunscritas, orientação paralela à pele, heterogênea, com ecogenicidade variável, predominantemente hipoeicoica e discreto reforço acústico posterior, correspondendo a abscesso com área de flutuação. B: Lesão ovoide, com margens circunscritas, orientação paralela à pele, hipoeicoica, homogênea, apresentando discreto reforço acústico posterior, correspondendo a abscesso em formação.....	20
Figura 9. A: Mamografia mostra uma massa de aparência maligna (seta) no quadrante esquerdo superior externo. B: A ultrassonografia mostra uma massa hipoeicoica de forma irregular (cerca de 1,5 cm). C: A imagem de ressonância magnética mostra uma massa aumentando a borda lobulada (seta) com um nível de preocupação intermediário de malignidade.....	20
Figura 10. Mamografia revelando seios heterogeneamente densos, com assimetria focal no quadrante superior-lateral da mama esquerda (destaque).....	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	09
2 OBJETIVOS.....	10
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
4.1 Mastite Granulomatosa Idiopática: origem e definição.....	12
4.1.1 Epidemiologia.....	13
4.2 Patologia.....	14
4.3 Manifestações Clínicas.....	17
4.4 Exames Complementares.....	19
4.5 Tratamento.....	22
5 RELATO DOS CASOS.....	24
6 DISCUSSÃO.....	27
7 CONCLUSÃO.....	29
8 PERSPECTIVAS.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A Mastite Lobular Granulomatosa, que também recebe a nomenclatura Mastite Granulomatosa Idiopática (MGI) (STEFANON et al., 2005) é uma doença rara, de condição benigna, crônica de causa desconhecida (HOLANDA et al., 2016; RUIZ-MORENO; PEÑA-SANTOS, 2012), relacionada à gravidez e à lactação, e geralmente afeta mulheres jovens em idade fértil e pode aparecer meses ou mesmo anos após a gravidez (CREMONA; TOSTO; AGNELLO, 2013; RUIZ-MORENO; PEÑA-SANTOS, 2012).

Mesmo que a origem da MGI seja idiopática, duas hipóteses evidenciam que esta doença pode ser causada por *Corynebacterium*; outra hipótese é que está relacionada a uma reação autoimune à secreção ductal, uma reação em que o parto, a lactação e o uso de contraceptivos orais desempenham papéis no desenvolvimento da doença (TONELLO, 2009).

Estudos mais atualizados sugerem a associação da MGI com o tabagismo, diabetes mellitus, o uso de contraceptivos orais, hiperprolactinemia e deficiência de alfa-1-antitripsina, entretanto, essa correlação não tem comprovação científica (GOULART et al., 2011; TONELLO, 2009).

O diagnóstico da MGI é baseado na exclusão. O exame histopatológico revela geralmente uma reação inflamatória granulomatosa, indicando a necessidade de excluir outras doenças, como tuberculose, infecções fúngicas, sarcoidose, granulomatose de Wegener, bem como as reações granulomatosas encontradas nos carcinomas (HOLANDA et al., 2016). A mamografia e a ultrassonografia podem contribuir para o diagnóstico, mas não são exames conclusivos (TONELLO, 2009).

O mecanismo patogênico etiológico proposto da doença é o dano epitelial capaz de permitir que as secreções extravasem no tecido conectivo lobular, ocasionando uma reação imune localizada, com migração de linfócitos e macrófagos (TONELLO, 2009).

A apresentação clínica e a duração dos sintomas variam, e refletem a heterogeneidade da doença. Geralmente a MGI se apresenta como uma massa endurecida, fixa, raramente dolorosa, capaz de comprometer qualquer área da mama, poupando a região retroareolar. Usualmente não ocorrem descarga mamilar, envolvimento bilateral e linfonodomegalias (TONELLO, 2009).

2 OBJETIVO

O objetivo do estudo é realizar uma revisão de literatura e relato de uma série de dez casos de MGI diagnosticados e acompanhados no Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) no período de julho 2015 a novembro 2016.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo foram relatados dez casos acompanhados no Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM). As pacientes foram diagnosticadas no período de julho de 2015 a novembro de 2016, e até o término da pesquisa, ainda estavam em acompanhamento.

Trata-se ainda de uma revisão de literatura que envolveu um levantamento bibliográfico e análise de textos relacionados.

Para a realização dessa revisão, os artigos de ordem científica foram consultados nas bases de dados dos sites PubMed, Scielo, Bireme e Google Acadêmico. Como fontes de busca foram utilizados os seguintes descritores em língua inglesa e portuguesa: Mastite granulomatosa, Diagnóstico, Tratamento.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Mastites Granulomatosa Idiopática: origem e definição

Em 1967 a terminologia “Mastite Granulomatosa Idiopática” (MGI) foi utilizada pela primeira vez ao descrever essa condição da mama parecida histologicamente com a tuberculose (TONELLO, 2009).

Inúmeros processos na patogenia da MGI são responsáveis pelas inflamações granulomatosas da mama, por isso podem ser incluídos no termo genérico de mastite granulomatosa (TONELLO, 2009); no entanto, alguns autores como Going et al. em 1987 apontaram a terminologia “mastite lobular granulomatosa” para separar essa lesão das outras formas de mastite granulomatosa periductal, que são outras formas de apresentação das doenças granulomatosas que podem afetar as mamas, como: tuberculose, sarcoidose, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes, reação a corpo estranho, micoses, etc. (TULI et al., 2007).

Na literatura mundial, o termo foi utilizado pela primeira vez, em 1972 por Kessler E. e Wolloch Y. (PÉREZ; OTERO; GÓMEZ, 2015; LIZANO et al., 2013; TORREGROZA-DIAZGRANADOS et al., 2007), foi a partir daí que surgiu a diferenciação da MGI com outras formas de mastite de células plasmocitárias e a descrição e separação com outras formas de mastite granulomatosa (TONELLO, 2009).

Mesmo que a origem da MGI seja idiopática, supõe-se que esta doença pode ter como causa o *Corynebacterium*. Outra hipótese é que pode estar relacionada a uma reação autoimune à secreção ductal, uma reação em que o parto, a lactação e o uso de contraceptivos orais desempenham papéis no desenvolvimento da doença (HOLANDA et al., 2016; GOULART et al., 2011).

Já foi também postulado que a MGI seria uma condição proveniente de uma resposta autoimune (BOUTON et al., 2015). Acredita-se que um dano ao epitélio ductal proveniente de um trauma, irritação química ou infecção, poderia acarretar o extravasamento de gordura no lúmen e secreção de proteínas no tecido lobular, e causar resposta granulomatosa com migração de linfócitos e macrófagos. Os testes sorológicos para os fatores antinuclear e reumatoide foram negativos (GOULART et al., 2011).

A MGI, geralmente, se caracteriza por um granuloma não caseoso e microabscessos confinados ao lóbulo da mama (TONELLO, 2009); no entanto, Al-

Kahffat et al. (2008) citam que estes microabscessos podem ser detectados ou não, e na maior parte da literatura não são descritas como uma característica intrínseca.

A MGI é uma doença inflamatória benigna, autolimitada, rara e de etiologia desconhecida (KSHIRSAGAR et al., 2017; RAMAN; MANIMARAN, 2016; BARROS et al., 2015; PÉREZ; OTERO; GÓMEZ, 2015; LIZANO et al., 2013; CREMONA; TOSTO; AGNELLO, 2013; GOULART et al., 2011; PÉREZ, et al., 2007; STEFANON et al., 2005; VERA-SEMPERE et al., 2000) e que pode mimetizar características clínicas e radiológicas de carcinomas e abscessos mamários (GOULART et al., 2011). Histologicamente se caracteriza por inflamação granulomatosa crônica dos lóbulos, sem necrose e evidência de microrganismos. Não se associa a trauma, infecção específica e corpo estranho (LIZANO et al., 2013).

4.1.1 Epidemiologia

A MGI ocorre principalmente em mulheres jovens, entre 17 e 42 anos (média de 33 anos), em idade fértil (média de idade de aproximadamente 36,5 anos) e frequentemente com lactação recente (PÉREZ; OTERO; GÓMEZ, 2015; ZHANG et al., 2014; GOULART et al., 2011; STEFANON; GONÇALVES; ROSSI, 2005). Quase invariavelmente todas as pacientes com MGI apresentam história de gravidez recente, usualmente nos últimos seis anos (STEFANON; GONÇALVES; ROSSI, 2005). A história natural da doença pode ser prolongada e também recorrente (KOK; TELISINGHE, 2010).

A literatura aponta que cerca de 16% das mulheres estão em vigência de amamentação, e comumente a apresentação da doença é unilateral, podendo comprometer qualquer quadrante da mama, com exceção da região subareolar (GOULART et al., 2011).

Kshirsagar et al. (2017) e Goulart et al. (2011) descrevem que recentes estudos identificaram que a incidência da doença ainda é incerta, no entanto, a literatura registra que nos últimos 30 anos, haviam apenas 120 casos descritos, o que evidencia a raridade da patologia. A maior série dos levantamentos realizada foi de um estudo publicado em 2010 com 43 (quarenta e três) pacientes.

O estudo de Baslaim et al. em 2007 mostraram que o total de casos de MGI correspondia a 1,8% de 1.106 mulheres com doença benigna na mama, estudo este, retrospectivo de 1996 a 2005 (GOULART et al., 2011).

Não há predisposição étnica para a MGI, mas observa-se uma frequência maior em países mediterrâneos, como Turquia, Jordânia, Ásia, Arábia, China e Malásia (TONELLI, 2009): Al-Khaffafet et al (2008) evidenciaram em seus estudos que os não caucasianos não seriam predispostos à doença.

4.2 Patologia

Pacientes com MGI frequentemente apresentam massas unilaterais ou bilaterais nas mamas de vários tamanhos (ZHANG et al., 2014). O tamanho do tumor varia de 1 a 8 cm, com uma média de 6 cm. Os achados clínicos, muitas vezes, sugerem outra patologia, como o carcinoma da mama (TONELLO, 2009).

A reação inflamatória granulomatosa centrada nos lóbulos da mama – lobulite granulomatosa – caracteriza a alteração patológica primária da MGI. Ao redor dos lóbulos são encontrados granulomas compostos por histiócitos epitelióides, células gigantes de Langerhans associados a linfócitos, células plasmocitárias e ocasionais eosinófilos. Os corpos esteroides são pouco comuns e os corpos de Schaumann não são reportados nas células gigantes formadas na MGI. Mesmo não sendo comum, a necrose de gordura e abscessos com leucócitos polimorfonucleares podem ser encontrados em alguns casos (TONELLO, 2009).

A MGI na microscopia caracteriza-se por infiltrado inflamatório misto (mononuclear e polimorfonuclear) (Figura 1), rico em histiócitos dentro e fora dos lóbulos mamários, formação de granulomas não caseosos e microabscessos (aglomerado de neutrófilos) e ausência de agentes etiológicos infecciosos (STEFANON et al., 2005).

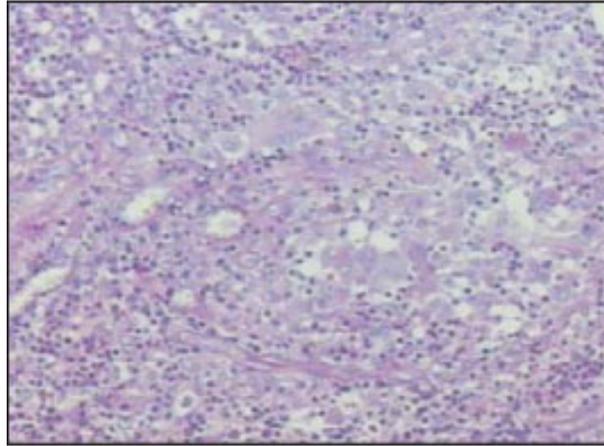


Figura 1. Fotomicrografia – Infiltrado misto (PAS100x)
Fonte: STEFANON et al. 2005, p.229.

Nos casos mais severos, os granulomas confluentes podem obstruir ou obliterar a distribuição ductolobular, principalmente na porção central do tumor. Na necrose lobulocêntrica, o abscesso formado e a fibrose contribuem para esse conseqüente desaparecimento da distribuição lobular (Figura 2).

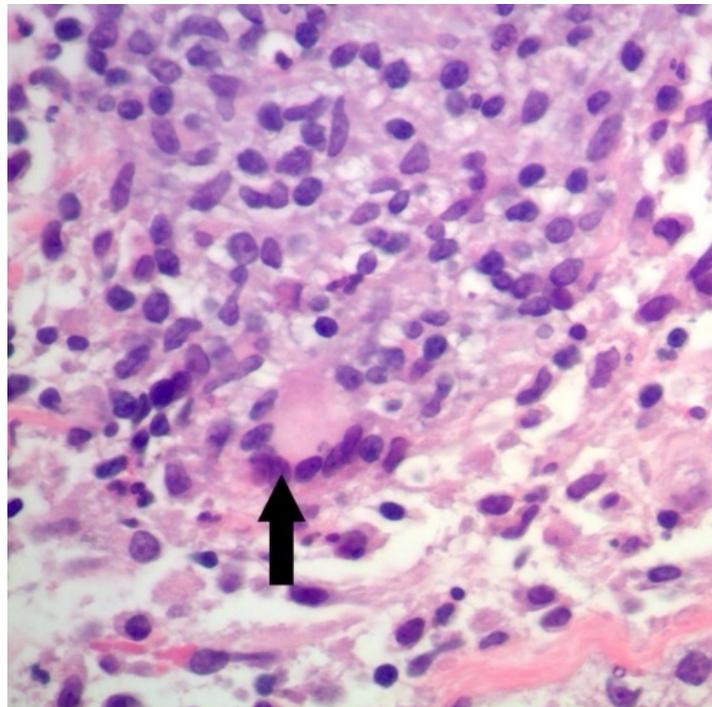


Figura 2. Fotomicrografia – Microabscesso (hematoxilina-eosina, 400x)
Fonte: PATEL et al. 2010, p.271.

A atrofia e as degenerações do epitélio lobular ocorrem nas lesões avançadas e os ductos incorporados nas lesões podem se dilatar e apresentar inflamação periductal ou intraductal, contudo, geralmente isso não é comum de acontecer. Os ductos e os lóbulos, ao serem afetados, não contêm materiais cristalinos refráteis, birrefringentes ou calcificações. A metaplasia escamosa dos ductos ou epitélio lobular são pouco comuns e as vasculites não são encontradas (TONELLO, 2009).

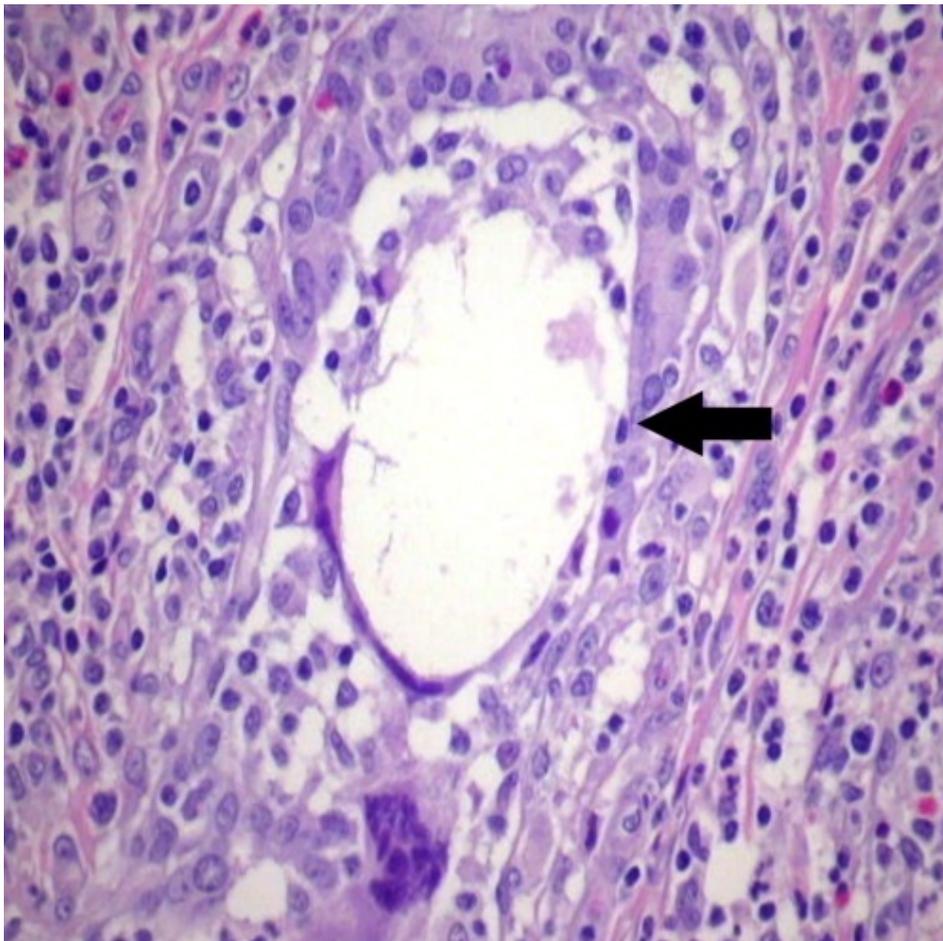


Figura 3. Canal interrompido (Seta preta) com célula gigante multi-nucleada. (Coloração com Hematoxilina & Eosina, 400 X).
Fonte: PATEL et al. 2010,p.271.

A Figura 3 ilustra a mastite granulomatosa com inflamação perilobular e periductal com células gigantes multinucleadas.

4.3 Manifestações Clínicas

A massa endurecida, fixa, não raramente dolorosa é a apresentação típica da MGI. A área acometida costuma ser bem definida, no entanto, pode apresentar nódulos difusos (TONELLO, 2009).



Figura 4. Cicatrizes, sem tratamento medicamentoso, em acompanhamento há um ano.
Fonte: Arquivo do autor.

A manifestação clínica mais comum na MGI é a palpação de nódulo em mama unilateral, ocorre cerca de 57% dos casos; dor mamária relaciona-se a 33% dos casos (GOULART et al., 2011).

Estudos comprovaram que as lesões podem variar de 1 a 10 cm, uma média de 5,5 cm. Alguns estudos sugeriram ser mais presente na mama esquerda (Figuras 5 e 6), sendo que a maioria identifica que pode afetar em ambas as mamas. O envolvimento bilateral não é muito comum, podendo ocorrer em até 25% dos casos. Pode haver fixação do músculo peitoral ou da pele, ou um espessamento cutâneo associado ao acometimento de carcinoma (TONELLO, 2009).

Aproximadamente 56% dos casos relatados no estudo de Tuli et al. 2007, foram suspeitos de carcinomas.



Figura 5. Cicatrizes pós tratamento com metotrexato, sem recidiva há um ano e seis meses. Fonte: Arquivo do autor.



Figura 6. Úlceras em cicatrização após tratamento com prednisona por dois meses. Fonte: Arquivo do autor.

Pacientes com apresentação mais prolongada podem desenvolver fístulas, inversão do mamilo, abscessos, inflamação da pele e ulceração. O derrame papilar, galactorréia e linfonodos axilares suspeitos comumente não estão presentes e estima-se que esse último seja encontrado em apenas 15% das pacientes (TONELLO, 2009).

As manifestações clínicas da MGI ainda não são específicas, por apresentar semelhanças a outras condições, por isso há necessidade de diferenciá-la para obter um diagnóstico preciso (TONELLO, 2009). O diagnóstico de MGI é dado por exclusão, descarta-se outras causas de doenças malignas e granulomatosas (GOULART et al., 2011; TONELLO, 2009), como ilustra o Quadro 1.

Quadro 1. Diagnóstico diferencial de mastite granulomatosa lobular idiopática.

Granulomatose de Wegener	Infecção Fúngica
Sarcoidose	Doenças parasitárias
Mastopatia por Diabetes <i>Mellitus</i>	Outras Colagenoses
Tuberculose Mamária	Neoplasia de Mama

Fonte: GOULART et al. 2011, p.48.

Atenta-se que mais de 50% das pacientes com MGI são diagnosticadas erroneamente com câncer de mama e conseqüente atraso no diagnóstico definitivo e possíveis tratamentos inadequados (GOULART et al., 2011).

4.4 Exames Complementares

O exame de ultrassom costuma não ser conclusivo para a MGI. A literatura explicita que as características deste examesão inespecíficas e contemplam muitas doenças, podendo detectar um processo benigno ou maligno (HOLANDA et al., 2016; TONELLO, 2009). Ao ultrassom as lesões podem serhipoecoicasirregulares ou múltiplas lesões loculadas, heterogêneas e com reforço acústico posterior (Figura 7) (GOULART et al., 2011).

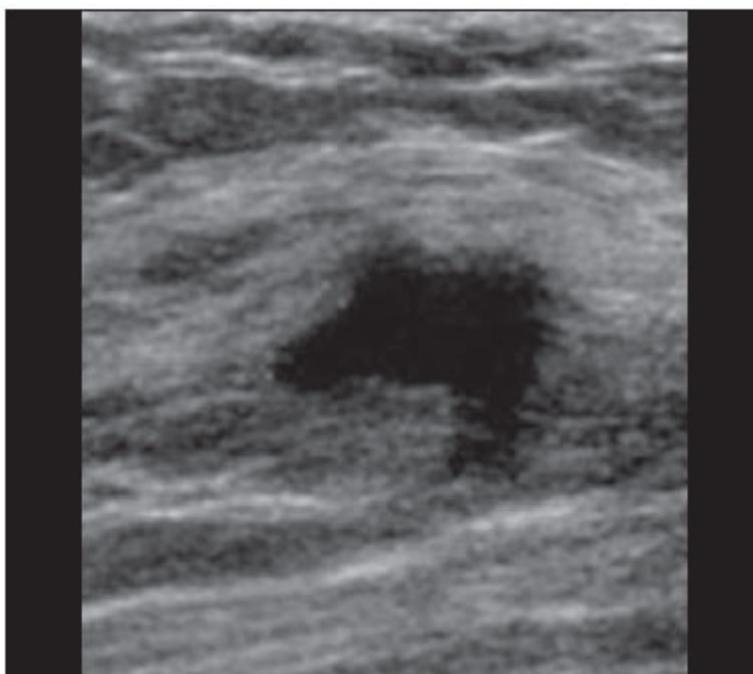


Figura 7. Mastite granulomatosa. Formação amorfa, com orientação não paralela à pele, margens não circunscritas, hipocóica e de limites mal definidos
Fonte: GOULART et al. 2011, p.47.

O aspecto ultrassonográfico de múltiplas imagens hipocóicas e heterogêneas, freqüentemente contíguas e confluentes, são sugestivas de MGI (STEFANON et al., 2005).

O Doppler, que geralmente não é solicitado, identifica um aumento da vascularização na lesão e no tecido circunjacente, mas essas revelações não são conclusivas (ZHANG et al., 2014; TONELLO, 2009).

Os achados radiológicossão indicados como método complementar e normalmente são inespecíficos. É comum detectar uma densidade assimétrica, massas hipocóicas ou estruturas nodulares (GOULART et al., 2011; TONELLO, 2009), como ilustra a Figura 8.

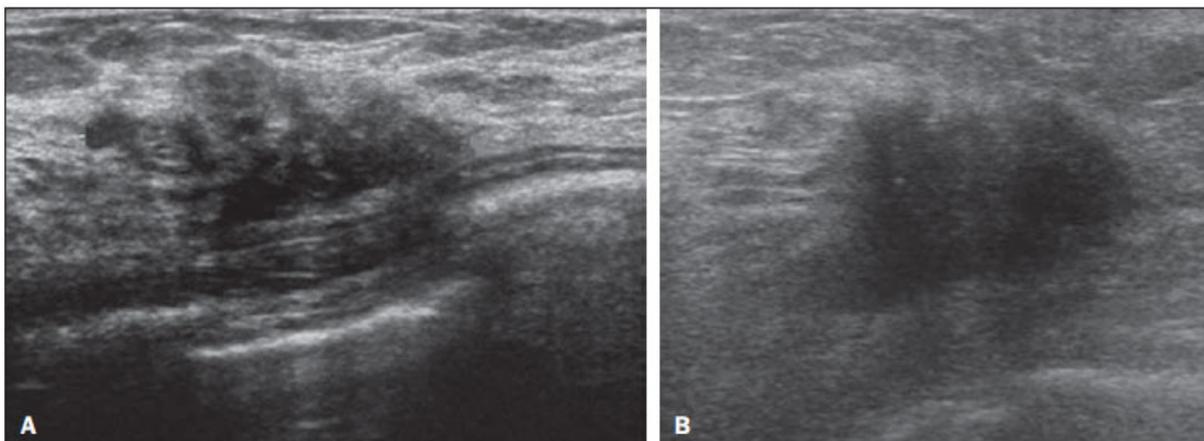


Figura 8. Abscesso. **A:** Lesão amorfa, unilocular, complexa, com margens não circunscritas, orientação paralela à pele, heterogênea, com ecogenicidade variável, predominantemente hipoeicoica e discreto reforço acústico posterior, correspondendo a abscesso com área de flutuação. **B:** Lesão ovoide, com margens circunscritas, orientação paralela à pele, hipoeicoica, homogênea, apresentando discreto reforço acústico posterior, correspondendo a abscesso em formação.

Fonte: HOLANDA et al. 2016, p.392.

Recentes estudos têm revelado o uso de ressonância nuclear magnética, como uma modalidade diagnóstica complementar. Este exame é indicado nos casos em que a mamografia (Figuras 9(A) e 10) e a ultrassonografia (Figuras 7 e 9(B)) não detectam alterações. Contudo, nenhum método de imagem permite diferenciar doenças granulomatosas e neoplasias das mamas (Figura 9) (GOULART et al., 2011; TONELLO, 2009).

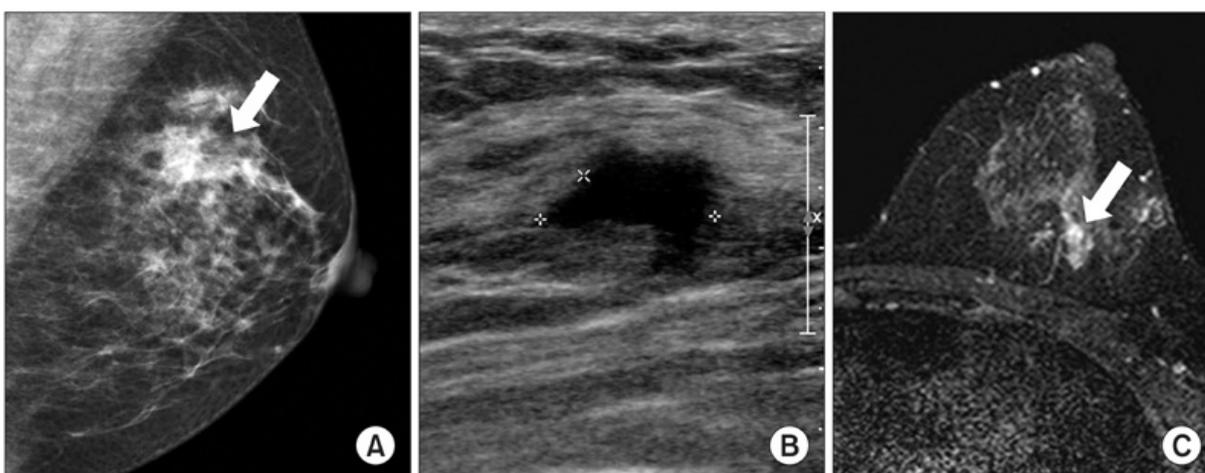


Figura 9. A: Mamografia mostra densidade de aparência maligna (seta) em quadrante superior lateral de mama esquerda. B: A ultrassonografia mostra uma imagem hipoeicoica de forma irregular (cerca de 1,5 cm). C: A ressonância magnética mostra uma imagem de maior captação, borda lobulada (seta) com um nível de preocupação intermediário de malignidade.

Fonte: MO HU et al. 2013, p.3.

Tuli et al (2007) detectaram evidências variadas no exame de ressonância nuclear magnética, e tiveram dificuldades em identificar nas imagens, características da doença e sugeriram a limitação no uso deste tipo de exame.

A literatura dispõe de poucos relatos sobre a mamografia (Figura 10), mas é firmado que este exame não é indicativo para pacientes jovens com mama mais densa e é mais sensível em mamas idosas que apresentam um parênquima mamário mais substituído de gordura. Em mamas mais densas, o exame pode ser negativo (TONELLO, 2009; DIAZGRANADOS-TORREGROZA et al., 2007).

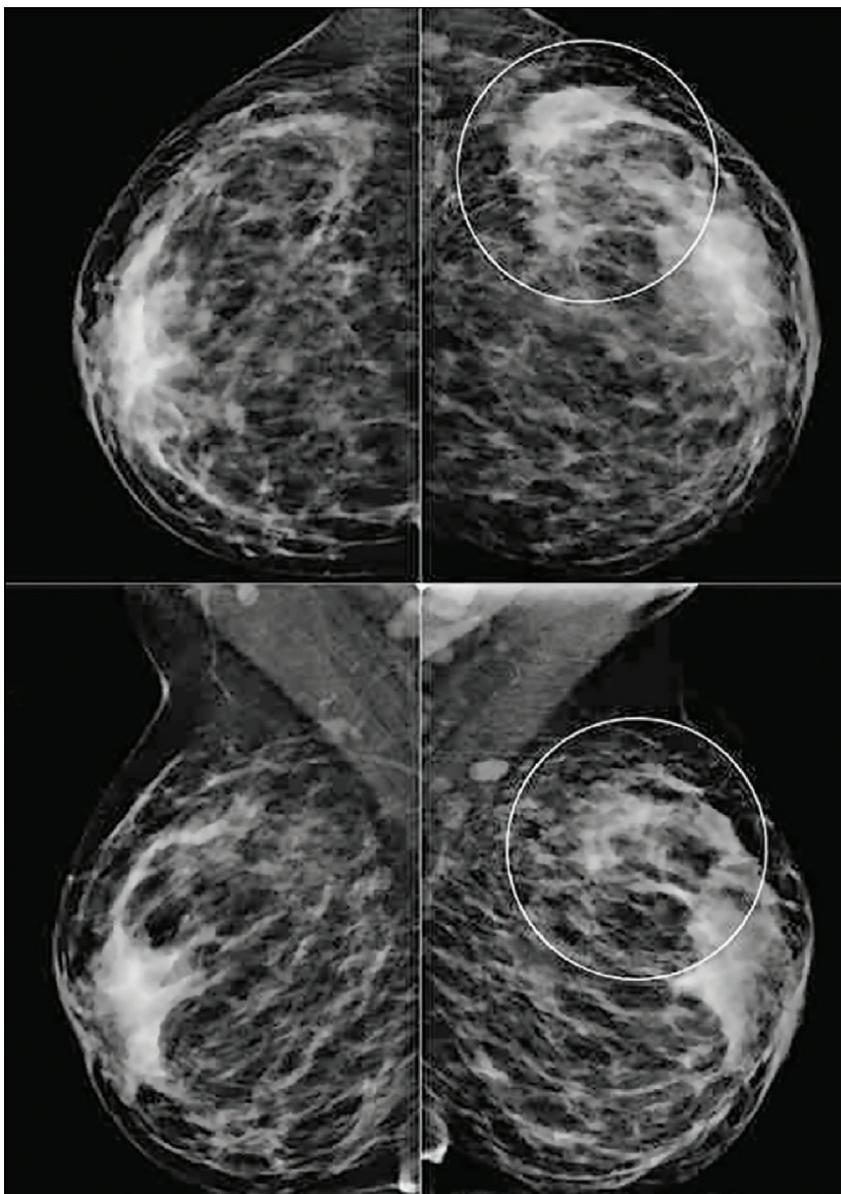


Figura 10. Mamografia revelando mamas heterogeneamente densas, com assimetria focal no quadrante superior lateral da mama esquerda (destaque).

Fonte: GRAZIANO et al. 2016, p.304.

O exame histopatológico é capaz de diagnosticar a MGI (DIAZGRANADOS-TORREGROZA et al., 2007), por caracterizar o granuloma não caseoso de células gigantes, multinucleado, restrito ao lóbulo mamário, com formação de microabscessos. Quando se faz a punção por agulha fina são encontrados histiocitosepiteloides abundantes, predomínio de infiltrado neutrofílico e ausência de necrose (RUIZ-MORENO; PEÑA-SANTOS, 2012; GOULART et al., 2011). Como pode ser ilustrado nas figuras 1, 2 e 3.

4.5 Tratamento

É recomendado o tratamento primário da MGI com a excisão local ampla, considerada mais benéfica do que a excisão limitada nos casos de doença localizada. Nos casos em que há complicações pós-operatórias e a doença resiste, recomenda-se o uso de corticoides (GOULART et al., 2011).

A terapia com corticoides tem apresentado resultado positivo, e tem sido indicada para controlar e prevenir a recorrência da doença, e também é uma opção para o tratamento primário em lesões extensas (STEFANON et al., 2005). Os esteroides também são indicados para diminuir o tamanho das lesões irredutíveis, para reduzir o tempo de fechamento da ferida operatória e para os casos em que foi realizada apenas biópsia incisional (GOULART et al., 2011).

Goulart et al. recomendam a dose de prednisona de 2 a 30 mg/dia por pelo menos duas semanas, até a resolução do quadro clínico. Indica-se o uso de imunossupressores - Metotrexato e Azatioprina - para os casos resistentes à terapia com corticoides. O hormônio prolactina deve ser avaliado e tem sido apontado como causa de resistência e recidivas quando elevado. O uso de imunossupressores foi mais efetivo no controle da inflamação e na prevenção de complicações futuras. Existem registros que revelam a espontânea resolução em 50% dos casos de MGI no período de 14,5 meses, quando o manejo é expectante. Não há necessidade de antibioticoterapia, exceto em casos de infecção secundária.

O estudo de Sheybani et al (2015) envolvendo 22 (vinte e duas) pacientes com diagnóstico de MGI, foi prescrito tratamento com prednisona, prednisona com metotrexato, ou metotrexato sozinho. Inicialmente foi administrado prednisona de 0,5-1,0 mg/kg/dia durante 3-4 semanas com resposta clínica satisfatória, após foi reduzida

5,0 mg/semana até a dose de 10,0 mg/semana que permaneceu por 2-3 semanas, não houve recorrência e o tratamento foi interrompido.

Nas pacientes com recidiva da doença foi iniciado o corticoide e a administração do metotrexato a 7,5-10 mg/semana com suplementação de 5,0 mg/dia de ácido fólico e a prednisona foi gradualmente reduzida conforme já relatado. Naquelas com resposta lenta ou não responsiva, a dose do imunossupressor foi até 15,0 mg/semana por meses e em seguida descontinuado gradativamente. Em todos os casos a função hepática foi avaliada mensalmente. O metotrexato sozinho foi administrado em pacientes com maior risco de efeitos adversos ou contraindicação ao corticoide (SHEYBANI et al., 2015).

Para os casos de lesões extensas, a cirurgia nem sempre é a melhor opção, devido à estética. Em abscessos maiores que 4 cm a drenagem cirúrgica pode ser indicada (STEFANON et al., 2005). A literatura destaca que as taxas de recorrência após a excisão apresentam variação de 5 a 50% dos casos. Indica-se o seguimento a longo prazo para iniciar a terapêutica precocemente no caso de recorrência (TONELLO, 2009).

O tempo do seguimento ainda não foi estipulado devido à ausência de conhecimento desta doença. Alguns autores sugerem um acompanhamento a cada 3 a 6 meses, com exame clínico nos primeiros dois anos e depois, anualmente. Em caso de sintomas adicionais, devem ser realizados exames complementares diagnósticos (TONELLO, 2009).

A recorrência, persistência e o surgimento de complicações como a formação de abscessos e ulcerações de pele não são incomuns e podem acometer até 50% dos casos (TONELLO, 2009; STEFANON et al., 2005).

A MGI pode simular câncer de mama no exame clínico e mamográfico, no entanto, os achados ultrassonográficos de múltiplas imagens tubulares hipoecoicas, contíguas e confluentes, em mulheres jovens com história de lactação recente, sugerem esta rara doença inflamatória crônica da mama (STEFANON et al., 2005).

5 RELATO DOS CASOS

O relato dos casos envolveu dez pacientes acompanhadas no Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) – Tabela 1. As pacientes incluídas no estudo foram diagnosticadas no período de julho de 2015 a novembro de 2016, e até o término da pesquisa, ainda estavam em acompanhamento neste serviço.

A idade das pacientes com MGI variou de 25 anos a 48 anos com média de 32,7 anos (\pm 8,04). Entre os sintomas iniciais relatados pelas pacientes, três apresentaram nódulo seguido de úlcera, três com nódulos associados à hiperemia, duas somente com nódulos, uma com hiperemia seguida de nódulo e uma apresentou nódulo e descarga papilar purulenta e todas relataram algum grau de dor no início dos sintomas. A mama esquerda foi a mais acometida e duas pacientes tiveram lesão bilateral.

Exames de imagem foram realizados em todos os casos, as dez pacientes apresentaram imagens suspeitas de malignidade à ultrassonografia e duas também realizaram mamografia, por apresentar mais de 40 anos, com áreas densas a investigar. Nenhuma paciente necessitou realizar ressonância magnética para propedêutica diagnóstica.

O tempo de início dos sintomas até concluir o diagnóstico variou de um mês a dez meses, com média de 3,2 meses (\pm 2,52). O diagnóstico definitivo foi estabelecido em todas as pacientes por histopatológico após biópsia incisional da região mais comprometida pela doença, além de exclusão de outras causas de doenças granulomatosas a seguir: BAAR – pesquisa de tuberculose – cultura para fungos e pesquisa de micobactérias atípicas.

Quanto ao uso de antibiótico, nove pacientes receberam tratamento com antibiótico prévio ao diagnóstico, prescrito por médico generalista em pronto socorro, sem resposta terapêutica, e apenas uma não recebeu. O uso de prednisona – 1 mg/kg/dia – foi administrado em cinco pacientes como dose de ataque por um mês. Três pacientes apresentaram resposta satisfatória em 30 dias e o escalonamento foi realizado sequencialmente. Porém duas delas não foram responsivas e instituiu-se mais um mês de corticoterapia com redução escalonada mensal (20mg/dia). Destas duas, uma apresentou recidiva após dois meses do término da prednisona, e iniciou-

se nova dose de ataque do corticoide e ainda segue em escalonamento da droga com boa resposta clínica. Outras quatro pacientes apresentaram redução e controle espontâneo das lesões sem qualquer intervenção.

A corticoterapia foi contraindicada por diabetes *mellitus* em uma paciente, sendo prescrito ácido fólico 10,0 mg/semana associado ao imunossupressor – Metotrexato – inicialmente 7,5 mg/semana com necessidade de aumento da dose até 15mg/semana e posterior resposta satisfatória, em um curso total de tratamento de quatro meses, sem recidivas subsequentes. Nenhuma paciente necessitou de tratamento complementar à prednisona até o término deste estudo.

Do total de pacientes acompanhadas, cinco não realizaram drenagem espontânea ou cirúrgica, três apresentaram drenagem espontânea, uma passou por cinco drenagens cirúrgicas e uma fez apenas uma drenagem cirúrgica.

Em relação ao exame físico na época da realização do estudo, oito pacientes apresentavam doença controlada (apenas cicatrizes), uma com abscesso ativo e uma com lesão ulcerada em regressão.

Tabela 1. Lista de pacientes acompanhadas no Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM)

CASO	IDADE (anos)	SINTOMAS INICIAIS	TEMPO DO 1º SINTOMA AO DIAGNÓSTICO (meses)	ANTIBIÓTICO	TRATAMENTO PREDNISONA (dose – ataque)	TRATAMENTO METOTREXATO (7,5mg/semana)	DRENAGEM	RECIDIVA	EXAME FÍSICO
1	25	Nódulo e úlcera	2	Sim	60mg/dia	Não	5 cirúrgicas	Sim	Cicatriz
2	27	Nódulo e hiperemia	2	Sim	60mg/dia	Não	1 espontânea	Não	Cicatriz
3	28	Hiperemia e nódulo	10	Sim	Não	Não	1 espontânea	Não	Cicatriz e abscesso
4	33	nódulo	3	Sim	60mg/dia	Não	Não	Não	Cicatriz
5	29	Nódulo e hiperemia	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Cicatriz
6	37	Nódulo e úlcera	4	Sim	Não	Não	5 espontâneas	Não	Cicatriz
7	27	Nódulo	3	Não	60mg/dia	Não	1 cirúrgica	Não	Cicatriz
8	46	Descarga papilar purulenta e nódulo	1	Sim	Não	Sim	Não	Não	Cicatriz
9	28	Nódulo e úlcera	2	Sim	60mg/dia	Não	Não	Não	Cicatriz e úlcera
10	47	Nódulo e hiperemia	2	Sim	Não	Não	Não	Não	Cicatriz

Fonte: Arquivo do autor.

6 DISCUSSÃO

A MGI foi descrita pela primeira vez em 1972 por Kessler e Wollch. É uma doença inflamatória crônica rara, benigna e autolimitada, sem causa conhecida e que pode mimetizar características clínicas e radiológicas de carcinoma e abscesso mamários (BOUTON et al., 2015; GOULART et al., 2011). Recentes estudos indicam que a incidência da MGI ainda é incerta, entretanto, a literatura registra que, nos últimos 30 anos, eram apenas 120 casos descritos (KSHIRSAGAR et al., 2017).

A discussão que envolve sobre a etiologia da MGI ainda é incerta e conflitante, e são muitos os fatores que podem estar implicados a esta doença, como lactação, gestação, uso de anticoncepcional oral, reação autoimune ou deficiência de alfa-1-antitripsina, infecção por *Corynebacterium*, e outras implicações menos frequentes, como o diabetes mellitus e o tabagismo (HOLANDA et al., 2016; ZHANG et al., 2014; PATEL et al., 2010).

O diagnóstico se baseia na exclusão. O exame histopatológico revela uma reação inflamatória granulomatosa, sendo necessário excluir outras doenças como tuberculose, infecções fúngicas, sarcoidose, granulomatose de Wegener, bem como as reações granulomatosas encontradas nos carcinomas (GOULART et al., 2011; TONELLO, 2009).

Como foi descrito no relato dos casos, o início dos sintomas até detectar a doença foi de 3,2 meses; e estudos já evidenciaram que a duração média dos sintomas até a identificação da doença é de dois meses (GOULART et al., 2011). A média de idade da série foi de 32,7 anos, compatível com que a literatura evidencia, média de 33 anos (STEFANON et al., 2005).

Nos relatos dos casos, o tratamento envolveu o uso de antibiótico na maioria das pacientes, apenas uma delas não recebeu. O uso de prednisona foi administrado em cinco pacientes, e as outras cinco não. A administração de corticoides é indicada como forma de tratamento para diminuir as lesões e a frequência de recorrência (GOULART et al., 2011).

A literatura reforça que devido a recorrência depois do tratamento com administração de corticoides é possível que a doença se mantenha latente e, por motivos ainda não conhecidos e pode reaparecer após alguns meses. Por esse

motivo, recomenda-se o seguimento do medicamento a longo prazo (GOULART et al., 2011).

Estudos indicam como medida preventiva direcionar a terapia com corticoides em doses baixas. No entanto, em casos mais complicados com a presença de abscessos, indica-se drenagem cirúrgica antes do início da terapia com corticoides. Deve-se excluir o acometimento de doenças infecciosas antes de iniciar a corticoterapia (GOULART et al., 2011; STEFANON et al., 2005).

O uso de imunossupressores – Metotrexato – foi utilizado em apenas uma paciente. Este medicamento é mais efetivo no controle da inflamação e na prevenção de complicações futuras (GOULART et al., 2011). A regressão espontânea ocorreu em quatro pacientes após o diagnóstico. Existem registros de resolução espontânea em 50% dos casos de MGI em um período de 14,5 meses quando o manejo é expectante (PATEL et al., 2010). A antibioticoterapia não se faz necessária por ser uma doença asséptica, com exceção nos casos em que é identificada infecção secundária (HOLANDA et al., 2016; GOULART et al., 2011).

Em muitas pacientes a conduta mais utilizada foi a drenagem cirúrgica, que são indicadas nos casos refratários ou coleções persistentes. Quando houver casos de fístulas, a excisão cirúrgica ampla e a mastectomia são indicadas (GOULART et al., 2011).

7 CONCLUSÃO

Conforme descrição da literatura, a MGI é uma doença de resolução lenta, com bom prognóstico, devido a sua autolimitação, por ser benigna e por não apresentar, até o momento, casos de fatalidade.

O diagnóstico é baseado na exclusão, portanto, a história clínica tem grande importância nesse contexto ao passo que a mamografia e a ultrassonografia são métodos que podem contribuir na conclusão do diagnóstico, mas não são definitivos. Dessa forma, os métodos de biópsias e exclusão citológica de outras causas de doenças granulomatosas são necessários e auxiliam no diagnóstico.

Como a MGI é uma doença que ainda é limitada em seu pleno conhecimento, não há consenso quanto ao tratamento ideal. A literatura sugere que a confirmação histopatológica com revelação de um processo granulomatoso com sugestão de MGI, seja um importante indício para a decisão clínica, evitando que as incertezas da doença façam com que a paciente seja submetida a vários tratamentos desnecessários.

A excisão cirúrgica completa ou incisão e drenagem da lesão são as principais modalidades de tratamento cirúrgico. O uso de corticoides e imunossupressão permanece controverso, apesar dos bons resultados a longo prazo em algumas pacientes, porém há tendência para que esta condição se repita após o tratamento.

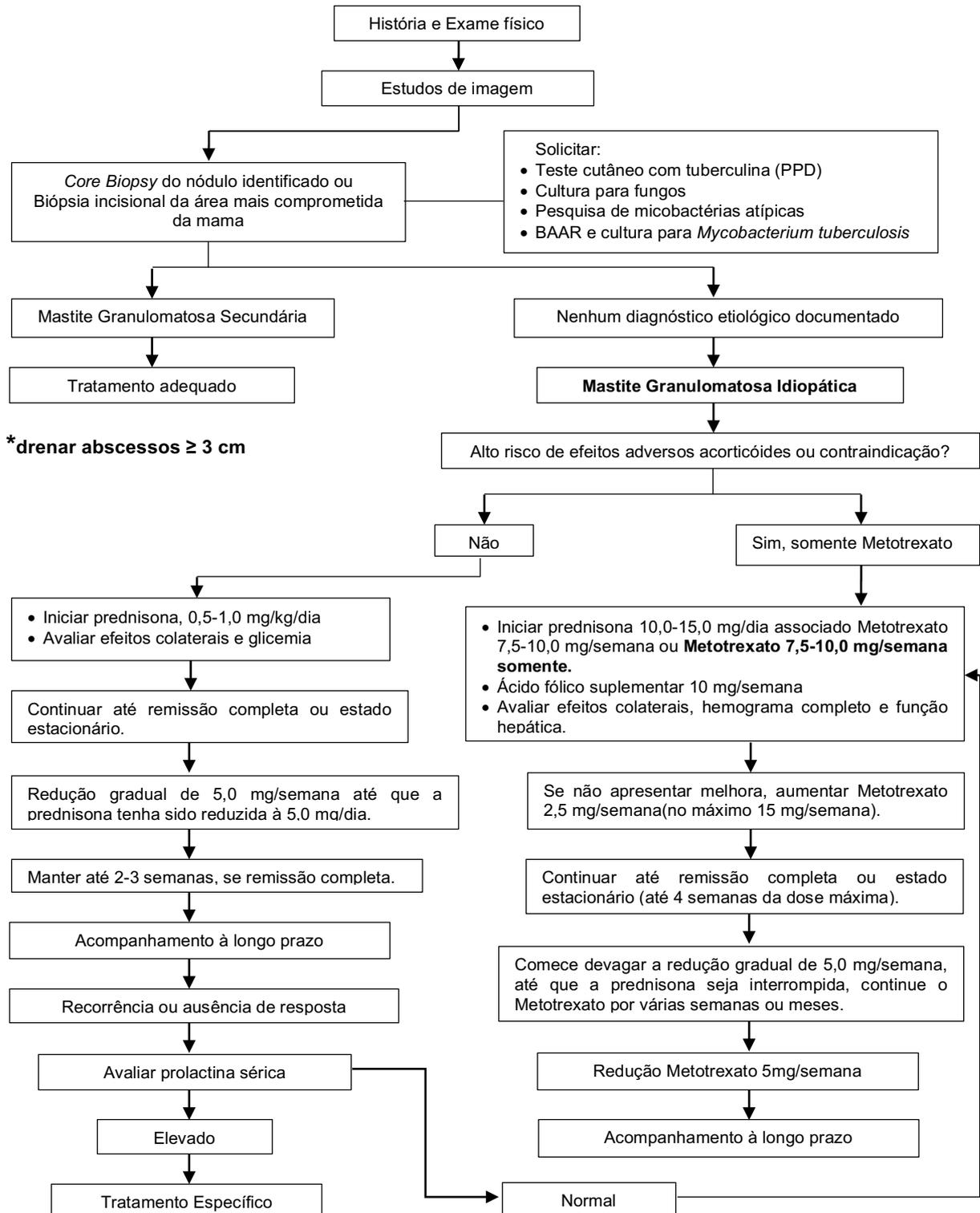
Como descrito, o tratamento da série envolveu medicações descritas na revisão de literaturamesmo que alguns medicamentos ainda sejam motivos de controvérsia por vários autores e que não haja protocolos de tratamento. Até porque a MGI é apontada como uma doença com remissão espontânea e por isso, não se pode atribuir, com convicção, a remissão da doença em um determinado momento ao uso de algum tipo de medicação.

Os casos relatados evidenciaram MGI e em virtude de suas características inerentes à doença, de início sugeriam outros diagnósticos. Isso ocorre devido à característica da MGI, ou seja, sua raridade e sua escassa ocorrência na prática médica, onde diagnóstico não é identificado com facilidade e rapidez. O exame histopatológico é essencial e revela um processo granulomatoso inespecífico.

Por motivo das incertezas para o diagnóstico da MGI, o manejo ideal das pacientes ainda é pretexto de discussões. No entanto, diante das dúvidas que ainda norteiam o tema, o presente estudo priorizou as informações identificadas nas pacientes atendidas no Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) tendo como base os dados da literatura nacional e internacional como forma de abranger essa doença ainda pouco conhecida na prática médica.

8 PERSPECTIVAS

Diante da análise desta série, propõe-se um fluxograma para o diagnóstico e tratamento da MGI em pacientes suspeitas, atendidas no Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM).



Fluxograma 1 - protocolo de gestão de conduta em mastite granulomatosa idiopática proposto ao Serviço de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM).

REFERÊNCIAS

- AKBULUT, Samiet al..Ismethotrexateanacceptabletreatment in the management ofidiopathicgranulomatousmastites? **Archivesof Gynecology and Obstetrics**, v.284, n.1, p.1189-1195, 2011.
- AL-KHAFFAF, Bilal et al..Idiopathic granulomatous mastites: a 25-year experience. **Journal of the American College of Surgeons**, v.206, n.2, p.269-73, march, 2008.
- BARROS, Mônica et al..Idiopathic granulomatous mastitis: a case report of breast abscess and review of literature. **Acta Obstetrícia e Ginecologia Portuguesa**, v.9, n.1, p.87-90, 2015.
- BOUTON, Marcia E. et al..Temporal resolution of idiopathic granulomatous mastitis with resumption of bromocriptine therapy for prolactinoma. **InternationalJournalofSurgery Case Reports**, v.10, n.1, p.8-11, 2015.
- CREMONA, Giuseppe.; TOSTO, Constantine; AGNELLO, G. Mastitegranulomatosa idiopatica associata a risperidone: segnalazione clinica. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*, **Rivista di Medicina Interna e Farmacologia**. v.172, n.1, p.653-7, luglio,agost., 2013.
- DIAZ GRANADOS-TORREGROZA, Eduardo M. D. et al..Mastitis granulomatosa crónica lobular idiopática: una patología vigente. **Revista Colombiana**, v.22, n.2, p.83-90, 2007.
- GOULART, Ana Paula Szezepaniak et al.. Mastite granulomatosa lobular idiopática: relato de caso. **Revista Brasileira de Mastologia**, São Paulo, v.21, n.1, p.46-49, 2011.
- GRAZIANO, Luciana et al..Imaging features of idiopathic granulomatous mastitis – Case report. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.62, n.4, p.303-306, 2016.
- HOLANDA, Antônio Arildo et al..Ultrasound findings of the physiological changes and most common breast diseases during pregnancy and lactation.**Revista de Radiologia Brasileira, São Paulo**, v.49, n.6, p.389-96, nov./dez., 2016.

KOK, K.Y.; TELISINGHE, P.U. Granulomatous mastitis: presentation, treatment and outcome in 43 patients. **Surgeon**, v.8, n.4, p.197-201, aug., 2010.

KSHIRSAGAR, Vinayak V. et al.. Chronic granulomatous mastites: a therapeutic dilemma revisited, **Archives of International Surgery**, v.6, n.2, p.100-105, march, 2017.

LIZANO, José Zamora et al.. Mastitis Crónica Granulomatosa: una enfermedad que mimetiza el cáncer de mama. **Revista Clínica de la Escuela de Medicina**, UCR-HSJD, v.3, n.II, p.8-11, 2013.

MO HU, Sung et al.. **Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastites**. Journal Korean Surg Soc., v.85, n.1, p.1-6, jul., 2013.

PATEL, Rakshitkumar A. et al.. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Case Reports and Review of Literature. **Journal of General Internal Medicine**, v.25, n.3, p.270-73, mar., 2010.

PÉREZ, Víctor Manuel Medina; OTERO, Mayra Caridad Navarro; GÓMEZ, Miguel Ángel Rodríguez. Mastitis granulomatosa idiopática, simuladora del cáncer de mama. **Medicent Electrón.**, v.19, n.4, p.257-61, oct., 2015.

RAMAN, Thulasi; MANIMARAN, D. Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis Masquerading as a Breast Tumor: A Case Report. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v.18, n.5, p.1-4, may., 2016.

RUIZ-MORENO, José; PEÑA-SANTOS, Genaro. Mastitis tuberculosa bilateral en paciente nulípara, que inicialmente se trató como mastitis granulomatosa idiopática. **Ginecología e Obstetricia Mexicana**, v.80, n.3, p.228-31, 2012.

SHEYBANI, Fereshteh et al.. Treatment and clinical characteristics of granulomatous mastitis. **Obstetrics & Gynecology**, v.125, n.4, p.801-807, abr., 2015.

STEFANON, Cristina Caetano et al.. Mastite Granulomatosa Idiopática: aspectos clínicos, radiológicos e ultra-sonográficos. **Revista de Radiologia Brasileira**, São Paulo, v.38, n.3, p.225-30, 2005.

TONELLO, Elizabeth Fillard. **Mastite Lobular Granulomatosa**: relato de caso. 2009. 52p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina). Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2009.

TULI, Richard et al..Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature.**International Seminars in Surgical Oncology**, v.4, n.1, p.4-21, 2007.

VERA-SEMPERE, Francisco José et al..Angiopaniculitisgranulomatosa mamaria. **Revista Espanhola de Patologia**, v.33, n.4, p.311-17, 2000.

ZHANG, Hong et al..Surgical treatment of granulomatous mastites associated with autoimmune response. **Journal of Research in Medical Sciences**, v.19, n.12, p.1196-99, dec., 2014.