

# Caso aislado

## Angiopaniculitis granulomatosa mamaria\*

F.J. Vera-Sempere, M. Prieto, A. Camañas, M.J. Artes y L. Rubio

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia.*

### SUMMARY

*Background: Granulomatous breast lesions comprise a broad range of alterations that can reflect different types of underlying processes. Materials and methods: The present study describes the clinicopathological characteristics of a 49-year-old woman with recurrent lesions first affecting the breast and subsequently the thigh and leg. The lesions resolved spontaneously without treatment. Results: Fine-needle aspiration cytology of the lesions revealed the presence of non-necrotizing granulomas. The histological study of the breast lesion showed mammary granulomatous angiopanniculitis, consisting of the association of lymphoid angitis and non-necrotizing granulomatous panniculitis. Conclusion: Mammary granulomatous angiopanniculitis should be differentiated from so-called idiopathic granulomatous mastitis. The condition may clinically and radiologically simulate a neoplastic process. Despite the recurrent nature of the lesion, its course is benign, and a number of authors consider the alteration to be a variant of Weber-Christian disease. Rev Esp Patol 2000; 33(4): 311-317.*

**Key words:** Breast - Granulomatous mastitis - Granulomatous angiopanniculitis - Weber-Christian disease

### RESUMEN

*Introducción: Las lesiones granulomatosas en la mama constituyen un variado espectro de alteraciones que pueden traducir diferentes tipos de afecciones. Material y método: Presentamos una observación clinicopatológica acerca de una paciente de 49 años de edad que mostró lesiones recurrentes, primero en las mamas y más tarde en el muslo y pierna, que se resolvieron de forma espontánea sin ningún tratamiento. Resultados: El examen citológico por punción de todas las lesiones mostró granulomas no necrotizantes. El estudio histológico de la lesión mamaria evidenció una angiopaniculitis granulomatosa mamaria, consistente en la asociación de una angitis linfoide y una paniculitis granulomatosa no necrotizante. Conclusión: La angiopaniculitis granulomatosa mamaria debe diferenciarse de las llamadas mastitis granulomatosas idiopáticas. El proceso puede simular clínica y radiográficamente un proceso neoplásico. Su curso evolutivo, a pesar de su carácter recurrente, es benigno, siendo considerada por algunos autores como una variedad de la enfermedad de Weber-Christian. Rev Esp Patol 2000; 33(4): 311-317.*

**Palabras clave:** Mama - Mastitis granulomatosa - Angiopaniculitis granulomatosa - Enfermedad de Weber-Christian

### INTRODUCCIÓN

Las lesiones granulomatosas de mama constituyen un variado espectro de alteraciones que traducen distintas

afecciones, en ocasiones no bien sistematizadas, y cuyo mayor interés radica en que a menudo pueden ser confundidas, clínica y radiográficamente, con lesiones tumorales neoplásicas.

\*El contenido de este trabajo fue presentado como caso de seminario en el Club de Patología Mamaria de la SEAP.

En el presente trabajo aportamos la observación acerca de una infrecuente lesión granulomatosa mamaria, la angiopaniculitis granulomatosa, entidad descrita hace diez años (1) y que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de las afecciones genéricamente denominadas mastitis granulomatosas. Destaca su opcional carácter recidivante y su posible asociación con lesiones granulomatosas subcutáneas en otras localizaciones anatómicas.

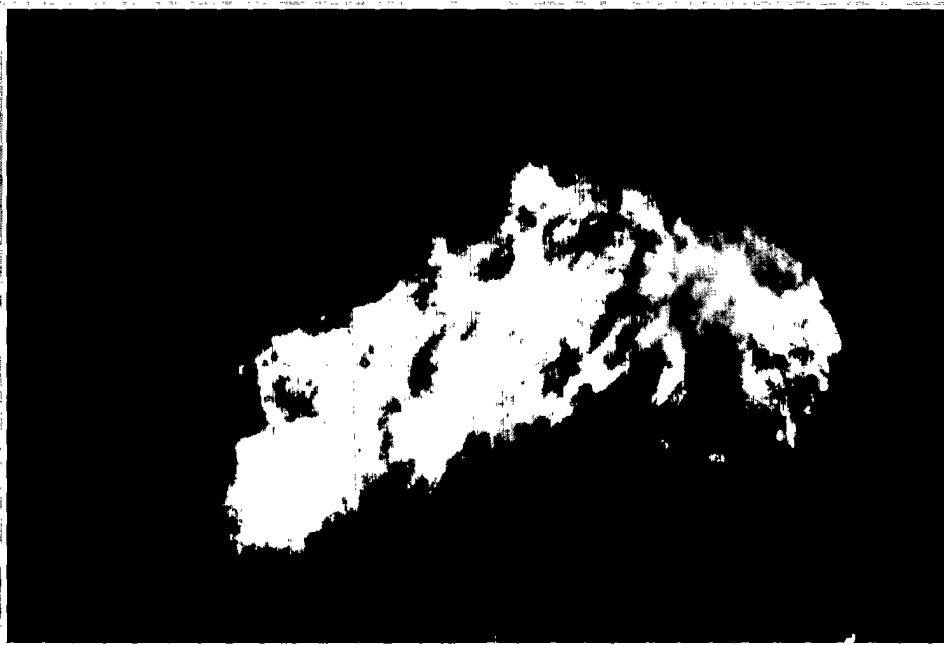
La angiopaniculitis granulomatosa es una lesión benigna, generalmente autolimitada aunque tiende a recidivar dentro de la propia glándula mamaria o en cualquier otra parte de la economía. Clínica y radiográficamente, puede ser confundida con un carcinoma mamario, si bien su histopatología muestra una paniculitis granulomatosa no necrotizante asociada a una angieítis linfoide, sin afectación de ductos ni lobulillos.

Se ha sugerido que la angiopaniculitis granulomatosa puede representar una variante de la paniculitis recidivante febril o enfermedad de Weber-Christian (1), si bien algunos datos clínicos y morfológicos la deslindan de esta última enfermedad, que por otra parte hoy día es cuestionada en su exacta naturaleza (2).

## OBSERVACIÓN CLINICOPATOLÓGICA

Paciente de 49 años de edad, hipertensa moderada, no diabética, entre cuyos antecedentes refiere haber sido intervenida hace siete años por múltiples leiomiomas. Se le practicó histerectomía con doble anexectomía, siendo tratada con suplemento de calcio y tratamiento hormonal sustitutivo, este último posteriormente suspendido por intolerancia.

La paciente acudió hace seis meses a su médico por referir un nódulo en el cuadrante superoexterno de la mama derecha, no doloroso, que se siguió de la aparición en la vecindad de un segundo nódulo de menor tamaño, en la misma mama, de apariencia clínica sospechosa de malignidad. Por cuanto que la piel suprayacente aparecía ligeramente deprimida. Tras realizar eco y mamografía se practicó punción aspiración con aguja fina (PAAF) de las dos lesiones mamarias, que informó de lesión granulomatosa no necrotizante. La mamografía (Fig. 1) mostró una notable asimetría del tejido fibroglandular con áreas de apariencia fibrosa irregular, de tendencia confluyente, que fueron interpretadas como sospechosas de malignidad. Posteriormente se repitió la punción mamaria —obteniéndose el mismo resultado—, y se realizó cultivo microbiológico de parte del material



**Figura 1.** Imagen mamográfica que muestra zonas irregulares fibrosas de tendencia confluyente afectando al tejido subcutáneo y las áreas glandulares subyacentes.

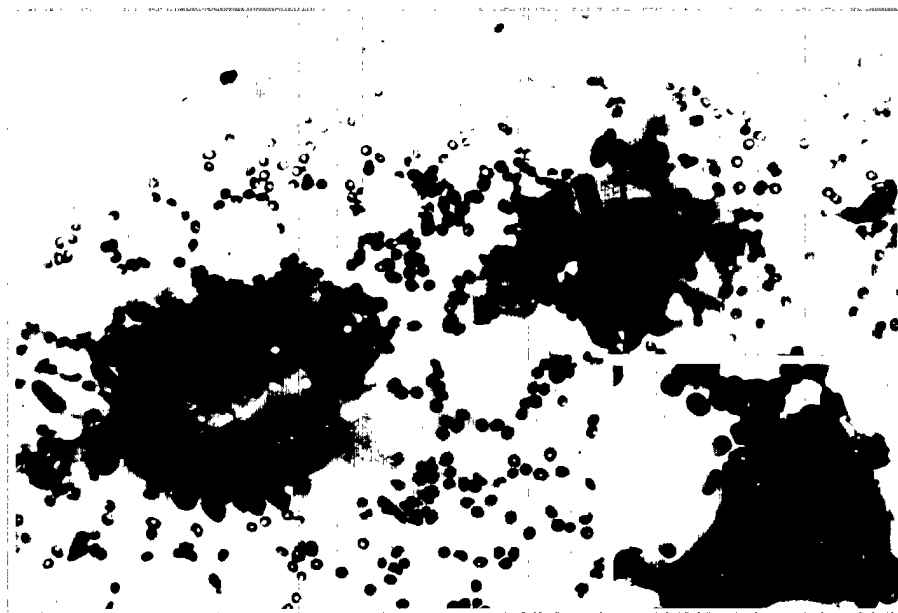
de la punción, con resultados negativos. Un mes más tarde se llevó a cabo una exéresis quirúrgica simple de ambas lesiones mamarias. En un control posquirúrgico, a los dos meses de evolución, la paciente indica que le ha surgido un nuevo nódulo palpable, de consistencia blanda, en el muslo derecho, que se ha modificado de tamaño en el sentido de ser palpable inicialmente para luego desaparecer en parte. Durante todo este tiempo ha permanecido siempre afebril. Se realizó estudio radiográfico de tórax, que no mostró anomalías. En la analítica general practicada no se detectaron anomalías y la enzima convertidora de la angiotensina no se encontró elevada. Se realizó nueva punción del nódulo situado en el muslo, encontrando hallazgos citológicos similares a los referidos en la punción mamaria. A partir de este momento la enferma no recibe ningún tratamiento complementario y las lesiones del muslo desaparecen espontáneamente, si bien al cabo de un año refiere una pequeña lesión indurada de 0,5 cm de diámetro en la pierna, que tras ser puncionada muestra de nuevo la presencia de granulomas. El estado general de la paciente durante todo este tiempo ha sido bueno, sin anomalías en los controles analíticos, comprobándose en el seguimiento la desaparición de la lesión en la pierna sin haberse practicado ningún tipo de tratamiento.

Las punciones practicadas en la mama, el muslo y la pierna fueron realizadas con agujas 25 G empleando una

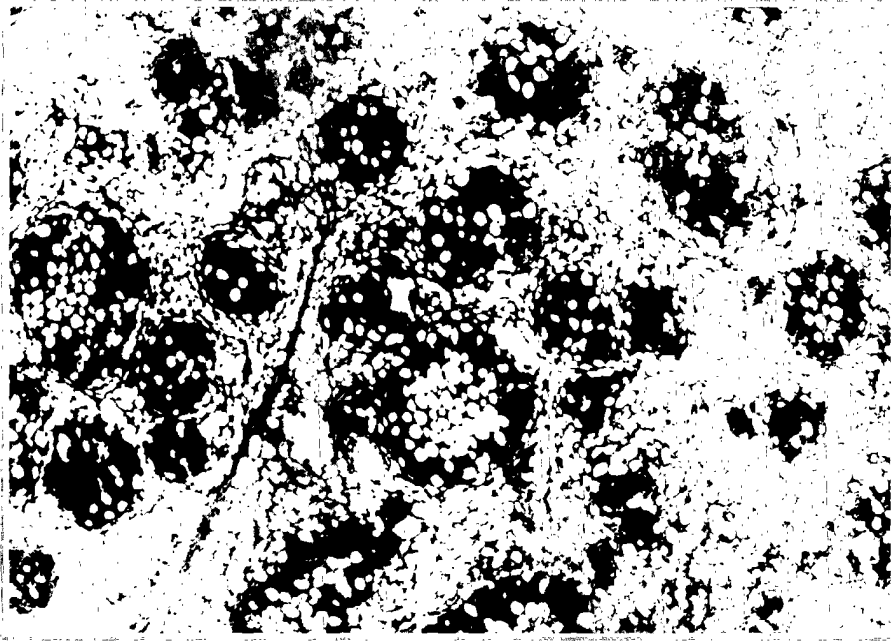
pistola portajeringas Cameco. Las extensiones, de una parte, fueron secadas al aire y teñidas con el método de Diff-Quick (May-Grünwald-Giemsa modificado) y, de otra, fijadas en alcohol etílico y teñidas con el método de Papanicolaou. En todas las punciones se detectó la presencia de agregados celulares de histiocitos epitelioides así como numerosas células gigantes multinucleadas (Fig. 2). También se observaron células disociadas de contorno fusiforme con núcleos elongados o de contorno ondulado "a modo de suela de zapatilla", consistentes con células epitelioides. Estas células mostraban un citoplasma pálido, anfófilico o ligeramente granular, observándose también ocasionales linfocitos y células de apariencia macrófaga, de citoplasma vacuolado. No se observó en ninguna de las punciones practicadas signos de necrosis, ni celularidad inflamatoria de carácter agudo.

La exéresis quirúrgica mamaria obtuvo un fragmento de tejido mamario cubierto por una pequeña área romboidal cutánea, midiendo en su conjunto 2,5 x 3,5 cm. Por debajo de la piel se observaron áreas adiposas y zonas moderadamente firmes, blancas, mal definidas en su contorno y con ocasionales vetas blanquecinas que se irradiaban hacia la periferia. Las áreas blanquecinas parecían afectar a la grasa subcutánea extendiéndose hacia el tejido mamario.

Histológicamente se apreciaron numerosas lesiones nodulares situadas sobre el tejido adiposo (Fig. 3), com-



**Figura 2.** PAAF de la lesión: agregados de células de hábito epitelioides sin signos de necrosis con ocasionales células gigantes multinucleadas de citoplasmas densos (detalle inferior derecho) (original, Diff-Quick x400).



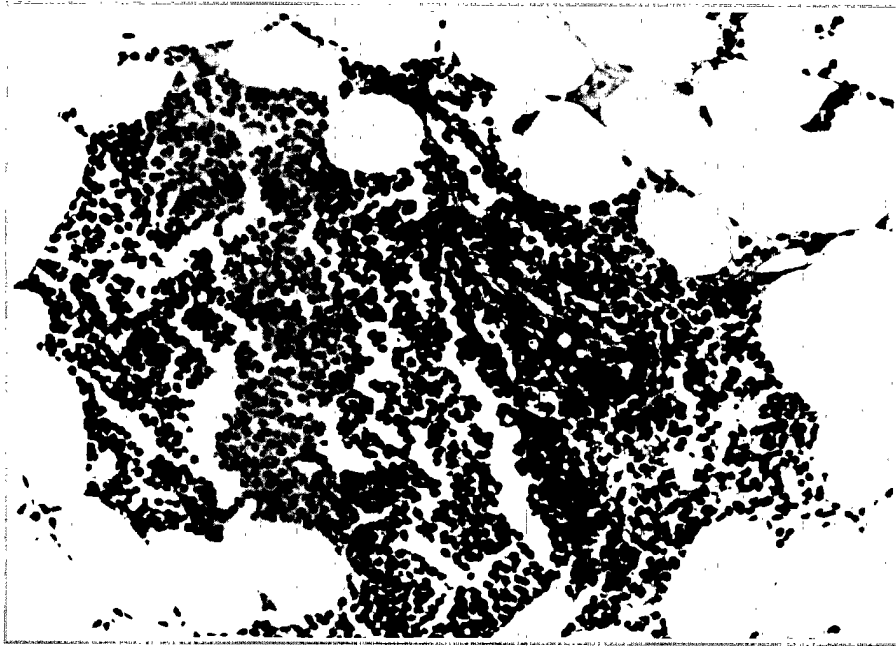
**Figura 3.** Visión panorámica de la lesión: múltiples lesiones nodulares que asientan sobre el tejido adiposo mamario (original, HE x100).

puestas por granulomas, sin necrosis ni caseosis, conformadas por histiocitos, células epitelioides, ocasionales células redondas y células gigantes multinucleadas. Estos granulomas en ocasiones mostraban zonas de condensación fibrosa, así como zonas en vecindad de necro-

sis grasa, con frecuentes histiocitos espumosos (Fig. 4). De otra parte, el tejido adiposo interpuesto entre los múltiples granulomas mostraba, de forma dispersa, imágenes de infiltración por linfocitos pequeños y maduros formando pequeños manguitos linfocitarios perivascu-



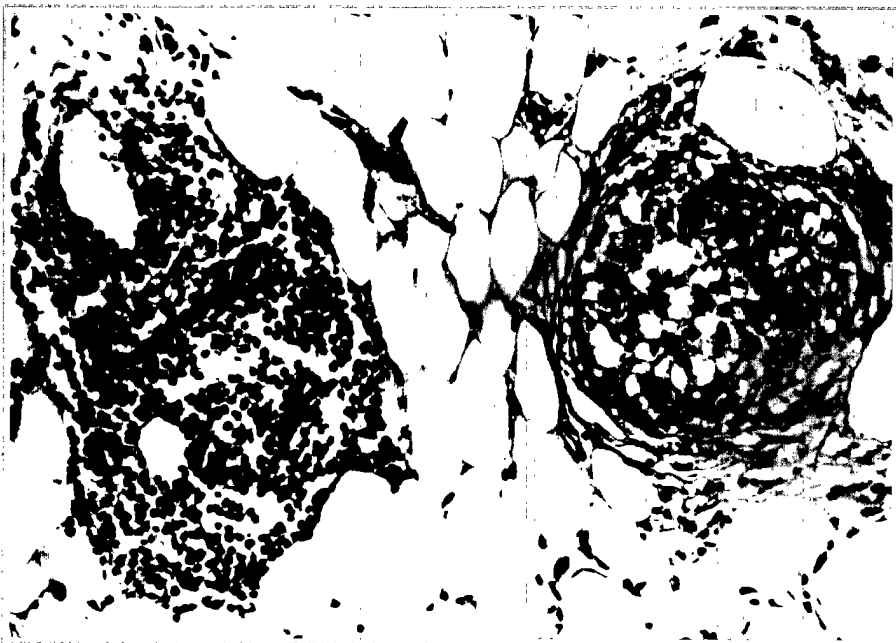
**Figura 4.** Granulomas dotados de ocasionales células gigantes en conjunción a histiocitos espumosos en la grasa del estroma mamario interlobular (original, HE x400).



**Figura 5.** Agregados linfoides de carácter maduro que rodean a tractos vasculares, de pequeño tamaño y de tipo capilar (original, HE  $\times 400$ ).

res, sin signos de necrosis de la pared vascular (Fig. 5). A menudo la presencia de granulomas no necrotizantes alternaba con los infiltrados linfoides perivascuales (Fig. 6). La afectación vascular era de pequeños vasos y capilares, mientras que los vasos de mediano calibre así

como los de mayor talla aparecían libres de infiltración. La observación con luz polarizada de los granulomas no mostró presencia de material refringente. Del mismo modo, las tinciones para micobacterias (Ziehl-Neelsen) y estructuras fúngicas (PAS, May-Grünwald-Giemsa,



**Figura 6.** Granuloma epitelioides asentado en la grasa mamaria en vecindad a agregados de células linfoides maduras, a modo de mangitos perivascuales (original, HE  $\times 250$ ).

Grocott y Plata metenamina) no demostraron la presencia de microorganismos.

Los nódulos granulomatosos eran múltiples, con granulomas generalmente pequeños, sin una clara tendencia a confluir, asentando fundamentalmente en el tejido graso subcutáneo así como en el estroma adiposo interlobular de la glándula mamaria. En la pieza quirúrgica resecada aparecían asimismo amplias áreas de tejido glandular con lobulillos y ductos desprovistos de granulomas, mostrando tan sólo algún aislado y ligero infiltrado linfocítico, de cuantía muy escasa, dentro del estroma laxo intralobulillar. De esta forma, los granulomas prácticamente no afectaban al árbol glandular ductolobulillar y, si lo hacían, lo eran por propagación desde zonas vecinas adiposas de estroma interlobular, de forma que los granulomas no presentaban un carácter glandulocéntrico.

Las técnicas inmunohistoquímicas llevadas a cabo mostraron que los nódulos granulomatosos aparecían fundamentalmente constituidos por células CD68+, con pocos elementos linfocíticos CD3+ y CD5+. Los granulomas no mostraron inmunoreactividad para el cóctel de queratinas AE1-AE3, ni para RE/RPg, ni asentaban sobre estructuras ductales o ductulares previas. Por el contrario, el factor VIII y la actina demostraron cómo la red vascular de pequeños vasos a menudo aparecía rodeada de manguitos linfocíticos maduros, por otra parte de carácter CD3 y CD5+, y cómo los granulomas asentaban en ocasiones en áreas perivasculares, mientras que las zonas de necrosis grasa estaban desprovistas de vasos.

## DISCUSIÓN

La lesión mamaria presentada corresponde a una paniculitis granulomatosa, que afecta a los tejidos celular subcutáneo y adiposo del estroma interlobular de la mama, asociada a una angiítis linfocítica de pequeños vasos. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1989 por Wargotz y Lefkowitz (1) bajo el término de angiopaniculitis granulomatosa de la mama. El carácter peculiar de nuestra observación radica en que la lesión fue inicialmente interpretada, clínica y radiográficamente, como una posible neoplasia mamaria, apareciendo más tarde nuevos nódulos mamaros y lesiones subcutáneas en muslo y pierna, que fueron identificadas mediante punción aspiración como lesiones paniculíticas granulomatosas.

La angiopaniculitis granulomatosa es una entidad infrecuente. En los archivos del AFIP (1) se refieren tan sólo seis casos afectando a cinco mujeres y un varón con edades comprendidas entre los 36 y los 64 años de edad, si bien con anterioridad se describieron algunas observaciones probablemente superponibles con la angiopaniculitis granulomatosa o con la enfermedad de Weber-Christian mamaria, y que probablemente corresponden a la misma lesión (3-5), habiéndose señalado en ocasiones la aparición de calcificaciones mamaras (4, 5). Así, Wargotz y Lefkowitz (1) sugieren que la angiopaniculitis granulomatosa puede tratarse de una variante de la enfermedad de Weber-Christian, si bien en la angiopaniculitis granulomatosa no existe fiebre ni artralgias y por otra parte en la enfermedad de Weber-Christian aparecen, al menos en las fases iniciales, elementos granulocíticos y en las fases tardías una acusada fibrosis, datos inexistentes en la angiopaniculitis granulomatosa (1).

La angiopaniculitis granulomatosa, a pesar de que puede recurrir en la propia mama o en cualquier otra localización orgánica, suele tener un carácter benigno y autolimitado, resolviéndose usualmente sin ningún tipo de tratamiento (1). Su diagnóstico obliga a deslindar esta entidad, benigna y autolimitada, de una amplia diversidad de procesos granulomatosos mamaros. De entre ellos cabe destacar la mastitis idiopática granulomatosa, la sarcoidosis mamaria, las mastitis granulomatosas infecciosas, las vasculitis necrotizantes granulomatosas con afectación mamaria y la mastitis granulomatosa asociada a eritema nudoso.

La mastitis idiopática granulomatosa, a diferencia de la angiopaniculitis granulomatosa, afecta generalmente a mujeres jóvenes en edad reproductiva, y a menudo aparece en relación con un embarazo o una lactancia reciente (6). Suele presentarse como una masa única y firme, a menudo asociada con cambios inflamatorios de la piel suprayacente, y puede ser confundida también clínicamente con un carcinoma. Histológicamente, a diferencia de la angiopaniculitis granulomatosa, la mastitis idiopática granulomatosa muestra una inflamación crónica granulomatosa, centrada en los lobulillos mamaros con áreas focales de microabscesificación. La etiología de la mastitis idiopática granulomatosa, al igual que ocurre con la angiopaniculitis granulomatosa, es desconocida, si bien se considera una reacción autoinmunitaria localizada que a menudo responde a la terapia con esteroides. En general la mastitis idiopática granulomatosa no se acompaña de lesiones extramamaras, con excep-

ción de algunos casos descritos en asociación a eritema nudoso (7, 8).

La sarcoidosis mamaria es otro diagnóstico diferencial, recordando que la afectación aislada mamaria por la sarcoidosis es muy inusual (9), de forma que suele acompañarse de manifestaciones radiográficas propias de sarcoidosis a nivel pulmonar o mediastínico junto con una elevación de la enzima convertidora de la angiotensina, de la lisozima sérica o un test de Kweim positivo, datos todos ellos que no comprobamos en nuestra observación.

Las mastitis granulomatosas infecciosas son usualmente la expresión mamaria de un proceso infeccioso sistémico, incluyendo dentro de las posibilidades etiológicas micobacterias, *Salmonella typhi*, *Histoplasma capsulatum*, *Taenia solium* y *Wuchereria bancrofti*. Establecer el origen infeccioso en una mastitis granulomatosa a veces es muy difícil, siendo muy importante sobre todo cuando se plantea iniciar una terapia con esteroides en una supuesta mastitis idiopática granulomatosa (10). En este sentido es obligado realizar al menos un Ziehl-Neelsen y tinciones para estructuras fúngicas (PAS, Giemsa, Grocott-Metenamina), así como cultivo microbiológico a partir del material de punción o biopsia, procederes que en nuestra paciente dieron resultados negativos.

Las vasculitis granulomatosas necrotizantes con afectación mamaria (enfermedad de Wegener [11], arteritis de células gigantes [12] y poliarteritis nudosa [13]), son procesos también a deslindar, si bien la afectación vascular granulomatosa en la histopatología lesional junto a la presencia de autoanticuerpos anticitoplasma neutrofílico (ANCAS) es clave para su correcto diagnóstico.

Por último, la mastitis granulomatosa asociada a eritema nudoso o a una dermohipodermatitis nodular (14, 15) guarda cierta similitud con la angiopaniculitis granulomatosa por cuanto afecta a pacientes mayores de 50 años, siendo también lesiones recidivantes que afectan a la mama u otras localizaciones cutáneas con dermohipodermatitis septal con células gigantes. Estas lesiones responden bien a la corticoterapia y al tratamiento con colchicina. Sin embargo, la afectación mamaria corresponde histológicamente a una lesión granulomatosa interlobulillar con formación de microabscesos (no observables en la angiopaniculitis granulomatosa).

La angiopaniculitis granulomatosa de mama resta, por lo tanto, como una entidad benigna y autolimitada, a pesar de poder cursar de forma recidivante en la mama o en otras localizaciones, siendo su etiología desconoci-

da, con algunos datos que sugieren una posible reacción autoinmunitaria o de hipersensibilidad. Su diagnóstico se establece siempre tras la exéresis quirúrgica en un adecuado contexto clinicopatológico, ya que a menudo la punción aspiración sólo permite diagnosticar lesión granulomatosa mamaria (16) y siempre tras realizar un diagnóstico diferencial detallado de todo el espectro de lesiones antes señalado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wargotz ES, Lefkowitz M. *Granulomatous angiopaniculitis of the breast*. Hum Pathol 1989; 20: 1084-1088.
2. White JW, Winkelman RK. *Weber-Christian panniculitis: A review of 30 cases with this diagnoses*. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 56-62.
3. Kaufman PA. *Relapsing focal liponecrosis (Weber-Christian syndrome) of the breast*. Arch Surg 1960; 80: 219-223.
4. Leonhardt T. *A case of Weber-Christian disease with roentgenographically demonstrable mammary calcification*. Am J Med 1968; 44: 140-146.
5. Bernstein JR. *Nonsuppurative nodular panniculitis (Weber-Christian disease). An unusual cause of mammary calcifications*. JAMA 1977; 238: 1942-1943.
6. Kessler E, Wolloch Y. *Granulomatous mastitis: A lesion clinically simulating carcinoma*. Am J Clin Pathol 1972; 58: 642-646.
7. Donn WD, Rebbeck P, Wilson C, Gilks B. *Idiopathic granulomatous mastitis. A report of three cases and review of the literature*. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 822-825.
8. Pouchot J, Damade R, Barge J, Gaudin H, Vinceneux P. *Idiopathic granulomatous mastitis and extramammary manifestation*. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 680-681.
9. Fitzgibbons PL, Smiley DF, Kern WH. *Sarcoidosis presenting initially as breast mass: Report of two cases*. Hum Pathol 1985; 16: 851-852.
10. DeHertogh DA, Rossoff AH, Harris AA, Economou SG. *Prednisone management of granulomatous mastitis*. N Engl J Med 1980; 303: 799-800.
11. Jordan JM, Rowe WT, Allen NB. *Wegener's granulomatosis involving the breast. Report of three cases and review of the literature*. Am J Med 1987; 83: 159-164.
12. Stephenson TJ, Underwood JCE. *Giant cell arteritis: An unusual cause of palpable masses in the breast*. Br J Surg 1986; 73: 105.
13. Ng WF, Chow LTC, Lam PWY. *Localized polyarteritis nodosa of breast - report of two cases and a review of the literature*. Histopathology 1993; 23: 535-539.
14. Adams DH, Hubscher SG, Scott DGI. *Granulomatous mastitis: A rare cause of erythema nodosum*. Postgrad Med J 1987; 63: 581-582.
15. Plouvier B, De Coninck P, Bouton Y, Wohlschies E, Thouvenin T, Büsches-Seraphin B. *Mastite granulomateuse associée à une dermo-hypodermite nodulaire*. Ann Med Intern 1994; 145: 265.
16. Martínez-Parra D, Nevado M, Meléndez B, García J, Hierro CC, Pérez-Guillermo M. *Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of granulomatous lesions of the breast*. Diagn Cytopathol 1997; 17: 108-114.

