

PRESENTACIÓN DE CASO

Mastitis tuberculosa

Sonia Isabel Cuervo^{1,2}, Diego Andrés Bonilla¹, Martha Isabel Murcia³,
Johana Hernández³, Julio César Gómez²

¹ División de Apoyo Especializada en Infectología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo de Micobacterias, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Se informa un caso de mastitis granulomatosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* en una paciente inmunocompetente con lesiones inflamatorias crónicas de la mama, diagnosticada por la detección de ADN de la micobacteria mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de la secuencia de inserción *IS6110* presente en el complejo *M. tuberculosis*, en una biopsia de mama embebida en parafina.

La tuberculosis primaria de la mama es rara, incluso en países con alta prevalencia de tuberculosis, y debe sospecharse en pacientes con mastitis granulomatosa crónica de causa no clara. El pilar del tratamiento es la quimioterapia antituberculosa y, ocasionalmente, la cirugía.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, mastitis granulomatosa, neoplasias de la mama, inmunocompetencia, reacción en cadena de la polimerasa.

doi:<http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i1.1426>

Tuberculosis of the breast

We report a case of granulomatous mastitis caused by *Mycobacterium tuberculosis* in an immunocompetent woman with chronic inflammatory lesions of the breast. It was diagnosed by detection of mycobacteria DNA using polymerase chain reaction technique targeting *IS6110* insertion element of *M. tuberculosis* complex in a paraffin-embedded histological specimen. The primary breast tuberculosis is rare, even in countries where the incidence and prevalence of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis are high. It should be suspected in female patients with chronic granulomatous mastitis with no apparent cause. The cornerstone of treatment is antituberculous chemotherapy, and surgery is rarely required.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, granulomatous mastitis, breast neoplasms, immunocompetence, polymerase chain reaction, primary breast tuberculosis.

doi:<http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i1.1426>

La tuberculosis primaria de la mama es una forma rara de presentación de tuberculosis extrapulmonar y representa del 0,2 % al 4 % de las formas extrapulmonares de la enfermedad, según su prevalencia local. La forma más usual de

presentación es la de una masa solitaria situada en el cuadrante central o supero-externo de la mama, que puede simular carcinoma de mama, y es usual que se adhiera a los planos profundos o, incluso, a la pared del tórax. El diagnóstico suele hacerse por el hallazgo histológico de los bacilos tuberculosos, de los típicos granulomas de caseificación o, más recientemente, por amplificación del material genético por reacción en cadena de la polimerasa en muestra de la biopsia de la lesión.

Se presenta un caso de mastitis granulomatosa crónica por tuberculosis, sin compromiso pulmonar

Correspondencia:

Sonia Isabel Cuervo, Grupo de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Avenida calle 1ª N° 9-85, Bogotá, D.C., Colombia,
Teléfono: (051) 334 1111, extensión 5558
scuervo@cancer.gov.co y sicuervom@unal.edu.co

Recibido: 24/02/12; aceptado: 26/09/12

Contribución de los autores:

Sonia Isabel Cuervo y Julio César Gómez: médicos tratantes, revisaron la literatura científica, redactaron y corrigieron el manuscrito.

Diego Andrés Bonilla hizo la búsqueda sistemática, revisión de la literatura científica y participó en la redacción del manuscrito.

Martha Isabel Murcia y Johana Hernández hicieron el estudio de la biología molecular y la búsqueda sistemática de la información, y presentaron la discusión de los resultados.

evidente, en una paciente que consultó en varias ocasiones por las lesiones en la mama; recibió varios esquemas antibióticos antes de recibir tratamiento antituberculoso apropiado, con lo que se hizo evidente la mejoría clínica. Se considera relevante dar a conocer este caso, no sólo por la importancia epidemiológica de la tuberculosis en nuestro medio, sino porque no conocemos de otros casos de tuberculosis mamaria reportados en nuestro país.

Caso

Se trata de una mujer de 34 años de edad, natural de Ibagué y procedente de Saldaña (Tolima), de ocupación ama de casa, que consultó por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en edema, eritema, dolor y secreción purulenta a través de varias fístulas en la mama derecha. Además, refirió pérdida de peso no cuantificada, fiebre vespéral o nocturna intermitente cuantificada en 39 °C y diaforesis nocturna. Negó síntomas respiratorios o urinarios. Como antecedentes relevantes, solamente mencionó una cirugía de Pomeroy tres años antes; se desconocía si había recibido vacunación en la infancia con BCG. Por estos síntomas, la paciente consultó en varias oportunidades en su lugar de origen y recibió diferentes esquemas de antibióticos, incluyendo clindamicina, tetraciclina, claritromicina y cefalexina, y varias dosis de dexametasona endovenosa, con mejoría parcial de las lesiones pero sin resolución completa.

Debido a la falta de mejoría, se le practicó biopsia de una de las lesiones, cuyo resultado fue inflamación crónica y aguda, sin evidencia de neoplasia maligna, negativas con coloraciones de Ziehl-Nielsen y PAS para microorganismos. Con este cuadro clínico y ante la falta de mejoría de las lesiones, la paciente fue remitida al Instituto Nacional de Cancerología para descartar carcinoma de mama. Allí, el Grupo de Cirugía de Mama hizo la valoración inicial. El hemograma y la radiografía de tórax fueron normales, la prueba ELISA para VIH fue negativa y la ecografía de la mama afectada mostró una masa en cuadrantes superiores Bi-RADS 5, por lo que se tomó una nueva biopsia que fue reportada como mastitis granulomatosa, sin evidencia de neoplasia maligna en el material examinado, con coloraciones de Ziehl-Nielsen, PAS y Gomori negativas para microorganismos. Con estos resultados y habiendo descartado el carcinoma de mama, se remitió a la consulta de infectología para concepto y tratamiento.

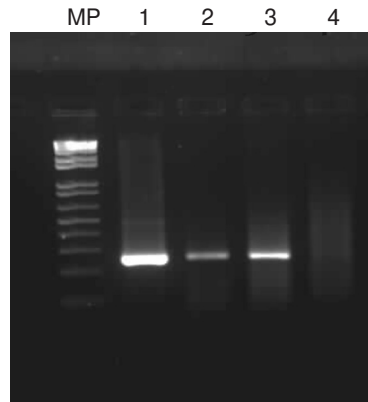
En la valoración del Grupo de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología se encontró una paciente en buen estado general, con peso y talla adecuados, y signos vitales normales. En la mama derecha se observó deformidad e induración de la parte central y presencia de nódulos eritematosos profundos y trayectos fistulosos a piel, ulcerados, sin secreción activa en el momento. No había secreción por el pezón. La mama izquierda era normal al examen físico y no se palparon adenopatías axilares (figura 1).

Se consideró, entonces, que se trataba de una mujer joven con mastitis granulomatosa de causa no clara, en quien se plantearon los siguientes diagnósticos etiológicos: esporotricosis, actinomicosis y tuberculosis. Teniendo en cuenta que las dos biopsias habían sido negativas para microorganismos, prácticamente se descartaron las dos primeras opciones. Por este motivo, se solicitó la búsqueda de la secuencia *IS6110* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el complejo *Mycobacterium tuberculosis* en el bloque de parafina de la segunda biopsia, el cual fue reportado como positivo para la secuencia de inserción *IS6110*, lo cual confirmó la presencia de tuberculosis en la mama (figura 2). Los cultivos para hongos y micobacterias fueron negativos.

Con este diagnóstico confirmado por PCR, se inició el esquema antituberculoso tetraconjugado, con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, ajustado al peso de la paciente; se completaron seis meses de tratamiento, que fue bien tolerado, sin efectos secundarios. Al finalizar el tratamiento, se evidenció franca mejoría de las lesiones, sin que se apreciaran a simple vista tractos fistulosos y quedando cicatrices atróficas donde previamente tenía los abscesos (figura 3). Un año después, en



Figura 1. Apariencia de la mama antes del tratamiento



1: C+, 2: inhibidores, 3: paciente, 4: C-

Figura 2. Fotografía de la electroforesis en gel que muestra presencia de la secuencia de inserción *IS6110* en la muestra de la paciente por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (banda 3)



Figura 3. Apariencia de la mama posterior al tratamiento antituberculoso

la última cita de control, se encontró una paciente en buen estado general y sin síntomas por las lesiones de la mama derecha.

Discusión

La tuberculosis aislada de la mama es inusual, incluso en países que tienen una elevada incidencia y prevalencia de tuberculosis; en promedio, corresponde a 1 % de todas las formas extrapulmonares de la enfermedad. Se ha estimado que representa entre 0,1 % y 3 % de todas las lesiones mamarias, es cinco veces menos frecuente que el cáncer de mama y también puede presentarse en hombres. Teniendo en cuenta que para 2011 se

reportaron 11.809 casos nuevos de tuberculosis en Colombia, manteniendo una tasa de incidencia estable de 24 casos por 100.000 habitantes, y que de ellos, aproximadamente, 2.000 correspondieron a formas extrapulmonares de la infección, pueden presentarse 20 a 40 casos nuevos de tuberculosis mamaria en el país (1). En el Tolima, departamento de origen y residencia de la paciente presentada, la tasa de incidencia es similar a la del resto del país, y se sitúa en 25 casos por 100.000 habitantes, con 367 casos nuevos reportados en 2011. Con base en las estadísticas presentadas, se pueden presentar hasta dos casos nuevos de tuberculosis mamaria al año en ese departamento (2).

La tuberculosis de la mama fue descrita por vez primera en 1829 por Astley Cooper, quien la denominó *scrofulous swelling of the bosom* (tumefacción del seno por escrófula) (3), pero se le atribuye a Richet, en 1880, la primera gran descripción de la tuberculosis mamaria (4).

Desde entonces, se han publicado varias series de casos y revisiones sobre el tema, la mayoría de ellas en países occidentales. Powers, cirujano de Nueva York y posteriormente de la Universidad de Colorado (Estados Unidos), recolectó más de 30 casos a finales del siglo XIX y comienzos del XX, especialmente en inmigrantes de Europa, y describió detalladamente las características clínicas, hallazgos quirúrgicos, métodos diagnósticos y alternativas de tratamiento, que incluían las inyecciones seriadas de tuberculina (4).

En ese momento, se consideraban tres formas de afección tuberculosa de la mama: difusa o confluyente, absceso frío solitario y la forma esclerótica similar a la cirrosis. En todos los casos se imponía el tratamiento quirúrgico radical de mama y axila como el estándar de manejo, asociado a cuidados ambientales y nutricionales propios de los pacientes tuberculosos (5), pero también, se describieron otras alternativas terapéuticas invasivas entre las que se incluía raspado (*curettage*) o cauterización de los senos de drenaje, inyección de la mama y las cavitaciones con sustancias yodadas, incisión y aspiración de los abscesos, resección aislada del tumor, resección de los ganglios axilares y mastectomía parcial o total (4,6).

Posteriormente, se describieron cuatro formas: miliar aguda (secundaria a diseminación miliar), mastitis tuberculosa nodular, tuberculosis esclerosante de la mama y mastitis crónica tuberculosa obliterante, y se mencionó por primera vez que no se debía utilizar el tratamiento con procedimientos como

raspado, cauterización, inyección de las mamas y cavitaciones, y drenaje de los abscesos, pues reflejaban una falta de comprensión de la fisiopatología de la infección tuberculosa y de los tumores que afectan la mama (7).

En cuanto a su fisiopatología, se considera que el bacilo puede ingresar a la mama de cuatro formas, según se describió hace más de 100 años:

- 1) a través de los conductos glandulares,
- 2) por heridas o abrasiones de la superficie mamaria,
- 3) por vía linfática o hematológica (esta es la más aceptada y frecuente) o
- 4) por contigüidad de un foco esternal o costal (6).

Desde hace varios años se conoce la infección transmitida del lactante al pezón y en forma ascendente a los canalículos lactíferos, provocada por pequeñas abrasiones de la areola y el pezón. Además, el aumento de la irrigación de la mama en la mujer lactante hace más fácil la infección y diseminación del bacilo. Por esta razón, se considera que la lactancia es uno de los factores más importantes que predisponen a la tuberculosis de las mamas, y más de la mitad de las pacientes con infección tuberculosa de la mama tienen antecedente de haber lactado (8).

Aunque muchos casos se encuentran aislados o confinados a la mama, verdaderamente primarios, son la minoría y, tal como sucede con otras formas de tuberculosis extrapulmonar, se considera que la diseminación hematológica o linfática a la mama desde un foco pulmonar que puede estar activo o no (teoría de Cooper), explica la gran mayoría de casos (9). Se han descrito casos en mujeres y hombres desde los 6 meses a más de 70 años de edad, pero la gran mayoría de casos se presenta en mujeres multíparas entre los 20 y los 40 años, que consultan básicamente por fístulas o nódulos de 3 a 18 meses de evolución (10), asociados o no a tuberculosis pulmonar activa.

Las manifestaciones clínicas son locales en la mayoría de los casos, en forma de masas o tumefacciones localizadas, que pueden asociarse o no a drenaje y formación de tractos fistulosos. Hasta el 40 % de las pacientes pueden cursar con adenopatías axilares asociadas y sólo una quinta parte tiene síntomas sistémicos constitucionales; no es inusual que se confunda con carcinoma de mama y frecuentemente se diagnostica tuberculosis mamaria en masas resecaadas por sospecha de cáncer (11).

Las clasificaciones histopatológicas de mediados del siglo pasado hablan de cinco variedades, a saber: mastitis tuberculosa *obliterans*, tuberculosis mamaria miliar aguda (forma secundaria a diseminación miliar), esclerosante, nodular y difusa o diseminada, pero esta clasificación no es útil para establecer el tratamiento o el pronóstico (12). Con base en series de casos más recientes, se propuso en la India una clasificación simplificada: mastitis tuberculosa nódulo-caseosa, mastitis tuberculosa diseminada o confluyente, y absceso de mama tuberculoso (13).

El método diagnóstico de referencia es la identificación del bacilo por cultivo o por coloración de Ziehl-Nielsen en el tejido mamario; sin embargo, el cultivo de la biopsia solo es positivo en el 25 % de los casos y el Ziehl-Nielsen es positivo en 12 % (12). El aspirado de las lesiones con aguja fina, que tiene un excelente rendimiento en lesiones quísticas o neoplásicas, no lo tiene en el caso de tuberculosis mamaria, pues se calcula que se requieren 10.000 a 100.000 bacilos/ml para que un aspirado por aguja sea positivo, un hecho infrecuente en esta forma de tuberculosis extrapulmonar (13).

Por esta razón, las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos son útiles en el diagnóstico cuando los exámenes histológico y microbiológico son negativos, aunque no se ha establecido su rendimiento específicamente en tuberculosis de la mama (12). Las pruebas de PCR con diferentes iniciadores tienen una alta sensibilidad y excelente especificidad reportadas, especialmente con los iniciadores utilizados en la PCR-*IS6110*. Sin embargo, aún no se ha establecido claramente el rendimiento diagnóstico de estas pruebas, pues existen diferentes técnicas con un rango variable de sensibilidad; incluso, se ha reportado una tasa de 0% de resultados positivos en muestras positivas para bacilos ácido-alcohol resistentes (9).

La PCR *IS6110* para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, ofrece importantes ventajas como rapidez, sensibilidad y especificidad, en comparación con las metodologías convencionales (14). En la actualidad, se logra la rápida detección de *M. tuberculosis* mediante PCR en muestras de diagnóstico limitado, como el tejido fijado y embebido en parafina (15). Por otra parte, la selección del blanco molecular para la PCR afecta significativamente la sensibilidad del método diagnóstico. El uso de secuencias repetitivas, como *IS6110*, ofrece ventajas en la amplificación de cantidades de ADN limitadas o de baja calidad, como en el caso del material genético obtenido a

partir de muestras de tejido fijado y embebidas en parafina (16).

A pesar de que la metodología molecular *spoligotyping* (*Spacer Oligonucleotide Typing*) se ha empleado con éxito para la diferenciación molecular del complejo *M. tuberculosis* en biopsias de tejido embebidas en parafina (17), los daños ocasionados en el ADN de estas muestras disminuyen considerablemente la sensibilidad diagnóstica, ya que con frecuencia ocurren hibridaciones parciales que impiden la adecuada interpretación de los resultados (18).

Por lo anterior, nuestra recomendación para el diagnóstico molecular de *M. tuberculosis* en muestras de tejido embebidas en parafina, es la práctica inicial de la PCR *IS6110* seguida de una identificación molecular mediante *spoligotyping* para los casos positivos en los que exista interés clínico-epidemiológico.

El diagnóstico diferencial de las lesiones granulomatosas en la mama, incluye enfermedades infecciosas, sarcoidosis, reacción granulomatosa a radiación y reacción a cuerpo extraño. El principal diagnóstico diferencial de la tuberculosis mamaria, por su parecido clínico e histológico, es la mastitis granulomatosa idiopática, siendo imposible diferenciarlos en algunas ocasiones, por lo que muchas pacientes con evidencia histológica de mastitis granulomatosa reciben tratamiento antituberculoso a pesar de que no se demuestre la presencia del bacilo tuberculoso por ninguna de las técnicas disponibles (19).

El pilar del tratamiento de la mastitis tuberculosa es el tratamiento médico con medicamentos antituberculosos, utilizando el esquema usual que incluye isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, continuando con isoniácida y rifampicina por cuatro meses adicionales. No existen guías específicas para el tratamiento de la tuberculosis mamaria, pero la mayoría de series de casos muestran una tasa de éxito del tratamiento médico superior al 90 %. La cirugía se indica en pocas ocasiones, especialmente en casos de resistencia al tratamiento antituberculoso, de presencia de úlceras dolorosas de gran tamaño, o de abscesos fríos de la axila o de la mama para prevenir la formación de fístulas. En la actualidad, raramente se requiere mastectomía simple (9,11,13).

En esta paciente en particular, no se encontró tuberculosis pulmonar activa ni en otros órganos,

como tampoco se identificó una clara noción de contagio. Sin embargo, no se puede afirmar con certeza que se trate de una forma primaria de tuberculosis por la alta prevalencia de exposición al bacilo tuberculoso en nuestro medio, lo que indica que más probablemente se trató de reactivación a distancia de un foco pulmonar, siendo esta la forma más frecuente de infección tuberculosa de la mama.

En conclusión, a pesar de que los casos de tuberculosis mamaria son muy raros, incluso en nuestro medio, creemos que debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial en mujeres que presenten lesiones crónicas de la mama, una vez se hayan descartado otras causas más frecuentes, especialmente las tumorales. El bajo rendimiento diagnóstico de las pruebas tradicionales (Ziehl-Nielsen o cultivo positivo) resaltan la importancia del diagnóstico molecular en las formas paucibacilares de la tuberculosis.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la paciente por dar su autorización por escrito para la publicación de las imágenes que aparecen en este informe de caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la industria farmacéutica.

Financiación

No se contó con financiación para la elaboración de este reporte de caso.

Referencias

1. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín epidemiológico semanal: semana epidemiológica número 52 de 2011. Fecha de consulta: 12 de agosto de 2012. Disponible en: http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2011%20Boletin%20epidemiologico_Semana%2052.pdf.
2. **Ministerio de Salud y Protección Social.** Colombia avanza en control de la tuberculosis. Fecha de consulta: 12 de agosto de 2012. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia%20avanza%20en%20control%20de%20la%20tuberculosis.aspx.3>. Elkin DC. Tuberculosis of the breast. *Ann Surg.* 1923;77:661-7.
4. **Powers CA.** Tuberculosis of the breast. *Ann Surg.* 1913;57:171-81.
5. **Powers CA.** Tuberculosis of the breast. *Ann Surg.* 1894;20:159-64.
6. **Schley WS.** Primary tuberculosis of the breast: A report of a recent case, with a review of the literature of the subject. *Ann Surg.* 1903;37:510-24.
7. **Hall WE.** Tuberculosis of the breast. *Can Med Assoc J.* 1936;35:520-5.

8. **Sen M, Gorpelioglu C, Bozer M.** Isolated primary breast tuberculosis –Report of three cases and review of the literature. *Clinics*. 2009;64:607-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322009000600019>
9. **Lin TL, Chi SY, Liu JW, Chou FF.** Tuberculosis of the breast: 10 years' experience in one institution. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:758-63.
10. **da Silva BB, Lopes-Costa PV, Pires CG, Pereira-Filho JD, dos Santos AR.** Tuberculosis of the breast: Analysis of 20 cases and a literature review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:559-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.02.005>
11. **Khanna R, Prasanna GV, Gupta P, Kumar M, Khanna S, Khanna AK.** Mammary tuberculosis: Report on 52 cases. *Postgrad Med J*. 2002;78:422-4. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.78.921.422>
12. **Baharoon S.** Tuberculosis of the breast. *Ann Thorac Med*. 2008;3:110-4. <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.41918>
13. **Tewari M, Shukla HS.** Breast tuberculosis: Diagnosis, clinical features and management. *Indian J Med Res*. 2005;122:103-10.
14. **Thierry D, Brisson-Noël A, Vincent-Lévy-Frébault V, Nguyen S, Guesdon JL, Gicquel B.** Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:2668-73.
15. **Tarng DC, Su WJ, Huang TP.** PCR diagnosis on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues with acid-fast stain and culture negativity in chronic dialysis patients of cervico-mediastinal tuberculous lymphadenitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1543-6. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.6.1543>
16. **Ozkara H, Kocagoz T, Ozcelik U, Akcoren Z, Gocmen A.** Comparison of three different primer pairs for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* by polymerase chain reaction in paraffin-embedded tissues. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:451-5.
17. **Zink AR, Nerlich AG.** Molecular strain identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in archival tissue samples. *J Clin Pathol*. 2004;57:1185-92. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2003.015719>
18. **Qian L, van Embden JD, van Der Zanden AG, Weltevreden EF, Duanmu H, Douglas JT.** Retrospective analysis of the Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in preserved lung tissues. *J Clin Microbiol*. 1999;37:471-4.
19. **Sriram KB, Moffatt D, Stapledon R.** Tuberculosis infection of the breast mistaken for granulomatous mastitis: A case report. *Cases J*. 2008;1:273. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-1626-1-273>