

Research Paper

Evaluation of the Status of Intraparenchymal Plasma Cells in Terms of IgG4 Expression in Patients Diagnosed With Idiopathic Granulomatous Mastitis



*Shokouh Taghipour Zahir¹, Koorosh Rahmani², Mahmood Vakili³

1 Pathology Department, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

2 Department of Pathology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

3 Department of Social Medicine, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.



Citation Taghipour Zahir Sh ,Rahmani k, Vakili M. [Evaluation of the Status of Intraparenchymal Plasma Cells in Terms of Igg4 Expression in Patients Diagnosed With Idiopathic Granulomatous Mastitis (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(3):376-387. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2590>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2590>



ABSTRACT

Background and Objectives Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a chronic inflammatory lesion that mimics the clinical symptoms of carcinoma. Another type of chronic granulomatous mastitis is immunological mastitis, which is related to the infiltration of IgG4 plasma cells. This study aims to determine the status of IgG4 positive plasma cells in IGM samples.

Subjects and Methods This is an analytical-cross-sectional study. 46 women diagnosed with IGM were selected for the study using census method. The percentage of IgG and IgG4 in plasma cells was determined based on immunohistochemical method. Age and type of surgery were also recorded. The data was entered into SPSS software, version 22 and analyzed using statistical tests. P<0.05 were considered statistically significant.

Results The mean age of patients was 35.02±6.82 years. The mean percentage of IgG positive plasma cells among tissue inflammatory cells was 69.23±23.42 and the mean percentage of IgG4 positive plasma cells was 23.39±22.33. Among infiltrated plasma cells, 1.89% were positive for IgG4 and the ratio of IgG4 to IgG in plasma cells was 0.91. Based on the results of Pearson correlation test, a positive and significant correlation was found between the percentage of IgG4 and IgG in plasma cells (r=0.600, P=0.004).

Conclusion A significant percentage of infiltrated plasma cells are IgG4 positive, which can play a role in the development of IGM. Therefore, further investigation and comparison with immunological mastitis is recommended.

Keywords Plasma cells, IgG4, Mastitis

Received: 24 Jul 2021

Accepted: 19 Feb 2022

Available Online: 23 July 2022

* Corresponding Author:

Shokouh Taghipour Zahir, PhD.

Address: Pathology Department, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Tel: +98 (913) 3531471

E-Mail: taghipourzahirsh@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Idiopathic granulomatous mastitis is a non-tumoral chronic inflammatory lesion that mimics the clinical symptoms of carcinoma. Patients often present with stiffness, pain and enlargement of the breasts, which can be accompanied by erythema and nipple retraction. The idiopathic granulomatous mastitis is mainly seen in women of reproductive age; however, the age range of its involvement has been reported from 11 to 80 years. It is worth mentioning that studies have recently been conducted on the involvement of immune reactions related to the production of IgG4 antibodies in the development of granulomatous diseases in different organs of the body so that with the dense infiltration of lymphoplasma cells containing IgG4, vortex fibrosis and inflammatory phlebitis, and sometimes an increase in blood IgG4 levels are noted. However, its mechanism is not well identified for inflammatory breast masses.

In this study, we intend to investigate the presence of IgG4 plasma cells in the samples with a diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis by examining the previously prepared samples from the breast masses of patients referring to the pathology department of Shahid Sadoughi and Mortaz Hospitals and compare with the Michigan criteria and in case of finding IgG4 plasma cells in the tissue samples, we consider that as one of the causes. If their presence in the tissue samples is proven to be related to the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis, the next steps can be taken in relation to their role in the development of this type of mastitis and we can conduct more complete studies.

Methods

This cross-sectional descriptive and analytical study was conducted after obtaining permission from ethics committee of [Shahid Sadoughi University of Medical Sciences](#) (IR.SSU.MEDICINE.REC.1397.224). All samples diagnosed with idiopathic granulomatous mastitis were extracted from the pathology archive. Cases with diagnosis of granulomatous mastitis with a specific cause, such as tuberculosis and bacterial infection were excluded from the study. The slides were re-evaluated by the pathologist based on the Michigan criteria: differentiation of idiopathic granulomatous mastitis from types related to immunological mastitis, presence of vortex fibrosis, thrombophlebitis obliterans, lymphoplasmacytic infiltration, presence of multinucleated giant cells, epithelioid

cells, presence of clear granuloma, and infiltration of neutrophils). Then, immunohistochemical staining with IgG 4 and IgG antibodies was performed on all samples and the three fields with the highest concentration of lymphoplasma cells were counted and evaluated, and the percentage of positive IgG and IgG 4 plasma cells was recorded. Then, the percentage of plasma cells was recorded and the ratio of IgG4-positive plasma cells to total IgG-positive plasma cells was calculated (IgG4/IgG4+IgG). Demographic information was also recorded based on age and type of sampling and entered into the checklist. It should be noted that the selection of the studied samples was based on the criteria of idiopathic granulomatous mastitis, and the cases that had immunological mastitis criteria based on the Michigan classification were excluded from the study. Data were entered into the SPSS software, version 22. The Chi-square test was used to compare frequency distribution and t-test was used to compare averages. A $P < 0.05$ was considered a significance level.

Results

This study was conducted with the aim of investigating the condition of plasma cells in the tissue in terms of the incidence of IgG4 immunoglobulin on 46 women with idiopathic granulomatous mastitis. The average age of the examined patients was 35.02 ± 6.82 years, the average percentage of IgG positive plasma cells in tissue was 69.23 ± 23.42 , and the average percentage of IgG4 in tissue plasma cells was 23.39 ± 22.33 . Also, out of 46 patients examined, 19 (41.3%) had involvement of the right breast and 27 (58.7%) had involvement of the left breast. The results of the study on the frequency distribution of plasma cells in terms of the occurrence of IgG and IgG4 (based on the findings of IHC in the examined patients showed that out of 46 examined patients, 1 case (2.2%) was negative for plasma cell IgG and five cases (10.9%) were negative for IgG4. Also, the ratio of IgG4 to IgG in plasma cells was 0.91.

Regarding the type of procedure performed in the examined patients, out of 46 examined patients, 23 cases (50%) underwent frozen section and biopsy, 10 cases (21.7%) underwent needle biopsy, and 13 cases (28.3%) underwent excision without frozen section.

There was no statistically significant difference between the mean percentage of IgG in plasma cells according to the type of procedure in the examined patients, but a statistically significant difference was found between the mean percentage of IgG4 in plasma cells according to the type of procedure so that the average percentage of IgG4

Table 1. The average percentage of IgG and IgG4 in plasma cells according to the type of procedure performed

Variables	Type of procedure	Average	Standard deviation	P*
IgG	Frozen section and biopsy	68.16	18.16	0.138
	Core needle biopsy	58.50	34.32	
	Excisional biopsy	78.07	19.68	
IgG4	Frozen section and biopsy	21.78	18.43	0.013
	Core needle biopsy	6.9	10.69	
	Excisional biopsy	35.19	23.92	

*ANOVA

Jundishapur
Scientific Medical Journal

Table 2. Correlation of age and the percentage of IgG4 and IgG in plasma cells

Variables	Indicator	Variables		
		Age	IgG	IgG4
Age	Pearson(r)	-0.265	-0.040
	P	0.075	0.792
IgG	Pearson(r)	-0.265	0.400
	P	0.075	0.006
IgG4	Pearson(r)	0.040	0.400
	P	0.792	0.006

Jundishapur
Scientific Medical Journal

in plasma cells in patients who underwent needle biopsy was significantly lower than the other two methods.

. Considering the significance of the average percentage of IgG4 in plasma cells according to the type of procedure in the examined patients, pairwise comparisons were performed using the LSD test:

A statistically significant difference was found between the mean percentage of IgG4 in plasma cells between excision and needle methods (P=0.003). In other words, the average percentage of IgG4 in plasma cells in patients who underwent excision was significantly higher than in patients who underwent core needle biopsy (Table 1).

According to the above table, a positive and significant correlation was found between only two variables: the percentage of IgG4 and IgG in plasma cells (P=0.006 and r=0.400) (Table 2). In other words, the higher the number

of IgG4 plasma cells in the tissue, the higher the number of IgG-positive plasma cells among infiltrated cells.

Discussion

According to the results and the high percentage of IgG and IgG4 in tissue plasma cells of patients diagnosed with idiopathic granulomatous mastitis, it can be concluded that in idiopathic mastitis, just like immunological granulomatous mastitis, IgG4-positive plasma cells are infiltrated and may have an important role in the development of idiopathic mastitis. Therefore, further investigation and comparison with immunological mastitis are recommended.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the ethics committee of [Shahid Sadoughi University of Medical Sciences](#) (Code: IR.SSU.MEDICINE.REC.1397.224).

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contributions

The authors contributed equally to preparing this article..

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors are grateful to Mr. Seyed Mehdi Rafiei, who prepared the immunohistochemical staining section.

This Page Intentionally Left Blank

مقاله پژوهشی

بررسی وضعیت پلاسماسل‌های درون‌بافتی از لحاظ بروز IgG4 در بیماران با تشخیص ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیکی

*شکوه تقی‌پور ظهیر^۱، کوروش رحمانی^۲، محمود وکیلی^۳

۱. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران.
۲. گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران.
۳. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران.



Citation Taghipour Zahir Sh ,Rahmani k, Vakili M. [Evaluation of the Status of Intraparenchymal Plasma Cells in Terms of Igg4 Expression in Patients Diagnosed With Idiopathic Granulomatous Mastitis (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(3):376-387. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2590>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.1.2590>

چکیده



زمینه و هدف: ماستیت گرانولوماتو ایدئوپاتیکی، یک ضایعه التهابی مزمن است که علائم بالینی کارسینوم را تقلید می‌کند. نوع دیگر ماستیت‌های گرانولوماتو مزمن ماستیت‌های ایمنولوژیک بوده که در ارتباط با ارتشاح پلاسماسل‌های IgG4 می‌باشند. هدف از این مطالعه مشخص کردن وضعیت پلاسماسل‌های IgG4 مثبت در نمونه‌های ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیکی می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع تحلیلی-مقطعی است و به روش سرشماری انجام شد. تعداد ۴۶ زن با تشخیص ماستیت گرانولوماتو ایدئوپاتیکی وارد مطالعه شدند. درصد بروز IgG و IgG4 در پلاسماسل‌ها بر اساس روش ایمنوهیستوشیمی تعیین شد. سن و نوع روش جراحی نیز ثبت شد. داده‌ها به نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ وارد شد و با استفاده از آزمون‌های آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0/05$ از لحاظ آماری معنادار تلقی شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران مورد بررسی $۳۵/۰۲ \pm ۶/۸۲$ سال، میانگین درصد پلاسماسل‌های IgG مثبت در بین سلول‌های التهابی بافت $۶۹/۲۳ \pm ۲۳/۴۲$ و میانگین درصد پلاسماسل‌های IgG4 مثبت $۲۲/۳۳ \pm ۲۲/۳۹$ بود. در بین پلاسماسل‌های ارتشاح یافته ۸۹/۱ درصد از نظر بروز IgG4 مثبت بوده‌اند و نسبت بروز IgG4 به IgG در پلاسماسل‌ها $۰/۹۱$ بود. همچنین طبق نتایج آزمون پیرسون، بین درصد بروز IgG و IgG4 در پلاسماسل‌ها همبستگی مثبت و معنادار یافت شد ($P = 0/006$, $r = 0/400$).

نتیجه‌گیری: درصد قابل توجهی از پلاسماسل‌های ارتشاح یافته از نوع IgG4 مثبت بوده که می‌توانند در ایجاد این نوع ماستیت‌های گرانولوماتو نقش داشته باشند. لذا بررسی بیشتر و مقایسه با ماستیت‌های ایمنولوژیک توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: التهاب پستان، پلاسماسل، ایمنوگلوبین IgG

تاریخ دریافت: ۰۲ مرداد ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۳۰ بهمن ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۰۱ مرداد ۱۴۰۱

* نویسنده مسئول:

دکتر شکوه تقی‌پور ظهیر

نشانی: یزد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، گروه پاتولوژی.

تلفن: ۳۵۳۱۴۷۱ (۹۱۳) +۹۸

رایانامه: taghipourzahirsh@gmail.com

مقدمه

دهیم و در صورت اثبات ارتباط حضور آن‌ها در نمونه‌های بافتی با تشخیص ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک بتوان قدم‌های بعدی در رابطه با نقش آن‌ها در ایجاد این نوع ماستیت‌ها را برداشت و زمینه را برای مطالعات کامل‌تری فراهم کرد.

روش بررسی

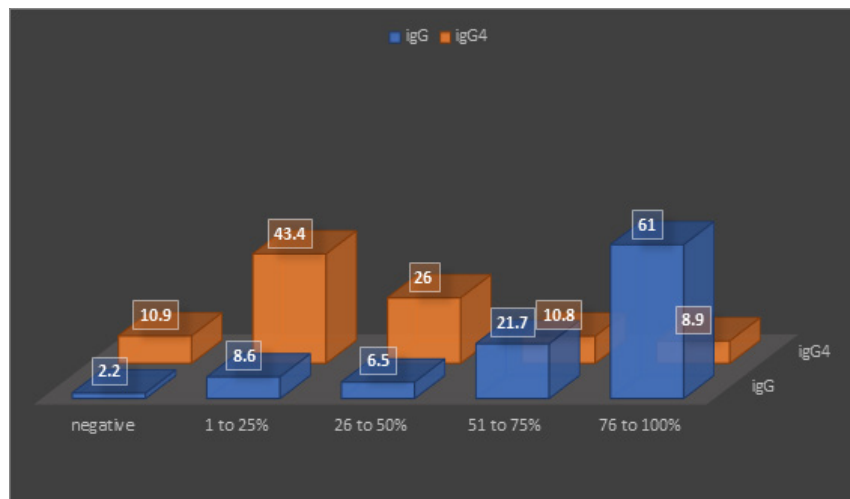
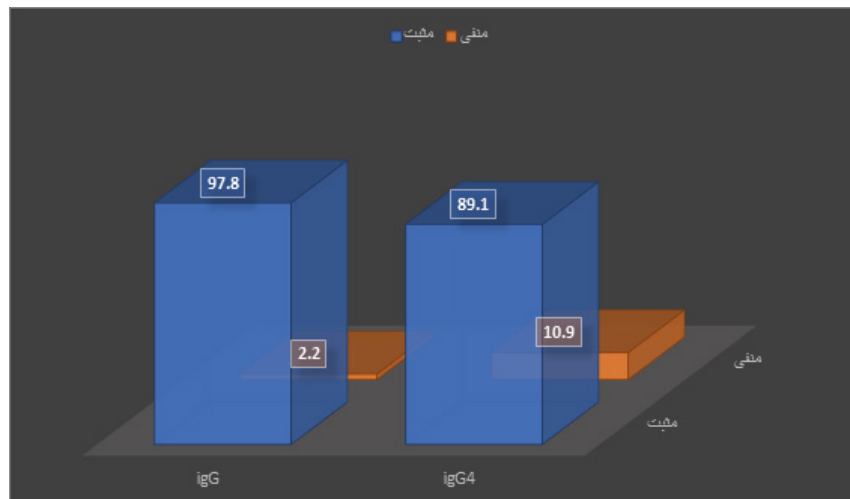
نوع مطالعه توصیفی-تحلیلی بود که به روش مقطعی انجام شد. بعد از تصویب عنوان توسط گروه پژوهشی پاتولوژی و کسب اجازه از کمیته اخلاق که نام و مشخصات بیماران مورد مطالعه فقط جهت انجام تحقیق بوده و به صورت محرمانه تلقی خواهد شد به بخش پاتولوژی بیمارستان‌های مرتاض و شهید صدوقی یزد مراجعه شد. نمونه‌هایی که گزارش ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک داشتند از آرشیو استخراج شد. نمونه‌هایی انتخاب شدند که دارای تشخیص ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک بودند و قبلاً بر روی آن‌ها رنگ‌آمیزی اسید فست (زیل-نلسون) انجام شده بود و هم‌چنین نمونه‌های حاصل از اسپیره آن‌ها از لحاظ منفی بودن موارد میکروبیال برای کشت ارسال شده بودند. مواردی که شامل وجود تومور بدخیم در کنار نمونه و یا بیماری فیبروکیستیک هم‌زمان و موارد مربوط به آبسه‌های پستانی و کلیه ماستیت‌های گرانولوماتوز که دارای علت مشخص همانند سل و عفونت باکتریال بودند از مطالعه خارج شدند. سپس مجدداً لام‌ها توسط پاتولوژیست براساس کرایتریاهای میشیگان (افتراق ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک از انواع در ارتباط با ماستیت‌های ایمنولوژیک) مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند (وجود فیبروز گردابی-ترومبوفلیت ابلیتران-ارتشاح لنفوپلاسماسل-وجود سلول‌های ژانت چند هسته‌ای-سلول‌های اپی تولید-وجود گرانولوم واضح-ارتشاح نوتروفیل‌ها) [۵]. سپس بر روی کلیه نمونه‌ها به روش ایمنوهیستوشیمی رنگ‌آمیزی توسط آنتی‌بادی‌های IgG 4 و IgG انجام شد. سه فیلد که دارای بیشترین تجمع لنفوپلاسماسل بودند، شمارش و ارزیابی شد درصد پلاسماسل‌های IgG 4 و IgG مثبت ثبت شد و سپس نسبت پلاسماسل‌های IgG 4 مثبت به کل پلاسماسل‌های IgG مثبت محاسبه شد (IgG4/IgG4+IgG).

اطلاعات جمعیت‌شناختی نیز براساس سن و نوع نمونه‌برداری یادداشت شده و وارد چک لیست شدند. لازم به ذکر است که انتخاب نمونه‌های مورد مطالعه براساس معیارهای ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک که شامل وجود التهاب گرانولوماتوز لوبولوسنتریک همراه با سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای و هیستوسیت‌های اپیتلیوید بود انجام گرفت و مواردی که دارای کرایتریاهای ماستیت‌های ایمنولوژیک براساس تقسیم‌بندی میشیگان بودند از مطالعه خارج شدند.

(طبقه‌بندی میشیگان داشتن حداقل ۴ تا ۵ کرایتریای مثبت و دو از سه تا از کرایتریای منفی):

ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک یک ضایعه التهابی مزمن غیرتومورال است که علائم بالینی کارسینوم را تقلید می‌کند. بیماران اغلب با سفتی، دردناک شدن و بزرگی پستان‌ها مراجعه می‌کنند که می‌تواند با اریتم و رترکسیون نوک پستان نیز همراه باشد. شیوع ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک به صورت عمده در زنان در سنین باروری دیده می‌شود، با این حال، بازه سنی درگیری آن از ۱۱ الی ۸۰ سالگی گزارش شده است. علی‌رغم اینکه شیوع این بیماری به صورت کلی کم است (۱/۸ درصد به گزارش پاتل و همکاران و باسلیم و همکاران) [۱، ۲] و بیماری نادری تلقی می‌شود، از دو جهت حائز اهمیت است؛ ابتدا اینکه از لحاظ تظاهرات بالینی و رادیولوژیک، این ضایعه کاملاً مشابه کارسینوم پستان است و تنها راه افتراق آن، نمونه‌برداری هیستوپاتولوژیک است. نکته دیگر اینکه در صورتی که ضایعات ناشی از این بیماری به تشکیل فیستول و یا آبسه ختم شوند، درمان آن‌ها با مشکل مواجه خواهد شد. به علت عدم وجود اطلاعات کافی از روند بیماری و همچنین عوامل مسبب آن، درمان و تشخیص ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک با دشواری روبرو است. مواردی که تاکنون به عنوان علل اولیه بروز بیماری مطرح شده‌اند عبارت‌اند از واکنش به مصرف قرص‌های ضدبارداری، عفونت توسط باکتری‌های مهاجم، و بروز واکنش ایمنولوژیک نسبت به ترشحات لوبول‌ها که به بیرون از مجراها راه یافته‌اند و همچنین واکنش‌های خودایمنی [۲-۴]. استراتژی‌های درمانی برای ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک که تاکنون ارائه شده‌اند عبارت‌اند از درمان‌های سرکوب ایمنی، برداشت موضعی وسیع و ماستکتومی، که بسته به مورد، ترکیبی از موارد مذکور نیز به عنوان روش درمانی کاربرد دارد. البته ایرادی که وجود دارد این است که این استراتژی‌ها هرکدام درصد موفقیتشان متغیر بوده و بعضاً عود نیز در آن‌ها مشاهده می‌شود [۵].

به تازگی مطالعاتی انجام شده است که از دخیل بودن واکنش‌های ایمنی وابسته به تولید آنتی‌بادی‌های IgG4 در سیر ایجاد بیماری‌های گرانولوماتوز در ارگان‌های مختلف بدن خبر داده‌اند، به طوری که ارتشاح متراکم لنفوپلاسماسل‌های حاوی IgG4، فیبروز گردابی و فلبیت التهابی و بعضاً افزایش سطح IgG4 خونی مشخص می‌شود. گرچه مکانیسم آن در مورد توده‌های التهابی پستان به خوبی شناسایی نشده است [۵-۹]. در این مطالعه قصد داریم که با بررسی نمونه‌های از قبل تهیه شده از توده‌های پستان بیماران مراجعه‌کننده به بخش آسیب‌شناسی بیمارستان‌های شهید صدوقی و مرتاض یزد، با تشخیص ماستیت‌های گرانولوماتوز ایدئوپاتیک، از لحاظ وجود پلاسماسل‌های IgG4 مورد بررسی قرار دهیم و آن‌ها را با کرایتریای میشیگان مقایسه کرده و در صورت یافتن پلاسماسل‌های IgG4 در نمونه‌های بافتی به عنوان یکی از علل ایجادی مورد بررسی‌های بیشتر قرار



مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

تصویر ۱. نمودار توزیع فراوانی پلاسماسل‌ها از نظر وضعیت بروز IgG و IgG4 در بیماران مورد بررسی
تصویر ۲. نمودار توزیع فراوانی نسبت و درصد مثبت شدن پلاسماسل‌های IgG4 و IgG در بیماران مورد بررسی

پس از گردآوری و کنترل، اطلاعات در صفحه نرم‌افزاری SPSS نسخه ۲۲ وارد شدند. برای قسمت آنالیز توصیفی از معیارهای درصد، میانگین و انحراف معیار استفاده شد و از آزمون خی دو^۱ برای مقایسه توزیع فراوانی‌ها و آزمون تی تست^۲ برای مقایسه میانگین‌ها استفاده شد. در تمامی تحلیل‌ها $P < 0.05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد. این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد و دریافت کد اخلاق به شماره IR.SSU.MEDICINE.REC.1397.224 آغاز شد.

یافته‌ها

این مطالعه با هدف بررسی وضعیت پلاسماسل‌های درون

معیارهای مثبت عبارت بودند از:

- ارتشاح لنفو پلاسمی متراکم،

- فیبروز گردابی،

- فلیپت محوکننده،

- ۱۰ سلول IgG4+/hpf،

- $40 < \text{IgG} : \text{IgG4}$.

معیارهای منفی عبارت بودند از:

- هیستوسیت‌های اپیتلیوئیدی،

- گرانولوم‌های خوب تشکیل یافته،

- سلول‌های غول پیکر [۵].

1. Chi-Square
2. T-Test

جدول ۱. میانگین درصد بروز IgG و IgG4 در پلاسما سل‌ها بر حسب نوع نمونه برداری

متغیر	نوع پروسیجر	میانگین \pm انحراف معیار	P
IgG	فروزن سکشن و بیوپسی	۶۸/۱۶ \pm ۱۸/۱۶	۰/۱۳۸
	بیوپسی سوزنی	۵۸/۵۰ \pm ۳۴/۳۲	
	بیوپسی اکسیزیونال	۷۸/۰۷ \pm ۱۹/۶۸	
IgG4	فروزن سکشن و بیوپسی	۲۱/۷۸ \pm ۱۸/۴۳	۰/۰۱۳
	بیوپسی سوزنی	۶/۹۰ \pm ۱۰/۶۹	
	اکسیزیونال	۳۵/۱۹ \pm ۲۳/۹۲	

مجله علمی پزشکی

جندی شاپور

بروز IgG و IgG4 در بیماران مورد بررسی در تصویر شماره ۲ آمده است. همچنین باتوجه به تصویر شماره ۲ نتایج در مورد توزیع فراوانی نسبت بروز IgG4 به IgG در پلاسما سل‌ها در بیماران مورد بررسی نشان داد که در بازه ۱-۲۵ درصد نسبت فوق ۰/۴، در بازه ۲۶-۵۰ درصد نسبت فوق ۰/۴، در بازه ۵۱-۷۵ درصد نسبت فوق ۰/۴۹ درصد و در بازه ۷۶-۱۰۰ درصد نسبت فوق ۰/۱۴ بود.

همچنین نتایج مطالعه در مورد توزیع فراوانی نوع پروسیجر انجام شده در بیماران مورد بررسی نشان داد که از ۴۶ بیمار مورد بررسی، ۲۳ نفر (۵۰ درصد) تحت عمل فروزن سکشن و بیوپسی، ۱۰ نفر (۲۱/۷ درصد) تحت عمل بیوپسی سوزنی و ۱۳ نفر (۲۸/۳ درصد) تحت عمل excision بدون فروزن سکشن قرار گرفتند.

نتایج مطالعه در مورد میانگین درصد بروز IgG و IgG4 در پلاسما سل‌ها بر حسب نوع پروسیجر انجام شده در جدول شماره

بافتی از لحاظ بروز ایمونوگلوبولین IgG4 بر روی ۴۶ زن مبتلا به ماستیت‌های گرانولوماتوز ایدیوپاتیک انجام شد.

نتایج مطالعه نشان داد که میانگین سنی بیماران مورد بررسی، ۳۵/۰۲ \pm ۶/۸۲ سال، میانگین درصد پلاسما سل‌های IgG مثبت در بافت ۶۹/۲۳ \pm ۲۳/۴۲ و میانگین درصد IgG4 در پلاسما سل‌های بافتی ۲۳/۳۹ \pm ۲۲/۳۳ بوده است. همچنین از ۴۶ بیمار مورد بررسی، ۱۹ نفر (۴۱/۳ درصد) درگیری پستان سمت راست و ۲۷ نفر (۵۸/۷ درصد) درگیری پستان سمت چپ داشته‌اند. نتایج مطالعه در مورد توزیع فراوانی پلاسما سل‌ها از نظر وضعیت بروز IgG و IgG4 (بر اساس یافته‌های (IHC)، در بیماران مورد بررسی نشان داد که از ۴۶ بیمار مورد بررسی، ۱ نفر (۲/۲ درصد) از نظر بروز پلاسما سل IgG منفی و ۵ نفر (۱۰/۹ درصد) از نظر IgG4 منفی بوده‌اند. همچنین نسبت بروز IgG4 به IgG در پلاسما سل‌ها ۰/۹۱ بود (تصویر شماره ۱).

نتایج مطالعه در مورد توزیع فراوانی پلاسما سل‌ها از نظر میزان

جدول ۲. همبستگی متغیرهای مطالعه بر حسب همدیگر در بیماران مورد بررسی

متغیرها	شاخص‌ها	سن	متغیرها
سن	پیرسون (r)	IgG4
	P	IgG
IgG	پیرسون (r)	-۰/۲۶۵	IgG4
	P	۰/۰۷۵	IgG
IgG4	پیرسون (r)	-۰/۰۴۰	IgG
	P	۰/۰۰۶	IgG4

مجله علمی پزشکی

جندی شاپور

با اریتم و ترکسیون نوک پستان نیز همراه باشد [۱۳-۱۷]. در مطالعه محمودلو مشخص شد که ۶۸/۷ درصد از بیماران با شکایت توده قابل لمس پستان، ۴۵/۸۳ درصد با درد و تورم پستان و اریتم پستان، ۲۰/۸۳ درصد با شکایت ترشح پستان مراجعه کرده بودند. از ۴۸ بیمار مورد بررسی، ۱۲ نفر (۲۵ درصد) یافته‌های ماموگرافی مثبت داشتند (توده با حاشیه نامنظم در ۶ بیمار، ضخیم شدن پوست پستان در ۲ بیمار و غیرقرینگی پستان در ۴ بیمار) [۷].

این بیماری از دو جهت حائز اهمیت است؛ ابتدا اینکه از لحاظ تظاهرات بالینی و رادیولوژیک، این ضایعه کاملاً مشابه کارسینوم پستان است و تنها راه افتراق آن، نمونه برداری هیستوپاتولوژیک است، و نکته دیگر که باید به آن اشاره کرد این است در صورتی که ضایعات ناشی از این بیماری به تشکیل فیستول و یا آبسه ختم شوند، درمان آن‌ها با مشکل مواجه خواهد شد [۱۸-۲۲]. بنابراین مطالعه ما با هدف بررسی وضعیت پلاسماسل‌های درون‌بافتی از لحاظ بروز ایمنوگلوبولین IgG4 در بیماران مبتلابه ماستیت‌های گرانولوماتو ایدیوپاتیک انجام شد تا بتوان آن‌ها را از نوع دیگری از ماستیت‌های گرانولوماتو مزمن که به واسطه ایمنولوژیک ایجاد می‌شوند افتراق داد. نتایج مطالعه ما نشان داد که میانگین سنی بیماران مورد بررسی ۳۵/۰۲ سال بوده است. در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۶، میانگین سنی بیماران، ۳۹ سال [۹] و در مطالعه‌ای که چپوک انجام داده بود، میانگین سنی بیماران ۴۷/۵ سال بود [۱۰].

به نظر می‌رسد، ضایعات التهابی و اسکروزینگ پستان مثل ماستیت‌های گرانولوماتو ایدیوپاتیک که زمینه ایمنولوژیک به واسطه ارتشاح پلاسماسل‌های IgG4 مثبت می‌باشد بیشتر در دهه‌های چهارم و پنجم زندگی در زنان بروز می‌کنند و بهتر است توجه بیشتری به زنانی که در این سنین هستند، شود [۱۰-۱۳]. همچنین نتایج مطالعه ما نشان داد ۹۷/۸ درصد از پلاسماسل‌ها از نظر بروز IgG مثبت و ۸۹/۱ درصد از نظر بروز IgG4 مثبت بوده‌اند و نسبت بروز IgG4 به IgG در پلاسماسل‌ها ۰/۹۱ بود. همچنین طبق نتایج آزمون پیرسون، بین درصد بروز IgG4 و IgG در پلاسماسل‌ها همبستگی مثبت و معنادار یافت شد. نتایج مطالعه در زاین با هدف مقایسه تظاهرات پاتولوژیک ماستیت گرانولوماتوز ایدئوپاتیک مرتبط با IgG4 با سایر انواع ماستیت‌ها انجام شد، نشان داد که ۱۸ نمونه مورد بررسی از لحاظ یافته‌های سونوگرافیک مانند هم بودند و ویژگی‌های بافت‌شناختی از قبیل فیبروز و التهاب منتشر و یا لوبولوسنتریک را نشان دادند. ۲ مورد از نمونه‌ها، ماستیت گرانولوماتو لوبولر تشخیص داده شدند که یافته‌هایی پاتولوژیک مختص خود به همراه وجود حضور منتشر IgG4 plasma cells و همچنین افزایش سطح سرمی IgG4 در آن‌ها دیده شد. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که ماستیت‌های گرانولوماتوز ایدئوپاتیک تشخیص داده شده می‌توانند به دو دسته

۱ آمده است. تحلیل این جدول با استفاده از آزمون آنووا^۳ نشان داد که بین میانگین درصد بروز IgG در پلاسماسل‌ها بر حسب نوع پروسیجر در بیماران مورد بررسی تفاوت آماری معناداری وجود ندارد، اما بین میانگین درصد بروز IgG4 در پلاسماسل‌ها بر حسب نوع پروسیجر در بیماران مورد بررسی تفاوت آماری معناداری یافت شد؛ به طوری که میانگین درصد بروز IgG4 در پلاسماسل‌ها در بیمارانی که تحت Needle قرار گرفته‌اند و معناداری کمتر از دو روش دیگر بود. با توجه به معنادار بودن میانگین درصد بروز IgG4 در پلاسماسل‌ها بر حسب نوع پروسیجر در بیماران مورد بررسی، مقایسات دوتایی با استفاده از آزمون حداقل اختلاف معنادار^۴ انجام گرفت و مشخص شد:

بین میانگین درصد بروز IgG4 در پلاسماسل‌ها بین دو روش Needle و excision با $P=0/003$ تفاوت آماری معناداری یافت شد؛ به عبارتی دیگر میانگین درصد بروز IgG4 در پلاسماسل‌ها در بیمارانی که تحت excision قرار گرفته بودند، به طور معناداری از بیمارانی که تحت needle قرار گرفته بودند، بیشتر بود.

نتایج مطالعه در مورد همبستگی متغیرهای سن، درصد بروز IgG4 در پلاسماسل‌ها و درصد بروز پلاسماسل‌های IgG در میان سلول‌های التهابی ارتشاحی بر حسب یکدیگر با استفاده از آزمون Pearson Correlation در جدول شماره ۲ آمده است.

بر اساس جدول شماره ۲ تنها بین دو متغیر: درصد بروز IgG4 و IgG در پلاسماسل‌ها با $P=0/006$ و شاخص همبستگی پیرسون $r=0,400$ همبستگی مثبت و معنادار یافت شد. به عبارتی دیگر هر چقدر تعداد پلاسماسل‌های IgG4 در بافت بیشتر بود تعداد پلاسماسل‌های IgG مثبت در بین سلول‌های ارتشاح یافته نیز افزایش می‌یافت.

بحث

اخیراً توجه زیادی به بیماری‌های مرتبط با IgG4 معطوف شده است که با نفوذ فراوان پلاسماسل IgG4 مثبت و سطح بالای IgG4 سرم مشخص می‌شوند. به طوری که این بیماری‌ها، با ارتشاح متراکم لنفوپلاسماسل‌های حاوی IgG4، فیبروز گردابی، فلبیت التهابی و بعضاً افزایش سطح IgG4 خونی مشخص می‌شوند. بیماری مربوط به IgG4 گاهی اوقات به صورت ضایعات تومورال ظاهر می‌شوند و ارتباط آن با تومورهای شبه التهابی پیشنهاد شده است [۶-۱۲] [۲۲].

یکی از این بیماری‌ها ماستیت گرانولوماتو ایدیوپاتیک است. این ضایعه یک ضایعه التهابی مزمن غیر تومورال است که علائم بالینی کارسینوم را تقلید می‌کند. بیماران، اغلب با سفتی، دردناک شدن و بزرگی پستان‌ها مراجعه می‌کنند که می‌تواند

3. ANOVA

4. Least Significant Difference (LSD)

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از جناب آقای سید مهدی رفیعی که بخش رنگ‌آمیزی‌های ایمنو هیستوشیمی را تهیه کردند، قدردانی می‌کنند.

وابسته به IgG4 و غیر وابسته به IgG4 تقسیم‌بندی شوند، که نوع وابسته به IgG4 را می‌توان از طریق بررسی ایمنو هیستوشیمی و سنجش سطح سرمی IgG4 تشخیص داد و از جراحی‌های نابه‌جا جلوگیری کرد [۱۴] که با نتایج مطالعه ما نیز در مورد بروز بالای IgG4 در بیماران مبتلابه ماستیت گرانولوماتو ایدئوپاتیک هم‌خوانی داشت. در سال ۲۰۱۶ طی تحقیقی که آقای الن و همکاران بر روی ۴۳ مورد ماستیت مزمن انجام دادند، دیدند که ۱۷ مورد ماستیت وابسته به IgG4 بوده است و ۸ مورد نیز ماستیت ایدئوپاتیک و ۱۸ مورد از نوع بینابینی بوده‌اند [۵]. نتایج مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۵ بر روی بیماران مبتلابه انواع ضایعات التهابی پستان انجام شد، نشان داد که برای تشخیص بهتر ضایعات التهابی، IgG4RD باید در ضایعات غنی از پلاسما سل‌ها که در بیوپسی‌های سوزنی با استفاده از رنگ‌آمیزی IgG4 تشخیص داده می‌شوند، حذف شود [۱۵]. در مطالعه چپوک بازه تعداد سلول‌های IgG4 از ۲۷۲ تا ۴۹۵ در هر HPF، متغیر بود و در مجموع این سلول‌ها، ۴۹ تا ۸۵ درصد از سلول‌های IgG مثبت را تشکیل می‌دادند. از ۴ بیمار مبتلابه ماستیت اسکروزینگ، تیتراژ IgG4 بالای سرم در ۱ بیمار یافت شد و آنتی‌بادی‌های در حال گردش در خون، در ۳ بیمار یافت شد. همچنین سلول‌های IgG4 مثبت در ۶ مورد از ۷ بیمار مبتلابه ماستیت گرانولوماتوز دیده شد [۱۰].

نتیجه‌گیری

باتوجه به نتایج مطالعه و درصد بالای بروز IgG و IgG4 در پلاسما سل‌های بافتی بیماران با تشخیص ماستیت‌های گرانولوماتوز ایدئوپاتیک می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در ماستیت‌های ایدئوپاتیک نیز همانند ماستیت‌های گرانولوماتو ایمنولوژیک پلاسما سل‌های IgG4 مثبت ارتشاح می‌یابند و شاید در ایجاد التهاب نقش اصلی را داشته باشند.

پیشنهادات: تحقیق با حجم بیشتری از نمونه‌های ماستیت‌های گرانولوماتوز ایدئوپاتیک انجام شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمامی اصول اخلاق در پژوهش در این مقاله رعایت شده است. این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد و دریافت کد اخلاق به شماره IR.SSU.MEDICINE.REC.1397.224 آغاز شد.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

References

- [1] Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W Jr, Rodriguez M. Idiopathic granulomatous mastitis: Case reports and review of literature. *J Gen Intern Med.* 2010; 25(3):270-3. [DOI:10.1007/s11606-009-1207-2] [PMID] [PMCID]
- [2] Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: A heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg.* 2007; 31(8):1677-81. [DOI:10.1007/s00268-007-9116-1] [PMID]
- [3] Shojaaee L, Rahmani N, Moradi S, Motamedi A, Godazandeh G. Idiopathic granulomatous mastitis: Challenges of treatment in Iranian women. *BMC Surg.* 2021; 21(1):206. [DOI:10.1186/s12893-021-01210-6] [PMID] [PMCID]
- [4] Manogna P, Dev B, Joseph LD, Ramakrishnan R. Idiopathic granulomatous mastitis-our experience. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020; 51(1):1-8. [DOI:10.1186/s43055-019-0126-4]
- [5] Allen SG, Soliman AS, Toy K, Omar OS, Youssef T, Karkouri M, et al. Chronic mastitis in Egypt and Morocco: Differentiating between Idiopathic granulomatous mastitis and IgG4-related disease. *Breast J.* 2016; 22(5):501-9. [DOI:10.1111/tbj.12628] [PMID] [PMCID]
- [6] Goulabchand R, Hafidi A, Van de Perre P, Millet I, Maria ATJ, Morel J, et al. Mastitis in autoimmune diseases: Review of the literature, diagnostic pathway, and pathophysiological key players. *J Clin Med.* 2020; 9(4):958. [DOI:10.3390/jcm9040958] [PMID] [PMCID]
- [7] Garcia-Rodriguez JA, Pattullo A. Idiopathic granulomatous mastitis: A mimicking disease in a pregnant woman: A case report. *BMC Res Notes.* 2013; 6:95. [DOI:10.1186/1756-0500-6-95] [PMID] [PMCID]
- [8] Ergin AB, Cristofanilli M, Daw H, Tahan G, Gong Y. Recurrent granulomatous mastitis mimicking inflammatory breast cancer. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011:bcr0720103156. [DOI:10.1136/bcr.07.2010.3156] [PMID] [PMCID]
- [9] Sheybani F, Sarvghad M, Naderi H, Gharib M. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(4):801-7. [DOI:10.1097/AOG.0000000000000734] [PMID]
- [10] Kalayci TÖ, Koruyucu MB, Apaydin M, Etit D, Varer M. Idiopathic granulomatous mastitis associated with erythema nodosum. *Balkan Med J.* 2016; 33(2):228-31. [DOI:10.5152/balkanmedj.2015.150089] [PMID] [PMCID]
- [11] Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglamc A. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: A benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *J Breast Cancer.* 2012; 15(1):119-23. [DOI:10.4048/jbc.2012.15.1.119] [PMID] [PMCID]
- [12] Salehi M, Salehi M, Kalbasi N, Hakamifard A, Salehi H, Salehi MM, et al. Corticosteroid and azithromycin in idiopathic granulomatous mastitis. *Adv Biomed Res.* 2017; 6:8. [DOI:10.4103/2277-9175.199259] [PMID] [PMCID]
- [13] Ramos-Vara JA. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 2005; 42(4):405-26. [DOI:10.1354/vp.42-4-405] [PMID]
- [14] Ramos-Vara JA, Miller MA. When tissue antigens and antibodies get along: Revisiting the technical aspects of immunohistochemistry--the red, brown, and blue technique. *Vet Pathol.* 2014; 51(1):42-87. [DOI:10.1177/0300985813505879] [PMID]
- [15] Kalambokis G, Kitsanou M, Kalogera C, Kolios G, Seferiadis K, Tsianos E. Inherited bisalbuminemia with benign monoclonal gammopathy detected by capillary but not agarose gel electrophoresis. *Clin Chem.* 2002; 48(11):2076-7. [DOI:10.1093/clinchem/48.11.2076] [PMID]
- [16] Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* Philadelphia: Saunders; 2006.
- [17] Ogura K, Matsumoto T, Aoki Y, Kitabatake T, Fujisawa M, Kojima K. IgG4-related tumour-forming mastitis with histological appearances of granulomatous lobular mastitis: Comparison with other types of tumour-forming mastitis. *Histopathology.* 2010; 57(1):39-45. [DOI:10.1111/j.1365-2559.2010.03581.x] [PMID]
- [18] Mahmodlou R, Dadkhah N, Abbasi F, Nasiri J, Valizadeh R. Idiopathic granulomatous mastitis: Dilemmas in diagnosis and treatment. *Electron Physician.* 2017; 9(9):5375-9. [DOI:10.19082/5375] [PMID] [PMCID]
- [19] Chougule A, Bal A, Das A, Singh G. IgG4 related sclerosing mastitis: Expanding the morphological spectrum of IgG4 related diseases. *Pathology.* 2015; 47(1):27-33. [DOI:10.1097/PAT.000000000000187] [PMID]
- [20] Cheuk W, Chan AC, Lam WL, Chow SM, Crowley P, Lloyd R, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: Description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(7):1058-64. [DOI:10.1097/PAS.0b013e3181998cbe] [PMID]
- [21] Yukawa M, Watatani M, Isono S, Fujiwara Y, Tsujie M, Kitani K, et al. Management of granulomatous mastitis: A series of 13 patients who were evaluated for treatment without corticosteroids. *Int Surg.* 2015; 100(5):774-82. [PMID] [PMCID]
- [22] Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2007; 20(8):884-94. [DOI:10.1038/modpathol.3800836] [PMID]