

Case Report

Idiopathic Granulomatous Mastitis in Pregnancy: A Case Report



Fahimeh Baloo¹ , *Hamideh Pakniat² , Frahnaz Mohammadkhaniha¹ , Marzieh Keshavarz Abasi¹

1. Kosar Medical Educational Center, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran.
2. Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.



Citation Baloo F, Pakniat H, Mohammadkhaniha F, Keshavarz Abasi M. Idiopathic Granulomatous Mastitis in Pregnancy: A Case Report. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2019; 23(2):182-189. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.2.182>

<https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.2.182>



Received: 4 Oct 2018
Accepted: 27 Jan 2019
Available Online: 01 Apr 2019

Keywords:
Granulomatous
mastitis, Case report,
Pregnancy

ABSTRACT

Idiopathic granulomatous mastitis is an inflammatory disease with unknown etiology. The clinical signs and mammograms of the disease can mimic breast cancer. The present study reports a case of idiopathic granulomatous mastitis in a pregnant woman. A 26-year-old woman, who was 24 weeks pregnant, felt a mass on her left breast. Biopsy of the mass revealed no evidence of malignancy. For treatment, intravenous and oral prednisolone tablets were prescribed during the pregnancy, which was terminated without a problem under normal care.

Extended Abstract

1. Introduction

Idiopathic Granulomatous Mastitis (IGM) is a benign inflammatory breast disease, which usually occurs in young women of childbearing age, mothers who have given birth, or the breast-feeding ones [1]. The etiology of the disease is unknown, but studies have associated it to autoimmune diseases, response to trauma, and hormonal or metabolic disorders [2-4]. It is also assumed to be related to infectious diseases such as sarcoidosis, tuberculosis, actinomycosis, blastomycosis, filariasis, and *Corynebacterium* spp [5-9].

IGM's most common symptoms include unilateral painful swollen breast mass with skin redness or ulcer, nipple discharge, nipple retraction, or feeling of fullness under the arm [2, 10]. In mammography, IGM is shown as asymmetric focal density with irregular borders, irregular mass, or multiple bilateral nodules. In ultrasonography, hypoechogenic lesions are observed with abscess cavities. Other methods for diagnosis of IGM are MRI and Doppler ultrasonography [11].

Currently, no definitive cure exists for IGM. Some of the therapeutic methods are antibiotic therapy, corticosteroid therapy, and the use of immunosuppressive agents as well as aggressive approaches such as surgery and abscess drainage [12]. IGM is a rare and benign breast disease in pregnant women [13]. Since the clinical appearance of

* Corresponding Author:

Hamideh Pakniat

Address: Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Tel: +98 (28) 33236374

E-Mail: hpakniat@qums.ac.ir

IGM is similar to that of breast cancer, and there are few studies in pregnant women in this area, we present a case report of IGM in a pregnant woman.

2. Case Report

The patient was a 26 years old pregnant woman, with second pregnancy and history of previous cesarean section and gestational age of about 24 weeks referred for pregnancy care following the feeling of a mass in her left breast. In the examination, a firm mass of 40×40mm (Figure 1) was palpated, and ultrasonography images showed multiple collections of mass sized 85×35mm, and increased echogenicity. The patient underwent core-needle biopsy for the diagnosis, and sampling was conducted at 1 and 3 PM in two areas.

By observing neutrophils and histiocytes accumulation around a space, the IGM was diagnosed. Then, treatment with prednisolone at a dosage of 25mg per day along with glycemic control was started. The patient underwent prenatal care during pregnancy, and the pregnancy passed without any problem. At 38 weeks and 4 days of gestation, pregnancy was terminated by cesarean section due to uterine rupture and having a previous cesarean section. The newborn was physically examined, and no problem was observed. After the cesarean section, 50mg hydrocortisone was administered intravenously three times a day in the first two days, and then the dose was tapered to 25mg twice a day on the third day and finally once daily on the fourth day. On the fifth day (discharge time), surgical consultation was given again, and the patient was discharged with a prescription of prednisolone 5mg in the morning and 10mg at noon and night. Follow-up for IGM continued up to 3 weeks after discharge.



The Journal of
Qazvin University of Medical Sciences (JQUMS)

Figure 1. The left breast of the patient with IGM

3. Discussion and Conclusion

IGM is more common in women of childbearing age, but studies report the different ages in the patients, with one case reported in an 11-year-old girl [16]. Factors associated with this disease include the use of oral contraceptives, autoimmune diseases, and hyperprolactinemia, pregnancy, and lactation [6]. In a study conducted by Pourzand and Mohammadzadeh-Gharabaghi [14] on 38 patients with IGM, the most common clinical manifestations were abscess, erythema, edema, and inflammation. The ultrasound results showed a hypoechoic fibroglandular mass in the superior lateral quadrant or central region. Diagnostic tools for IGM include ultrasonography, mammography, contrast-enhanced MRI, which are not specific.

Other methods are biopsy and fine-needle aspiration, which are often recommended as a diagnostic procedure [11, 17]. For example, Pourzand and Mohammadzadeh-Gharabaghi, Kadivar et al. [16], and Mizrakli et al. used ultrasonography and fine-needle aspiration for the diagnosis of IGM. Its differential diagnoses include malignancy, infection, autoimmune diseases, and other granulomatous diseases such as tuberculosis and sarcoidosis [6-11, 14, 16, 17]. In the study of Kadivar et al. there was no sign of infection or trauma.

Over 50 percent of IGM cases can show symptoms similar to those of breast carcinoma [16, 17]. Since the study of patients with these clinical manifestations needs to rule out other causes of mastitis and malignancy, the biopsy is essential for pathological examination. There is no uniformly accepted treatment for IGM, but surgery and long-term treatment with corticosteroids and immunosuppressant drugs are recommended. In pregnant women, due to the contraindication of some drugs and their adverse effects on the fetus, the definite diagnosis of the problem and its differentiation from other cases is necessary.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was performed by providing explanations to the patient and obtaining her consent to report the case as a research project and to preserve her confidentiality.

Funding

This research was extracted from the research project, funded by Qazvin Kosar Educational and Medical Center.

Authors' contributions

Compiling information and participating in case report and conceptualization: Fahimeh Baloo; Introducing a sample, pursuing patient's care, monitoring and project management: Hemidah Pakniat; Collecting information and writing draft and editing references; Frahnaz Moham-madkhaniha; Searching and translating related articles and compiling information and writing the draft: Marzieh Keshavarz Abasi.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Clinical and Development Research Center and Research Committee of Kosar hospital, Qazvin University of Medical Sciences.

ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک در بارداری: گزارش مورد

فهیمة بالو^۱، *حمیده پاکنیت^۲، فرحناز محمدخانی‌ها^۳، مرضیه کشاورز عباسی^۴

۱- مرکز آموزشی و درمانی کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
 ۲- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

چکیده

ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک یک بیماری التهابی با علت ناشناخته است. این بیماری از نظر کلینیکی و نمای ماموگرافی، می‌تواند سرطان پستان را تقلید کند. مطالعه حاضر یک مورد ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک در یک خانم باردار را گزارش می‌کند. خانم ۲۶ ساله با سن حاملگی ۲۴ هفته، هنگام مراقبت‌های دوران بارداری متوجه توده‌ای در پستان سمت چپ شده بود. بیوپسی انجام و در پاتولوژی ماستیت گرانولوماتوز بدون شواهدی از بدخیمی گزارش شد. درمان با آمپول هیدروکورتیزون تزریقی و قرص پردنیزولون خوراکی و در طول بارداری انجام شد و بارداری تحت مراقبت‌های معمول بدون مشکل خاتمه یافت.

تاریخ دریافت: ۱۲ شهریور ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۰۷ بهمن ۱۳۹۷

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۳۹۸

کلیدواژه‌ها:

ماستیت گرانولوماتوز، ایدیوپاتیک، بارداری

مقدمه

ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک^۱ یک بیماری التهابی خوش خیم پستان و با علت ناشناخته است. این بیماری، معمولاً در خانم‌های جوان در سن باروری و اغلب در مادران زایمان کرده یا شیرده اتفاق می‌افتد [۱]. علت این بیماری به طور دقیق مشخص نشده است، اما مطالعات، عواملی همچون بیماری‌های خودایمنی، واکنش به تروما، فرایندهای هورمونی و متابولیکی را با آن مرتبط دانسته‌اند [۲-۴]. همچنین فرضیه‌هایی درباره ارتباط این بیماری با عوامل عفونی مانند سارکوئیدوز^۲، توپرکلوزیس^۳، اکتینومایکوزیس^۴، بلاستومایکوزیس^۵، فلاریازیس^۶ و گونه‌های کورینه باکتریوم^۷ وجود دارد [۵-۹].

شایع‌ترین علائم آن در مطالعات انجام‌شده، شامل توده پستانی متورم یک‌طرفه دردناک با قرمزی یا زخم پوستی همراه با ترشح از مجرا و نوک پستان، تورفتگی نوک پستان یا احساس پری در زیر بغل است [۲].

نمای ماموگرافی بیماری می‌تواند به صورت دانسیته فوکال غیرقرینه با حاشیه نامنظم، توده نامنظم یا ندول متعدد دوطرفه باشد. در سونوگرافی معمولاً هایپو اکوهترورژن^۸ همراه با حفرات آبسه مشاهده می‌شود. از روش‌های تشخیصی دیگر آن می‌توان به سونوگرافی داپلر و یا MRI اشاره کرد [۱۰]. در حال حاضر هنوز درمان قطعی پذیرفته‌شده‌ای برای ماستیت گرانولوماتوز وجود ندارد. گزینه‌های طبی شامل آنتی‌بیوتیک‌درمانی، استروئیددرمانی و استفاده از عوامل سرکوب‌کننده ایمنی و همچنین رویکردهای تهاجمی شامل جراحی و تخلیه آبسه است [۱۱].

ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک یک بیماری نادر در زنان باردار است [۱۲]. با توجه به اینکه نمای ظاهری و کلینیکی این بیماری شبیه به سرطان پستان است و مطالعات انجام‌شده در زنان باردار اندک است، این گزارش به معرفی یک مورد ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک در یک خانم باردار می‌پردازد.

معرفی بیمار

بیمار، یک خانم باردار ۲۶ ساله ایرانی بود که بارداری دومش را تجربه می‌کرد و سابقه سزارین داشت. سن حاملگی بیمار

8. Hypoechoic

1. Idiopathic granulomatous mastitis (IGM)
2. Sarcoidosis
3. Tuberculosis
4. Actinomycosis
5. Blastomycosis
6. Filariasis
7. Corynebacterium

* نویسنده مسئول:

حمیده پاکنیت

نشانی: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه زنان و زایمان.

تلفن: ۳۳۲۳۶۳۷۴ (۲۸) +۹۸

رایانامه: hpalniat@qums.ac.ir

بیمار در طول بارداری تحت مراقبت‌های دقیق دوران بارداری قرار گرفت و بارداری بدون مشکل سپری شد و در سن حاملگی ۳۸ هفته و ۴ روز به دلیل پارگی کیسه آب و سزارین قبلی، بارداری با روش سزارین خاتمه یافت. نوزاد متولد شده معاینه شد و مشکلی مشاهده نشد.

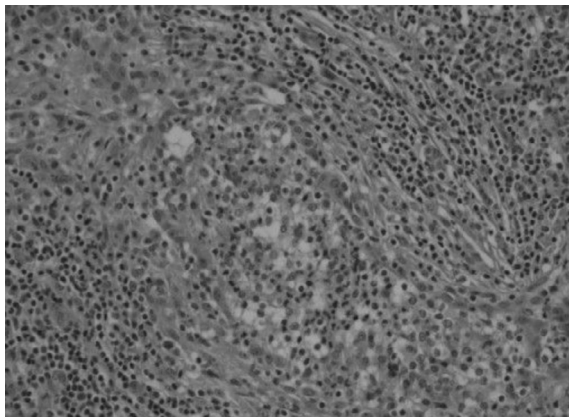
پس از انجام سزارین، طبق مشاوره جراحی که در بخش بعد از زایمان انجام شد، آمپول هیدروکورتیزون ۵۰ میلی گرم به صورت وریدی سه بار در دو روز اول تجویز شد و سپس دز آن به ۲۵ میلی گرم کاهش یافت؛ به نحوی که در روز سوم به دوبار در روز و در نهایت در روز چهارم به یک بار در روز کاهش یافت. در روز پنجم، زمان ترخیص، مجدداً مشاوره جراحی انجام شد و بیمار با دستور قرص پردنیزولون (پنج میلی گرم صبح و ۱۰ میلی گرم ظهر و شب) ترخیص شد. پیگیری‌های بیمار از نظر ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک تا سه هفته پس از ترخیص ادامه داشت.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه خانم باردار با سن حاملگی ۲۴ هفته با توده‌ای در پستان چپ، به اندازه ۴۰×۴۰ میلی متری درمان شد و در بیوپسی سوزنی، ماستیت گرانولوماتوز مطرح شد. درمان با پردنیزولون تا سه هفته پس از زایمان ادامه داشت.

ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک را اولین بار در سال ۱۹۷۲ کسلر و ولوک^{۱۲} گزارش کرده‌اند که پایه آن بر اساس نمونه‌گیری هیستولوژیکی است [۱۳، ۱۴]. علائم اولیه بیماری شامل وجود یک توده در پستان همراه با تندرns است که در ۲۵ درصد موارد هر دو پستان درگیر می‌شود [۱۱]. اغلب نویسندگان معتقدند این بیماری بین ۲ تا ۲۴ ماه طول می‌کشد و خودمحدودشونده است ولی در موارد مزمن، علائم می‌تواند به مدت چندین سال

12. Kessler & Wolloch



مجله علمی
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

شکل ۳. ماستیت حاد با سلول‌های پلی مورفونیک؛ گرانولوم‌های کاملاً مشخص داخل لوبول‌های پستان



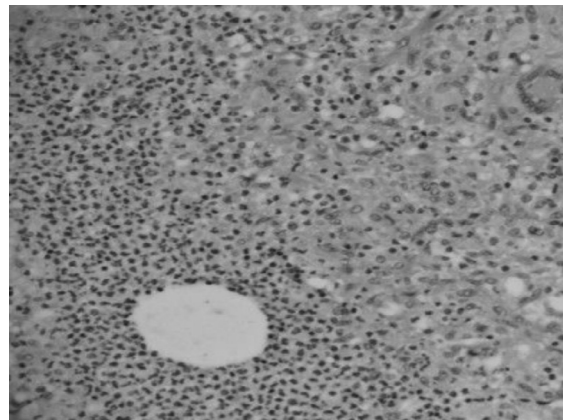
مجله علمی
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

شکل ۱. پستان چپ در خانم باردار مبتلا به ماستیت گرانولوماتوز بارداری

۲۴ هفته بود که به دنبال احساس توده در پستان چپ، برای مراقبت‌های بارداری مراجعه کرده بود.

در معاینه، توده‌ای سفت به اندازه ۴۰×۴۰ میلی متری (شکل شماره ۱) لمس شد که در سونوگرافی بافت سینه، تصویر کانون‌های متعدد به اندازه ۸۵×۳۵ میلی متری دیده شد و افزایش اکوژنیسیته^۱ پستان گزارش شد. در نهایت بیمار برای تشخیص تحت بیوپسی سوزنی^{۱۰} قرار گرفت و نمونه‌برداری از دو ناحیه ساعت یک و سه انجام شد که با توجه به نمای مشاهده شده از تجمع نوتروفیل و هیستوسیت‌ها در اطراف فضای خالی، ماستیت گرانولوماتوز گزارش شد (شکل شماره ۲ و ۳). درمان با پردنیزولون^{۱۱} به میزان ۲۵ میلی گرم به صورت روزانه همراه با کنترل قند خون شروع شد.

9. Echogenicity
10. Core needle biopsy
11. Prednisolone



مجله علمی
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

شکل ۲. تجمع نوتروفیل و هیستوسیت‌ها در اطراف فضای خالی

تداوم یابد [۱۵].

اسرار نمونه انجام شد.

حامی مالی

حامی مالی این پژوهش مرکز آموزشی و درمانی کوثر قزوین است.

مشارکت نویسندگان

گردآوری اطلاعات، مشارکت در گزارش مورد و مفهوم‌سازی؛ فهیمه بالو؛ معرفی نمونه، پیگیری درمان مددجو، نظارت و مدیریت پروژه؛ حمیده پاک‌نیت؛ جست‌وجو و ترجمه مقالات، گردآوری اطلاعات، نگارش و تایپ و ویراستاری مقاله و ثبت مراجع؛ فرحناز محمدخانی؛ جست‌وجو و ترجمه مقالات مرتبط و گردآوری اطلاعات و نگارش؛ مرضیه کشاورز عباسی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

سپاسگزاری

نویسندگان از مرکز تحقیقات بالینی و کمیته تحقیقات مرکز آموزشی و درمانی کوثر، در دانشگاه علوم پزشکی قزوین سپاسگزارند.

ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک اغلب در زنان در سنین باروری، فراوانی بیشتری دارد، اما سن گزارش شده در مطالعات متغیر است، به طوری که یک مورد این بیماری در یک دختر ۱۱ ساله گزارش شده است [۱۶]. عوامل مرتبط با این بیماری شامل: بارداری، شیردهی، استفاده از قرص‌های خوراکی ضدبارداری، بیماری‌های خودایمنی و هیپرپرولاکتینوما^{۱۳} است [۶]. در مطالعه‌ای که پورزند و همکاران روی ۳۸ بیمار با تشخیص ماستیت گرانولوماتوز انجام دادند، رایج‌ترین تظاهرات بالینی شامل آبسه، اریتم، ادم و التهاب بود. نتایج سونوگرافی در مطالعه مذکور یک توده هیپو اکوفیبرو گلندولار^{۱۴} بود که در اکثر موارد در ناحیه یک چهارم فوقانی خارجی یا در وسط مشاهده شد [۱۴].

از ابزارهای تشخیصی این بیماری می‌توان اولتراسونوگرافی، ماموگرافی و روش‌های MRI با کنتراست را نام برد که اختصاصی نیستند. سایر روش‌ها شامل بیوپسی و آسپیراسیون با سوزن نازک است که در اغلب موارد به عنوان روش تشخیصی توصیه می‌شود [۱۷، ۱۱]. در مطالعه پورزند و همکاران، کدیور و همکاران و الفت‌بخش و همکاران برای بررسی از ^{۱۵}FNA و سونوگرافی استفاده شده بود [۱۶-۱۴].

از تشخیص‌های افتراقی آن می‌توان به بدخیمی، عفونت، بیماری‌های اتوایمیون و سایر بیماری‌های گرانولوماتوز مانند سل و سارکوئیدوز اشاره کرد [۱۰-۶]. در مطالعه کدیور و همکاران نشانه‌ای از عفونت و تروما ذکر نشده است [۱۶]. بیش از ۵۰ درصد از موارد ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک می‌تواند علائمی مشابه سرطان پستان را نشان دهد [۱۷]. از آنجایی که مطالعه بیماران با این تظاهرات بالینی نیازمند رد سایر علل ماستیت و بدخیمی است، انجام بیوپسی برای بررسی پاتولوژی ضروری است.

درمان پذیرفته شده یکسانی برای بیماری وجود ندارد، ولی جراحی و درمان طولانی‌مدت با کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی توصیه شده است که در زنان باردار به دلیل منع مصرف برخی از این داروها در بارداری و پیامدهای نامطلوب حاصله بر جنین، دقت کافی در تشخیص این مشکل و افتراق آن از سایر موارد ضروری است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با ارائه توضیحات به بیمار و گرفتن رضایت از او برای معرفی نمونه به عنوان طرح پژوهشی و حفظ محرمانه‌بودن

13. Hyperprolactinemia
14. Hypoechoic fibroglandular
15. Fine needle aspiration

References

- [1] Fazio RT, Shah SS, Sandhu NP, Glazebrook KN. Idiopathic granulomatous mastitis: Imaging update and review. *Insights Imaging*. 2016; 7(4):531-9. [DOI:10.1007/s13244-016-0499-0] [PMID] [PMCID]
- [2] Erhan Y, Veral A, Kara E, Özdemir N, Kapkac M, Özdedeli E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: Idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J*. 2000; 9(1):52-6. [DOI:10.1054/brst.1999.0072] [PMID]
- [3] Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J*. 2011; 17(6):661-8. [DOI:10.1111/j.1524-4741.2011.01162.x] [PMID]
- [4] Boufettal H, Essodegui F, Noun M, Hermas S, Samouh N. [Mastites granulomateuses idiopathiques: A propos de vingt cas (French)]. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2012; 93(7-8):620-31. [DOI:10.1016/j.jradio.2012.01.028]
- [5] Diesing D, Axt-Flidner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2004; 269(4):233-6. [DOI:10.1007/s00404-003-0561-2] [PMID]
- [6] Lin CH, Hsu CW, Tsao TY, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. *Diagn Pathol*. 2012; 7:2. [DOI:10.1186/1746-1596-7-2] [PMID] [PMCID]
- [7] Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathol*. 2003; 35(2):109-19. [DOI:10.1097/01268031-200335020-00003] [PMID]
- [8] Destek S. Idiopathic granulomatous mastitis: A disease mimics breast cancer appearing in pregnancy. *Gen Surg: Open Access*. 2018; 1(1):7-10.
- [9] Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: Imaging, diagnosis, and treatment. *Am J Roentgenol*. 2009; 193(2):574-81. [DOI:10.2214/AJR.08.1528] [PMID]
- [10] Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, Memmi N, Celik AS, Celibi F, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123(2):447-52. [DOI:10.1007/s10549-010-1041-6] [PMID]
- [11] Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalaka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J*. 2004; 10(4):318-22. [DOI:10.1111/j.1075-122X.2004.21336.x] [PMID]
- [12] Mathew M, Siwawa P, Misra S. Idiopathic granulomatous mastitis: An inflammatory breast condition with review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015:bcr2014208086. [DOI:10.1136/bcr-2014-208086] [PMID] [PMCID]
- [13] Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1972; 58(6):642-6. [DOI:10.1093/ajcp/58.6.642] [PMID]
- [14] Pourzand A, Mohammadzadeh-Gharabaghi MA. Granulomatous lobular mastitis: A case series. *J Anal Res Clin Med*. 2014; 2(2):83-6. [DOI:10.5681/jarcm.2014.014]
- [15] Olfatbakhsh A, Beheshtian T, Djavid GE. Granulomatous mastitis, erythema nodosum, and oligoarthritis in a pregnant woman. *Breast J*. 2008; 14(6):588-90 [DOI:10.1111/j.1524-4741.2008.00653.x] [PMID]
- [16] Kadivar M, Rashidian S, Jolaii A, Dabiran S. The frequency of idiopathic granulomatous mastitis and the underlying factors in recent 5-year period. *Razi J Med Sci*. 2016; 23(143):18-26. [In Persian]
- [17] Mizrakli T, Velidedeoglu M, Yemisen M, Mete B, Kilic F, Yilmaz H, et al. Corticosteroid treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis to avoid unnecessary surgery. *Surg Today*. 2015; 45(4):457-65. [DOI:10.1007/s00595-014-0966-5] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank
