

J. M. Díaz*,
V. Vega**,
M. C. Camacho***,
V. Castro****,
O. Báez****

* Área de Anatomía Patológica.
Hospital Alto Guadalquivir.
Andújar (Jaén).

** Área de Cirugía General.

*** Área de Anatomía Patológica.

**** Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Insular de Gran Canaria.

**** Área de Anatomía Patológica.
Hospital Nuestra Señora
de la Candelaria. Tenerife.

Correspondencia:

J. M. Díaz Iglesias.
Avda. del Aeropuerto, 8, 2.º B.
14004 Córdoba.

Carcinoma de mama con células gigantes de tipo osteoclastico y células en anillo de sello

Breast carcinoma with osteoclastic-type giant cells and signet ring cells

SUMMARY

Carcinoma with osteoclast-like giant cells is an unusual tumour of the breast composed by multiple giant cells located around the edges of carcinomatous glands. We report a case in a 46 year old woman with invasive ductal carcinoma with signet ring cells and osteoclastic giant cells including a immunohistochemical study.

Palabras clave

Carcinoma de mama, Células gigantes, Inmunohistoquímica.

Key words

Breast carcinoma, Giant cells, Immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

La presencia de células gigantes multinucleadas en asociación con carcinomas de mama es un hecho poco habitual que puede observarse en diversas entidades: carcinoma infiltrante de mama con células gigantes multinucleadas de tipo osteoclastico reactivas,^{1,2} carcinoma infiltrante con células gigantes epiteliales malignas,^{3,4} histiocitoma fibroso maligno,⁵ carcinoma infiltrante con metaplasia⁶ y tumor de células gigantes benigno de los tejidos blandos (osteoclastoma)⁷ y malignos.⁸ En este artículo presentamos un caso de carcinoma ductal infiltrante de mama con células gigantes de tipo osteoclastico y células en anillo de sello diagnosticado inicialmente en una PAAF y confirmado con posterioridad en la pieza de quirúrgica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 46 años que consultó por tumoración mamaria izquierda de 1 año de evolución que había aumentado de tamaño en los últimos meses. An-

tecedentes personales sin interés, menarquía a los 13 años, tres embarazos a término, lactancia materna durante meses y no ingesta de anticonceptivos.

La exploración física ponía de manifiesto una tumoración en CSE de mama izquierda de 3 cm de diámetro, de consistencia dura, sin infiltración de piel ni planos profundos. En axila izquierda se palpaba una adenopatía de 1×1 cm bien delimitada y no adherida a planos profundos.

La mamografía mostraba restos de patrón glandular con un nódulo en CSE de contornos mal delimitados y sospechoso de malignidad.

Se realizó una PAAF que fue teñida con la técnica de Papanicolaou siguiendo la rutina habitual en nuestro laboratorio. El extendido mostraba un fondo necrótico con abundante celularidad que incluía células epiteliales atípicas de mediano tamaño, aisladas y en pequeños grupos moderadamente cohesivos. Las células epiteliales mostraban núcleos hiper-cromáticos, discretamente irregulares y pequeño nucléolo. Asimismo se observaban numerosas células gigantes multinucleadas de diferentes tamaños y citoplasma amplio, las mayores de ellas con im-

portante número de núcleos de disposición central, contorno oval y nucléolo bien visible de aspecto benigno.

Con el diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama con frecuentes células gigantes multinucleadas la paciente fue intervenida, realizándose tumorectomía, que en biopsia intraoperatoria mostró una lesión de 2,1×1,8×1,7 cm de diámetros máximos, coloración grisácea y bordes irregulares, que se informó como carcinoma ductal infiltrante con áreas mucinosas. Se decidió realizar excisión amplia con vaciamiento axilar y tras un postoperatorio normal la paciente fue dada de alta, pasando a control en consultas externas. Tras el estudio definitivo en parafina el diagnóstico fue de carcinoma ductal infiltrante de mama moderadamente diferenciado (grado II de Scarf-Bloom Richardson), con áreas de células en anillo de sello y abundantes células gigantes multinucleadas.

Debido a que el tumor medía más de 2 cm de diámetro y tenía factores de riesgo se decidió dar seis ciclos de poliquimioterapia tipo CEF y radioterapia sobre el volumen mamario (50 Gy) para completar el tratamiento conservador.

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

El material para el estudio anatomopatológico fue fijado en formaldehído tamponado al 10%, procesado en forma rutinaria e incluido en parafina. Los cortes de 4-5 micras de grosor fueron teñidos con hematoxilina-eosina y adicionalmente algunas secciones con PAS, mucicarmín y azul alcian. El estudio inmunohistoquímico se realizó asimismo sobre el material incluido en parafina siguiendo el método de estreptavidina-biotina-peroxidasa con los siguientes anticuerpos: vimentina (V9, Dako), citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3, BioGenex), α -1 antiqumiotripsina (BioGenex), CD68 (Kp1, Dako), receptores de estrógenos (1D5, Dako), receptores de progesterona (1A6, Dako), Ki67 (policlonal, Dako), p53 (DO7, Dako), cerb-B2 (policlonal, Dako) y catepsina D (policlonal, Dako).

La tumoración estaba constituida por una proliferación de células epiteliales atípicas con núcleos hiperromáticos, moderadamente pleomórficos y nucléolo bien visible que formaban masas con moderada tendencia a formar luces (Fig. 1). En algunas áreas las células neoplásicas adquirían un aspecto en anillo



Fig. 1. Área de células en anillo de sello con células gigantes multinucleadas aisladas. (Original HE, $\times 100$.)

de sello con núcleo excéntrico de contorno irregular y abundante citoplasma (Fig. 2) con positividad citoplasmática para mucicarmín y azul alcian. Las figuras mitóticas eran poco frecuentes. Asimismo se observaban numerosas células gigantes multinucleadas de tipo osteoclastico; el estroma presentaba moderada desmoplasia con discreto componente inflamatorio de predominio linfocitario. No se identificaron pese a los numerosas secciones histológicas estudiadas metaplasia ósea o cartilaginosa. Existían amplias áreas de carcinoma intraductal de tipo sólido y comedocarcinoma intra y peritumorales. En forma aislada se observaba invasión perineural, no apreciándose invasión vascular y sólo muy ocasionalmente se encontraban pequeñas zonas de necrosis



Fig. 2. Frecuentes células multinucleadas en el seno del carcinoma ductal infiltrante de mama. (Original HE, $\times 250$.)

tumoral de tipo coagulativa. Focalmente se identificaban áreas de hemorragia antigua con siderófagos que interpretamos en relación con la PAAF previa. Los bordes de la tumoración aparecían ampliamente desflecados, infiltrando el tejido adiposo glandular. El tejido mamario ampliado mostró una mastopatía fibroquística, piel y pezón sin lesiones significativas. Del paquete axilar se aislaron un total de 14 ganglios linfáticos con grados variables de histiocitosis sinusal, todos ellos libres de infiltración neoplásica.

El estudio inmunohistoquímico mostró en las células tumorales positividad débil para receptores de estrógenos y moderada para progesterona; la positividad tanto para receptores de estrógenos como de progesterona fue menos intensa en las áreas de células en anillo de sello. Aproximadamente un 18% de las células neoplásicas mostraron tinción nuclear con Ki-67, en tanto que la oncoproteína p53 se expresaba muy ocasionalmente en menos del 1% de las células neoplásicas. La oncoproteína cerb-B2 presentó una tinción de membrana moderadamente positiva. Las células gigantes multinucleadas se tiñeron intensamente con vimentina, CD68, alfa-1-antitripsina y catepsina D, siendo negativas las citoqueratinas, receptores hormonales, Ki 67 y p53. Se observó alta expresión de catepsina D tanto en las células epiteliales neoplásicas como en las células gigantes multinucleadas. Los resultados de la inmunohistoquímica tanto en células epiteliales neoplásicas como en las células gigantes multinucleadas se resumen en la tabla 1.

La determinación de receptores hormonales por métodos bioquímicos dio un resultado de 3 fmol/mg de receptores de estrógenos y 173 fmol/mg de receptores de progesterona.

TABLA 1

Anticuerpo	Células neoplásicas	Células gigantes
Vimentina	—	+++
AE1/AE3	+++	—
Alfa-1-antitripsina	—	++
CD 68	—	+++
Receptores estrógenos	+	—
Receptores progesterona	++	—
Ki67	18%	—
p53	<1%	—
Cerb-B2	++	—
Catepsina	+	+++

DISCUSIÓN

El carcinoma de mama con células gigantes multinucleadas de tipo osteoclastico es una variante poco habitual y para algunos autores distintiva de carcinoma de mama⁹ caracterizado histológicamente por la presencia de células gigantes multinucleadas en el estroma de un carcinoma ductal infiltrante en ausencia de focos sarcomatoides. Desde el punto de vista clínico se presenta habitualmente como un nódulo en mujeres de edades comprendidas entre 28 y 88 años, con media en el momento del diagnóstico de 53 años;^{1, 10} la lesión puede observarse en cualquier cuadrante de la mama, aunque con mayor frecuencia en el superoexterno. Mamográficamente los márgenes bien circunscritos de la mayoría de los tumores pueden sugerir una lesión benigna tipo quiste o fibroadenoma,² si bien en nuestro caso el estudio mamográfico fue sugestivo de malignidad, lo que se justifica por los bordes desflecados de la neoformación infiltrando ampliamente el tejido adiposo glandular.

El carcinoma de mama con células gigantes de tipo osteoclastico debe diferenciarse de otras neoplasias mamarias que contienen células gigantes, especialmente carcinomas con células epiteliales gigantes anaplásicas, carcinoma metaplásico, osteoclastoma^{1-4, 6, 7} y sarcomas.^{5, 11} El diagnóstico diferencial incluye asimismo la presencia de megacariocitos en un foco de metaplasia mieloides en la mama,¹² si bien en estas lesiones pueden observarse abundantes elementos mieloides en diferentes estadios de maduración, dato éste que no se observa en el caso de carcinomas con células gigantes. Por último pueden observarse células gigantes en diversos procesos inflamatorios de tipo granulomatoso y sarcoidosis,¹³ coincidiendo con un carcinoma infiltrante.

La mayoría de los casos descritos corresponden a carcinomas ductales infiltrantes moderada o pobremente diferenciados,^{14, 15} siendo aún más raras las formas de carcinoma lobulillar infiltrante,^{1, 16} papilar,¹ mucinoso¹⁰ o metaplásico¹⁴ con células gigantes multinucleadas de tipo osteoclastico; asimismo se ha descrito algún caso con apariencia citológica de benignidad.¹⁷ Nuestro caso muestra la peculiaridad de la presencia de las células gigantes junto a amplias áreas con células en anillo de sello.

Las células gigantes multinucleadas se producen por fusión de histiocitos estromales.^{2, 10} Su origen histiocitario ha sido demostrado tanto por estudios de

microscopia electrónica en los que las células gigantes muestran numerosas mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso,³ en tanto que las células epiteliales muestran únicamente algunas organelas dispersas y pocas mitocondrias, como inmunohistoquímicos con positividad para CD68 y α -1 antiqumiotripsina.

En la mayoría de casos publicados se observan bajos niveles de receptores de estrógenos con abundantes receptores de progesterona.^{2, 14} En nuestro caso si bien los receptores de estrógenos por métodos bioquímicos fueron prácticamente negativos, por inmunohistoquímica observamos una positividad ligera en aproximadamente el 40% de las células neoplásicas. Respecto de los receptores de progesterona se observa una positividad ligeramente más intensa y en un mayor porcentaje de células.

Su pronóstico no difiere significativamente de otras formas de carcinoma ductal infiltrante de similar estadio. En la literatura se recogen metástasis ganglionares en aproximadamente la tercera parte de los casos, pudiendo contener o no células gigantes.² Cerca de dos tercios de los pacientes comunicados se encuentran vivos y libres de enfermedad, si bien el seguimiento raramente alcanza los 5 años.

RESUMEN

El carcinoma de mama con células gigantes es un tumor raro caracterizado por la presencia de células gigantes de tipo osteoclastico en el contexto de un carcinoma de mama. Presentamos un caso correspondiente a una mujer de 46 años de edad con carcinoma ductal infiltrante de mama con células en anillo de sello y células gigantes multinucleadas, incluyendo su estudio inmunohistoquímico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agnatis NT, Rosen PP. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. A study of eight cases with follow-up data. *Am J Clin Pathol* 1979;72:383-9.
2. Holland R, Van Haelst UJ. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. Additional observations on six cases. *Cancer* 1984;53:1963-73.
3. Gupta RK, Halloway LJ, Wakefield StJ, Fauck RJ. Fine needle aspiration cytology, immunocytochemistry and electron microscopy in a rare case of carcinoma of the breast with malignant epithelial giant cells. *Acta Cytol* 1991;35:412-6.
4. Gupta RK, Naran S, Fauck R, Dowle C, Wakefield StJ. Carcinoma of the breast with malignant epithelial giant cells. Needle aspiration cytology, immunocytochemistry and electron microscopy in a rare case in a woman under 30. *Acta Cytol* 1992;36:430-4.
5. Pollard SG, Marks PV, Temple LN, Thompson MS. Breast sarcoma. A clinicopathologic review of 25 cases. *Cancer* 1990;66:941-4.
6. Boccato P, Briani G, Atri C, Pasini L, Blandamura S, Bizzaro N. Spindle cell and cartilaginous metaplasia in a breast carcinoma with osteoclast-like stromal cells. A difficult fine needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol* 1988;32:75-8.
7. Rosen PP. Multinucleated mammary stromal giant cells: a benign lesion that simulates invasive carcinoma. *Cancer* 1979;44:1305-8.
8. Wojnerowicz C. A case of giant cell sarcoma of the mammary gland (osteoclastoma malignum). *Oncología* 1963;16:64-74.
9. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. En: Bennington, ed. Major problems in pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1979;11:305-6.
10. Nielsen BB, Kiaer HW. Carcinoma of the breast with stromal multinucleated giant cells. *Histopathology* 1985;9:183-93.
11. Marj RJ, Poen J, Tran LM. Postirradiation sarcomas. A single institution study and review of the literature. *Cancer* 1994;73:2653-62.
12. Brooks JJ, Krugman DT, Damjanov I. Myeloid metaplasia presenting as a breast mass. *Am J Surg Pathol* 1980;4:281-5.
13. Oberman HA. Invasive carcinoma of the breast with granulomatous response. *Am J Clin Pathol* 1987;88:718-21.
14. Tavasoli FA, Norris HJ. Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:636-9.
15. McMahon RF, Ahmed A, Connolly CE. Breast carcinoma with stromal multinucleated giant cells. A light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J Pathol* 1986;150:175-9.
16. Takahashi T, Moriki T, Hiroi M, Nakayama H. Invasive lobular carcinoma of the breast with osteoclastlike giant cells. A case report. *Acta Cytol* 1998;40:734-41.
17. Shabb NS, Tawil A, Mufarrij A, Obeid S, Halabi J. Mammary carcinoma with osteoclastlike giant cells cytologically mimicking benign breast disease. A case report. *Acta Cytol* 1997;41:1284-8.