

El oncocitoma renal ¿puede y debe ser diferenciado del resto de los tumores renales?

Renal oncocytoma. Can and should be differentiated from others renal tumors?

Dra. Alejandra Avagnina

La primera descripción de un oncocitoma renal fue publicada por Zippel en 1942¹⁹. Inicialmente, y hasta la mitad de los años setenta, se consideró al oncocitoma como una variante de carcinoma renal. Fue recién a partir de la descripción de 13 casos adicionales por Klein y Valensi⁵, en 1976, que el oncocitoma empezó a ser reconocido por patólogos y urólogos como un tipo especial de tumor de la corteza renal. El oncocitoma representa hoy aproximadamente el 6% de los tumores renales, y la frecuencia de su diagnóstico va en aumento. El curso clínico del oncocitoma renal es benigno en prácticamente todos los casos, sin importar el tamaño del tumor o la existencia de invasión capsular, del tejido adiposo perirrenal o microvascular^{1,12}, completamente distinto del de los carcinomas renales, por lo que su diferenciación es de gran importancia pronóstica.

No hay duda de que el oncocitoma renal tiene características distintivas, empezando por su aspecto macroscópico. El color característico es marrón caoba, probablemente debido al pigmento presente en las mitocondrias, y es bien conocida la presencia de una cicatriz central, un hecho que no está presente en todos los casos (33% en la serie de Pérez-Ordoñez y col.)¹¹. La cicatriz estrellada central es un área de fibrosis, hipocelular, involutiva del tumor, que le da la imagen característica en "rueda de carro" en la TAC (Fotos 1 y 2). Es un signo de crecimiento lento que ocurre además en algunos carcinomas de células claras o cromóforos de bajo grado. A nivel citológico, el hecho distintivo es sin duda el citoplasma amplio, fuertemente eosinofílico, granular, acompañado de núcleos redondos o vesiculares que pueden contener un nucléolo uniforme, regular (Fotos 3 y 4). La cromatina nuclear es finamente granular. Los núcleos son muy uniformes, aunque ocasionales células aisladas o grupos pueden exhibir marcada hiper cromasia y pleomorfismo. Estos cambios nucleares se hallan acompañados de abundante citoplasma y nunca presentan imágenes de mitosis anómalas. El conteo mitótico general de estos tumores es uniformemente bajo, no mayor de 2 mitosis por 10 campos de alto poder. Las células se organizan formando túbulos, cordones o alvéolos, sin formaciones papilares o sólidas y se hallan rodeadas de un abundante estroma generalmente hialinizado o hipocelular, con ocasionales calcificaciones. La necrosis está ausente.

Algunos autores han sugerido que el término oncocitoma debe reservarse para tumores con grado 1 de la clasificación de Furhman. Sin embargo, como prácticamente todos los oncocitomas bien preservados presentan nucléolo, la indicación es no graduarlos¹¹.

La Microscopia Electrónica es distintiva, con abundantes mitocondrias, muchas de las cuales presentan aberraciones morfológicas¹⁴.

La diferenciación del oncocitoma con carcinomas renales con citoplasma eosinófi-

Jefe del Servicio de Patología de CEMIC. Jefe de la Sección Inmuno-histoquímica. Departamento de Patología. Hospital de Clínicas. UBA, Buenos Aires.



Figura 1: Apariencia macroscópica de un oncocitoma. El tumor tiene un área central de fibrosis y degeneración quística. Es marrón claro, bien delimitado y no encapsulado.

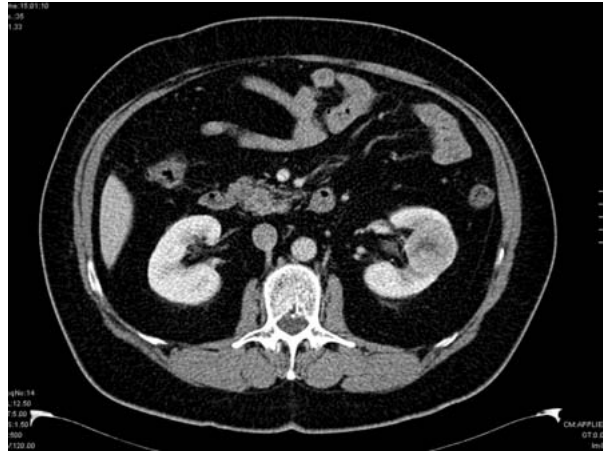


Figura 2: TAC de un oncocitoma mesorrenal izquierdo. La cicatriz central con extensiones periféricas insinúa el aspecto descrito como "rueda de carro".

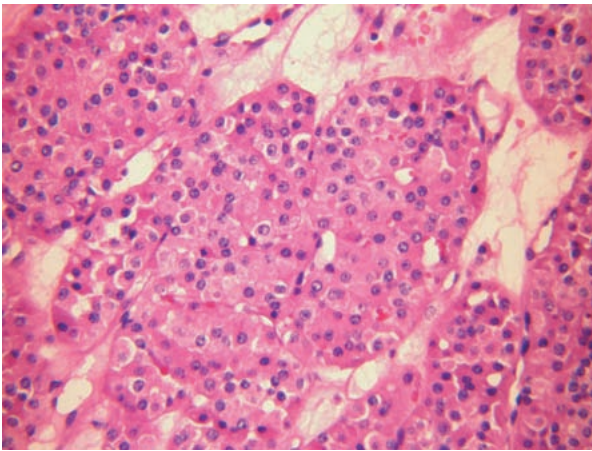


Figura 3: Oncocitoma. Nidos de células oncocíticas separadas entre sí por un estroma laxo, delicado.

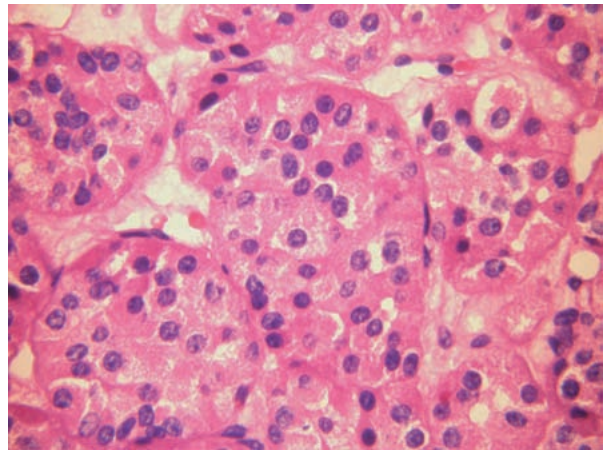


Figura 4: Oncocitoma. Las células tienen núcleos pequeños, redondos, de cromatina fina. El citoplasma es abundante y granular.

lico granular, como carcinomas convencionales eosinofílicos y sobre todo de la variante eosinofílica del carcinoma cromóforo no es siempre fácil, y debe hacerse con una aplicación estricta de los criterios histológicos diferenciales. En algunos casos la morfología con hematoxilina-eosina debe ser acompañada de técnicas adicionales (histoquímicas, inmunohistoquímicas, etc.) para poder efectuar el diagnóstico diferencial. La técnica histoquímica de hierro coloidal de Hale es positiva en el carcinoma cromóforo y negativa en el oncocitoma. Se trata de una determinación técnicamente difícil, susceptible a los cambios de pH de las soluciones y frecuentemente de difícil interpretación.

En la Tabla 1 se resumen las principales características morfológicas diferenciales de ambos tumores.

Entre las características nucleares más distintivas del carcinoma cromóforo se mencionan la binucleación y la presencia de halos perinucleares, que se han denominado "atipia coilocítica"^{16,18}.

Las características inmunohistoquímicas del oncocitoma son la positividad con citoqueratinas (AE1/AE3, 8, 18, 14³ y la negatividad con vimentina. Este panel es de ayuda para el diagnóstico diferencial con los carcinomas renales convencionales (de células claras), que son positivos con vimentina, pero es similar al del carcinoma cromóforo. Ambos tumores comparten además la expresión de paxilina, un componente del citoesqueleto presente en los complejos de adhesión, que integran la unión entre la F-actina y la integrina⁷. Se ha descrito elevación significativa de c-kit,

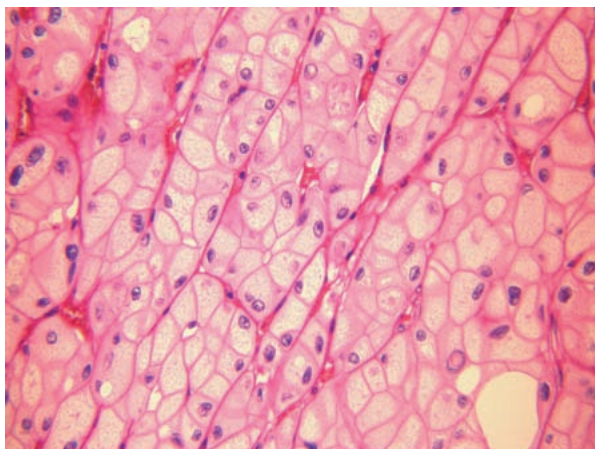


Figura 5: Carcinoma cromófono. Clásico aspecto, con células de citoplasmas claros, de borde bien definido, Existe variabilidad de tamaño y forma de los núcleos.

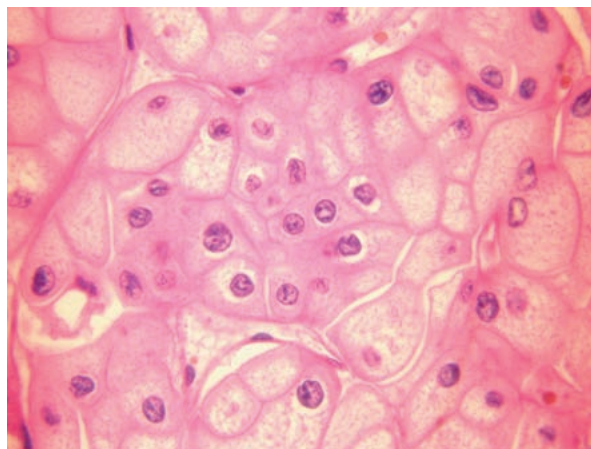


Figura 6: Carcinoma cromófono. El tumor está constituido por células de menor tamaño, con citoplasma finamente granular, eosinofílico, con contorno bien delineado. Los núcleos tienen contorno irregular con halo perinuclear.

tanto el RNAm como la sobreexpresión de la proteína en oncocitomas y carcinomas cromófobos, no así en la mayoría de los otros tipos de tumores renales⁴. La sobreexpresión de *c-kit* indica un potencial rol terapéutico de los inhibidores de la tirosinquinasa en el manejo de pacientes con estos dos tipos tumorales.

Algunos autores han reportado que la tinción con citoqueratina 7 (CK7) puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre oncocitomas y carcinomas cromófo-

bos. En nuestra experiencia¹⁸ la determinación de citoqueratina 7 resultó positiva, con un patrón de tinción difuso, en 19/30 carcinomas cromófobos (Foto 7), hecho no encontrado en los oncocitomas, en los que la determinación de CK7 fue negativa o positiva focal (Foto 8), por lo que sería una determinación inmunohistoquímica a incluir en el estudio de casos morfológicamente conflictivos. Recientemente se ha reportado que el patrón de tinción con CD63, un mucopolí-

Características	Oncocitoma (Fotos 3 y 4)	Carcinoma Cromófono (Fotos 5 y 6)
Macroscopia		
Color	Marrón-rojizo (caoba)	Amarillo
Cicatriz central	Común	Poco común
Células		
Arquitectura	Nidos y tubos	Nidos sólidos
Necrosis	Ausente	Común
Citoplasma	Densamente granular	Reticular
Halo perinuclear	Ausente	Presente
Núcleos		
Forma	Redondo	Irregular, clivado
Atipia, hiperchromasia	Común	Infrecuente
Nucléolo	Común	Pequeño o ausente
Binucleación	Común	Siempre presente
Microscopia Electrónica	Mitocondrias	Microvesículas y mitocondrias
Hierro Coloidal Hale	Negativo	Positivo

Tabla 1. Características diferenciales del Oncocitoma y el Carcinoma Cromófono

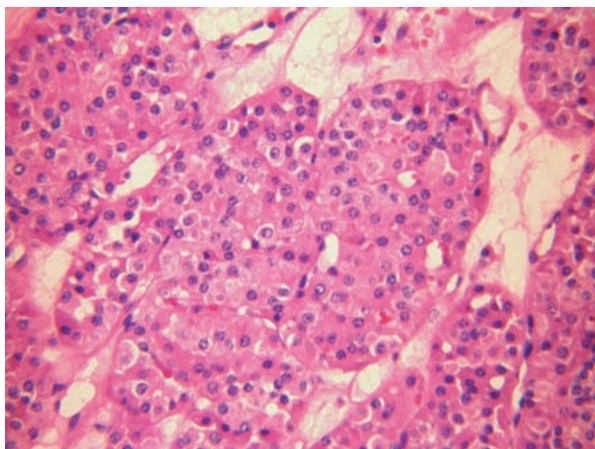


Figura 7: Tinción con citoqueratina 7 de un carcinoma cromóforo. Todas las células muestran positividad citoplasmática de tipo membranoso con este marcador.

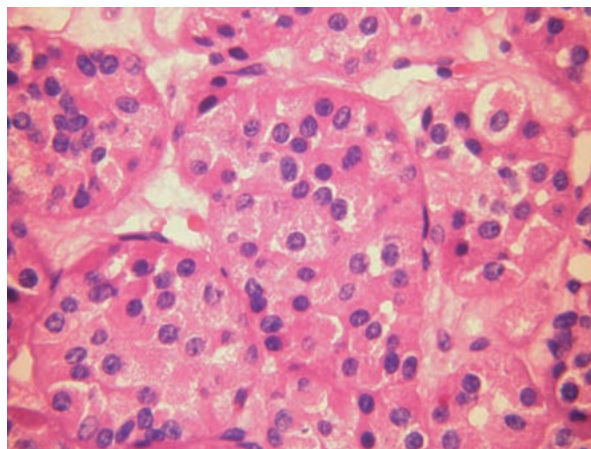


Figura 8: Tinción con citoqueratina 7 de un oncocitoma. Sólo 2-3 células en el centro del campo presentan positividad citoplasmática, siendo la mayoría del tumor negativo (positividad focal).

sacárido de membrana presente en las vacuolas lisosomales, tendría una especificidad del 95% y una sensibilidad del 100% en el diagnóstico diferencial entre oncocitoma y carcinoma cromóforo⁹.

Genéticamente los oncocitomas muestran pérdida de los cromosomas Y y 1, y en algunos casos se ha descrito una traslocación del cromosoma 11. No muestran las alteraciones clásicas de los carcinomas renales convencionales (células claras): pérdida de material genético del brazo corto del cromosoma 3 (3p-) y la mutación del gen VHL¹⁵, ni la trisomía 7 y 17 de los carcinomas papilares (cromófilos)¹² ni tampoco múltiples pérdidas cromosómicas combinadas como es característico de los carcinomas cromóforos, que incluyen pérdida de los cromosomas 2, 6, 10 o 17^{2,6}. Un estudio molecular de expresión génica utilizando microarrays mostró que carcinomas cromóforos y oncocitomas están muy cercanamente relacionados, mostrando marcadores que sugieren un origen común en el nefrón distal¹³.

Algunos investigadores han sugerido que mutaciones del DNA mitocondrial de los oncocitomas podrían incrementar la proliferación mitocondrial y posiblemente la proliferación de las células neoplásicas, pero esto tiene que ser probado.

Recientemente, se han descrito pacientes con múltiples lesiones oncocíticas, denominadas "oncocitosis"⁷. La gran mayoría (si no todos) de los pacientes con oncocitosis presentan el síndrome de *Birt-Hogg-Dubé* (BHD), autosómico dominante y caracterizado por tumores renales múltiples y bilaterales, además de lesiones cutáneas (fibrofolliculomas, tricodiscomas y acrocordons), bronquiectasias, neumotórax espontáneo, broncospasma, neoplasias colónicas y lipomas.

De las familias con oncocitoma renal familiar, parte pertenecen al síndrome BHD. Este síndrome debe ser considerado en pacientes con tumores renales múltiples (Foto 7), con o sin lesiones papulares cutáneas y para pacientes con historia familiar de neumotórax espontáneo. El gen BHD ha sido mapeado en el cromosoma 17p12-q11.2. La mayoría de los tumores renales han sido descritos como oncocitomas o carcinomas cromóforos, además de algunos carcinomas de células claras y papilares tipo 1. Entre varias características morfológicas, algunas de las lesiones renales de estos pacientes tienen una morfología híbrida entre oncocitomas y carcinomas cromóforos, sugiriendo que estos tumores pueden estar genéticamente relacionados¹⁰.

Se ha propuesto la hipótesis de que los carcinomas cromóforos pueden representar una progresión genético/morfológica del oncocitoma. Histogenéticamente, existen argumentos que ligan al oncocitoma con el carcinoma cromóforo, algunos de los cuales ya hemos mencionado, y que pueden resumirse en:

El hallazgo en algunos carcinomas de áreas idénticas a oncocitomas, descrita como "cambios *in situ*"⁸

La existencia de un tumor híbrido entre oncocitoma y carcinoma cromóforo, denominado subtipo esinofílico de carcinoma cromóforo¹¹.

Las similitudes del perfil inmunohistoquímico que hemos mencionado (positividad con queratinas 8, 18, 14 y paxilina y la negatividad con vimentina)^{3,7}.

El hecho de que en los casos denominados "oncocitosis renal" la masa dominante puede ser un oncocitoma, un carcinoma cromóforo, o un tumor con hechos combinados de los 2 tipos y que algunos de los peque-

ños nódulos sean carcinomas cromófobos o muestren una morfología híbrida^{10,17}.

De hecho, puede considerarse que el carcinoma cromófobo es un oncocitoma maligno, probablemente por la adquisición de alteraciones genéticas adicionales que se acompañan de cambios morfológicos a nivel celular (como la clarificación citoplasmática característica del carcinoma cromófobo) y de un comportamiento biológico maligno.

En conclusión, el diagnóstico de oncocitoma renal debe ser hecho siguiendo los estrictos criterios citohistológicos que hemos mencionado, que incluyen la ausencia de necrosis y prácticamente de mitosis, y de alteraciones nucleares, salvo el hallazgo focal de células de algunos núcleos grandes, con nucléolos prominentes (que se refieren como atipia degenerativa). De esta manera, la abrumadora mayoría de los oncocitomas tiene un comportamiento benigno, a pesar del gran tamaño y de la presencia de invasión capsular, extrarrenal y aun vascular de algunos tumores. Sólo algunos casos cuestionables en la literatura han metastatizado y no existen casos comprobados de muerte por progresión de un oncocitoma renal. La mayoría, sino todos los casos de oncocitoma metastático descriptos en la literatura, serían en realidad carcinomas cromófobos.

Agradecimiento: al Dr. Agustín Rovegno, por su colaboración iconográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK y col.: Renal oncocytoma; a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1-12
2. Brunelli M, Eble JN, Zhang S y col.: Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10 and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Modern Pathol* 2005; 18: 161-169
3. Chu PG, Weiss LM.: Cytokeratin 14 immunoreactivity distinguishes oncocytic tumour from its renal mimics: An immunohistochemical study of 63 cases. *Histopathology* 2001; 39: 455-462
4. Huo L, Sugimura J, Tretiakova MS y col.: C-kit expression in renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *Hum Pathol* 2005; 36: 262-268
5. Klein MJ, Valensi QJ.: Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features. A clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. *Cancer* 1976;38:906-14
6. Kovacs A, Kovacs G.: Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1992; 4: 267-268
7. Kuroda N, Guo L, Toi M, Naruse K, y col Paxillin: Application of immunohistochemistry to the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001; 9: 315-318
8. Lense E, Siegel R, Hewan-Lowe K, Costa MJ.: *In situ* oncocytic change in association with multiple renal cell adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1067-1069
9. Ozgur M, Kilicaslan I, Gulluoglu MG, Uysal V.: Can renal oncocytoma be differentiated from its renal mimics? The utility of anti-mitochondrial, caveolin 1, CD63 and cytokeratin 14 antibodies in the differential diagnosis. *Virchows Arch* 2005; 447: 938-946
10. Pavlovich CP, Walter MM, Eyler RA y col.: Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1542-1552
11. Perez-Ordoñez B, Hamed G, Campbell S y col.: Renal Oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 871-883
12. Presti JC, Rao PH, Chen Q, Reuter VE y col.: Histopathological, cytogenetic and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res* 1991; 51: 1544-1552
13. Schuetz AN, Yin-Goen Q, Amin MB y col.: Molecular classification of renal tumors by gene expression profiling. *J Mol Diagn* 2005; 7: 206-218
14. Simmons JL, Jaqua RA, Peterson KG.: Ultrastructural evaluation of renal cell oncocytomas. *Ultrastruct Pathol* 1996; 20: 395-397
15. Teyssier JR, Ferre D.: Chromosomal changes in renal cell carcinoma. No evidence for correlation with clinical stage. *Cancer Genet. Cytogenet* 1990; 45: 197-205
16. Tickoo SK, Amin MB: Discriminant nuclear features of renal oncocytoma and chromophobe renal carcinoma. Analysis of their potential utility in the differential diagnosis. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:782-787
17. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB y col.: Renal oncocytosis: A morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1094-1101
18. Vicens J, Gomez Pescié M, Ruda Vega V, Castiglioni T, Avagnina A, Elsner B.: Expresión de Citoqueratina 7 en carcinomas cromófobos renales variante oxífila y oncocitomas renales. Estudio inmunohistoquímico de 43 casos. Actas de 40° Congreso Argentino de Patología. Rosario, 2004.
19. Zippel L.: Zur kenntnis der onkocytönen. *Virchows Arch* 1942; 3708:360-382.