

## ONCOCITOMA RENAL. ACTUALIZACION DE CONCEPTOS

Dr. Scorticatti, Carlos - Dr. Brugnone, Carlos - Dr. Morelli, Adrián - Dr. Coimbra, Franz

### Resumen y conclusiones

*Yu y colaboradores establecen como hallazgos salientes del oncocitoma renal y que permiten diferenciarlo del adenocarcinoma a los siguientes:*<sup>(12)</sup>

- 1) *Macroscópicamente es un tumor bien circunscrito, de color uniforme, con ausencia de necrosis y hemorragia.*
- 2) *Histológicamente, está compuesto por oncocitos sin actividad mitótica.*
- 3) *Ultraestructuralmente tiene abundantes mitocondrias y poco desarrollo del resto de las organelas.*
- 4) *Clinicamente es usualmente asintomático, detectado accidentalmente por otra causa.*
- 5) *Biológicamente tiene un buen pronóstico.*

*Hamperl agrega que un oncocitoma debe estar íntegramente compuesto por oncocitos.<sup>(2)</sup> Es frecuente que los hipernefomas presenten en sectores células con cambios granulares eosinófilos en su citoplasma, que en algunos casos abarcan amplias áreas del tumor, sin que por ello se transformen en oncocitomas. En estos casos el pronóstico es desfavorable, ya que se trata de un adenocarcinoma renal con cambios oncocíticos. Clásicamente se ha reportado que el oncocitoma es un tumor benigno; sin embargo, hay 10 casos publicados en la literatura en donde el tumor ha tenido un comportamiento agresivo. En la serie de Lieber se mencionan 4 casos,<sup>(10)</sup> Hamperl reporta 2 casos,<sup>(2)</sup> Zollinger<sup>(21)</sup> y Landier,<sup>(22)</sup> 3 casos y, recientemente, Jockle,<sup>(23)</sup> 1 caso. Muchos de estos reportes no se encuentran perfectamente documentados; en algunos de ellos no se aclara si se ha efectuado el estudio histopatológico de las metástasis para determinar si la lesión se ha desarrollado a partir del oncocitoma o de otro tumor primitivo oculto.<sup>(11)</sup> También resulta la posibilidad que en estos casos las metástasis resulten de un hipernefoma con cambios oncocíticos y no de un verdadero oncocitoma.<sup>(8)</sup> En todos estos casos fue imposible distinguir por el examen histológico estos tumores oncocíticos malignos del oncocitoma benigno clásico.*

### Introducción

En 1931, Hamperl describe en epitelios de diversos órganos embriológicamente maduros, células epiteliales con abundante citoplasma finamente granular e intensamente eosinófilo.<sup>(1, 2)</sup> Denomina a estas células modificadas oncocitos, término que resulta de la fusión de los vocablos griegos *onkousthai* (hinchar) y *cyte* (célula) y que hacen alusión al mayor tamaño celular y a su aspecto citoplasmático.

Un año después, Jaffe designa oncocitoma a aquellos tumores de glándulas salivales compuestos íntegramente por oncocitos.<sup>(3)</sup> Más tarde comenzaron a describirse tumores integrados por células similares en otras localizaciones como tiroides, paratiroides, adrenal, adenohipófisis y riñón.<sup>(2)</sup> De esta forma se extendió la denominación de oncocitomas para toda esta familia de neoplasias compuestas en su totalidad por oncocitos, con un espectro de evolución biológica que va desde adenomas hasta carcinomas.<sup>(2)</sup>

Ultraestructuralmente la característica que define a un oncocito es la abundancia de mitocondrias en su citoplasma con alta actividad de ATPasa y enzimas oxidativas.<sup>(2)</sup> A esto se debe su intensa acidofilia citoplasmática, hecho que ha llevado que ocasionalmente sean denominados células oxifilas (*oxys*: ácido), como sucede en la glándula paratiroides.

Existen varias hipótesis acerca del origen del oncocito. El incremento de células con cambios oncocíticos en los epitelios de las personas añosas ha sugerido un cambio celular senescente.<sup>(4, 5)</sup> Hamperl postula que el cambio oncocítico se debe a un proceso metaplásico degenerativo que no afecta la replicación celular.<sup>(2)</sup>

Tremblay sugiere que el defecto inicial se halla en las mitocondrias, las cuales proliferan sin control, y propone para esta entidad el nombre de mitocondriomas.<sup>(5, 6)</sup>

El oncocitoma renal fue descrito por primera vez en 1942 por Zippel<sup>(7)</sup> y considerado clásicamente una neoplasia benigna con muy buen pronóstico, sin tendencia a la recidiva local o producción de metástasis.

### Clínica

Es un tumor poco frecuente constituyendo aproximadamente el 5 % de todos los tumores renales.<sup>(5, 8, 9, 10, 11, 12)</sup> Aparece con más frecuencia en el sexo masculino que en el sexo femenino y tiene en general la misma incidencia etaria que el adenocarcinoma renal.

Una gran parte de estos tumores son asintomáticos, y en muchas de las series publicadas han sido hallazgos incidentales intraoperatorios, en chequeos por otras patologías, o en necropsias.<sup>(11)</sup> Hoy en día la T.A.C. y la Ecografía van a determinar mayor cantidad de casos.

Los signos clínicos son indistinguibles de los del carcinoma renal. Suelen describirse como formas más frecuentes de presentación, las atribuibles a masa ocupante, es decir tumor palpable, dolor lumbar; y en más raras ocasiones, hematuria. No suelen presentar los pacientes signos de impregnación neoplásica, como disminución de peso, apetito, anemias, etcétera.

No hay descrito síndrome paraneoplásico como el cáncer de riñón.

### Diagnóstico

La metodología diagnóstica debe estar orientada en el mismo sentido que para todo proceso tumoral renal: urograma excretor, ecografía, tomografía computada abdominal contrastada y/o arteriografía.

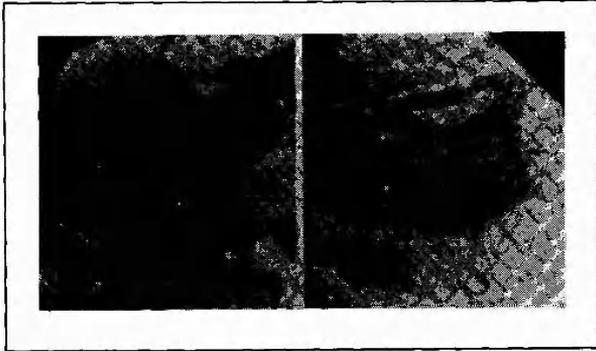
La imagen pielográfica es la de una masa sólida circunscrita de tamaño variable y localización en el riñón.

Los hallazgos ecográficos más frecuentemente descritos en la literatura son:

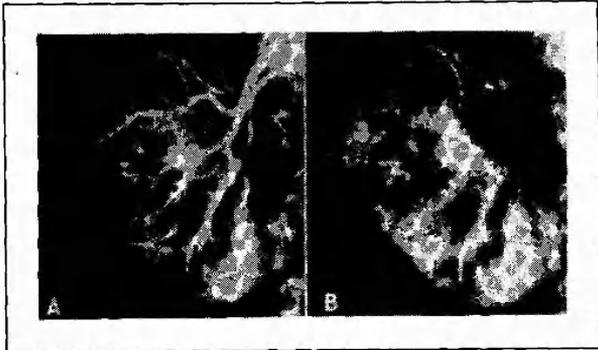
- a) masa ecogénicamente sólida y uniforme;
  - b) área central reconocida como una zona hipoecogénica;
- En la T.A.C. las imágenes son coincidentes con los de la ecografía, es decir: a) masa de densidad sólida y homogénea; b) escara central de menor densidad.

La región central de menor ecogeneidad y menor densidad tomográfica se corresponde con la prominente cicatriz fibrosa que usualmente presenta el centro de estos tumores. En la arteriografía puede verse un sello diagnóstico, característico, constituido por:

- a) una clara imagen en "rayo de rueda" o también denominada en "rueda de carro", dada por los vasos periféricos radiando hacia el centro de la lesión;
- b) una imagen con densidad homogénea muy similar a la homogeneidad del parénquima renal normal;
- c) un halo traslúcido que lo delimita del resto del parénquima, y que es una evidencia radiológica de ser un tumor bien delimitado (figuras 1 y 2). No suelen verse signos de shunts arteriovenosos, ni ectasis ni invasión venosa, característicos del carcinoma renal. Sin embargo, muchos casos no tienen esta imagen clara, y su diagnóstico diferencial con cáncer poco vascularizado es difícil.



**Figura 1**  
 a) La imagen ecográfica corresponde a una masa ecogénicamente sólida y uniforme con un área central hipocogénica.  
 b) La T.A.C. muestra hallazgos coincidentes a las ecografías con una masa de densidad sólida y homogénea y una escara central de menor densidad.



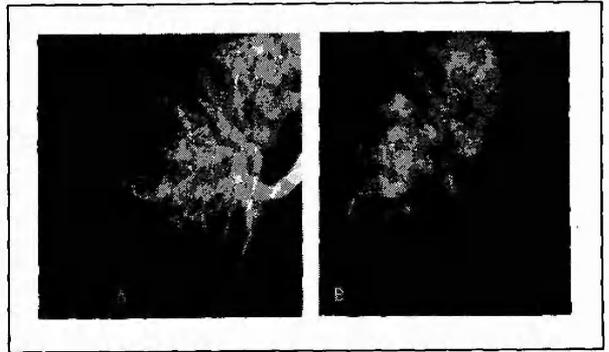
**Figura 2. Oncocitoma renal**  
 A) Angiograma selectivo renal en fase arterial temprana. Se observa un tumor ocupando el tercio superior del riñón. Los vasos periféricos dan ramas hacia la porción central del tumor.  
 B) Mismos en fase más tardía. Las arterias pueden verse extendiéndose desde el centro del tumor hacia la periferia en una forma simétrica, semejando la "rueda de carro"

### Anatomía patológica

Macroscópicamente, los oncocitomas renales son tumores circunscritos, siendo encapsulados, de localización cortical, sin evidencias de invasión al tejido renal vecino, tejido adiposo perirrenal, vasos sanguíneos o sistema pielocalicial.<sup>(5, 8, 9, 10, 11, 12)</sup> Su tamaño en las piezas quirúrgicas oscila entre 3 y 25 cm (media de 8 cm), dimensiones con las cuales suele dar algún tipo de signosintomatología que motiva su exéresis (hipertensión, hematuria, cólico, masa palpable).

Muchos de ellos son hallazgos de autopsias y consisten en tumores más pequeños (0,5 a 5 cm) que han pasado totalmente asintomáticos.<sup>(11)</sup>

La superficie de corte es color marrón grisácea, sin evidencias de necrosis o hemorragia, hecho que macroscópicamente tiende a diferenciarlo fácilmente del adenocarcinoma renal<sup>(5, 8, 9, 10, 11, 12)</sup> (fig. 3).



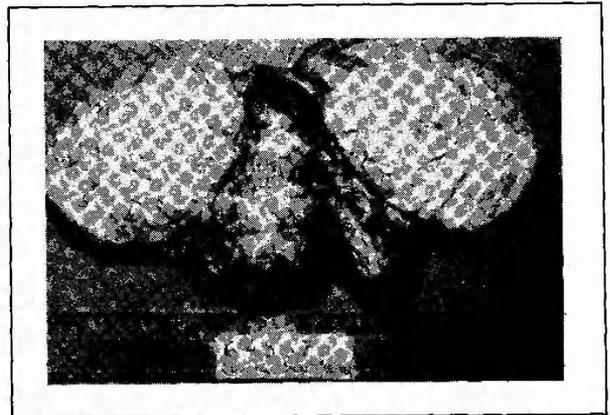
**Figura 3**  
 A) Imagen en "rueda de carro".  
 B) Se observa una delimitación con el tejido renal vecino. El límite del tumor es nítidamente destacable.

Usualmente son estructuras sólidas con una prominente cicatriz fibrosa central. Excepcionalmente se ha presentado como una lesión quística.<sup>(13)</sup>

Si bien estas neoplasias suelen ser solitarias, se han reportado aislados casos bilaterales, multicéntricos y familiares.<sup>(14, 15)</sup>

La microscopia demuestra que estos tumores están íntegramente constituidos por oncocitos intensamente eosinófilos, con abundante citoplasma, con núcleo redondo con leve a moderada variación en forma y tamaño, aislada binucleación y nucléolo prominente. No es frecuente observar actividad mitótica.

Las células se disponen histarquitecturalmente en estructuras sólidas, tubulopapilares, alveolares o pequeños nidos separados por delicados tractos de tejido conectivo<sup>(5, 8, 9, 10, 11, 12)</sup> (fig. 4).



**Figura 4**  
 a) Imagen de un oncocitoma renal; constituido por un nódulo tumoral, bien delimitado con superficie de sección homogénea.

La microscopia electrónica demuestra que estas células son de acción poligonal, en sectores revestidas por sustancia tipo membrana basal y con uniones desmosómicas, las cuales avalan su origen epitelial.<sup>(5, 11, 12)</sup> El citoplasma se halla repleto de mitocondrias, algunas con crestas edematizadas y agregados osmófilos en la matriz (fig. 5).

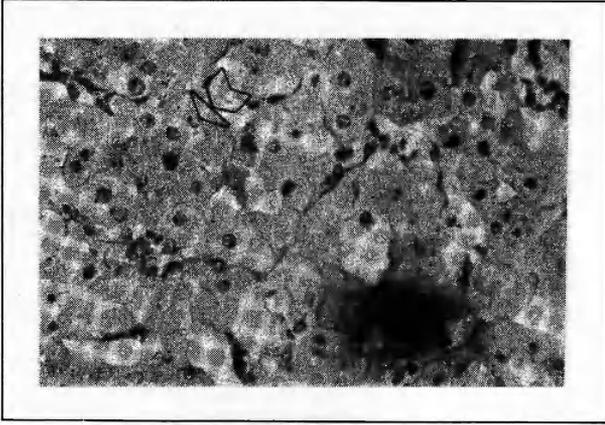


Figura 5. Microfotografía de un oncocitoma que muestra el patrón histológico en que se disponen los oncocitos; constituidos por estructuras sólidas (flecha blanca) y alveolares (flecha negra). (Hematoxilina-Eosina 400 x.)

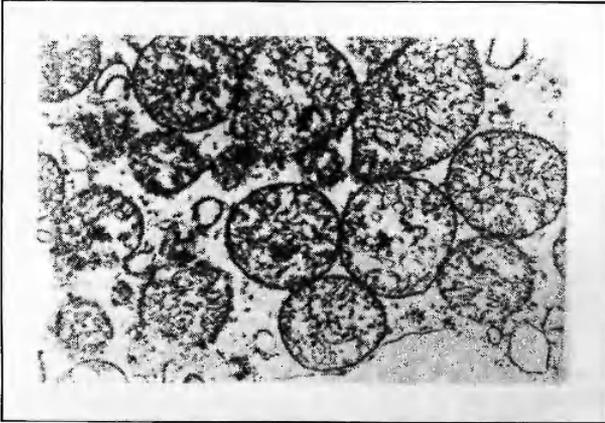


Figura 6. Microfotografía electrónica de un oncocitoma que muestra el citoplasma de un oncocito repleto de mitocondrias con crestas edematizadas y agregados osmófilos de la matriz (15.600 x).

Las crestas mitocondriales se agrupan en estructuras paralelas comprimidas por el edema matricial.<sup>(5, 11, 12)</sup> El aparato de Golgi y el retículo endoplasmático están poco desarrollados, a diferencia de lo que ocurre en los adenocarcinomas.<sup>(5)</sup>

Las mitocondrias se hallan separadas por bandas de filamentos intermedios.<sup>(5, 12)</sup> Estudios realizados por inmunohistoquímica y electroforesis demuestran que el fenotipo antigénico de estos filamentos corresponde a citoqueratinas de distinto peso molecular. A diferencia de los hipernefomas no coexpresan vimentina, una proteína expresada por tejidos mesodérmicos. La célula del túbulo contorneado proximal habitualmente no expresa vimentina y sólo lo haría durante el proceso de oncogénesis hacia un hipernefoma. Este hecho estaría vinculado al origen mesodérmico del epitelio del túbulo proximal.

## Bibliografía

- Hamperl, H.: "Onkocyten und geschwulste der speicheldrüsen." Virch. Arch. Path. Anat., 282:724, 1931.
- Hamperl, H.: "Benign and malignant oncocytoma". Cancer, 15:1019, 1962.
- Jaffe, R.: "Adenolymphoma (oncocytoma) of parotid gland". Am. J. Cancer, 16:1415, 1932.
- Arnold, B.; Kovacs, K.; Horvath, E.; Murray, T., e Higgins, H.: "Functioning oxyphil cell adenoma of the parathyroid gland. Evidence for secretory activity of oxyphil cells". J. Clin. Endocrinol. Metab., 38:1, 1974.
- Klein, M.; Valensi, Q.: "Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features". Cancer, 38:906, 1976.
- Tremblay, G.: "The oncocytes". En: "Methods and achievements in experimental pathology". E. Baquez and G. Jasmin Eds. 4:121, 1969.
- Zippel, L.: "Zur kenntnis der onkocyten". Virchows Archiv. Pathological Anatomy, 308:360, 1942.
- Barnes, C.; Beckman, E.: "Renal oncocytoma and its congeners". Am. J. Clin. Pathol., 79:312, 1983.
- Merino, M.; Livolsi, V.: "Oncocytomas of the kidney". Cancer, 50:1852, 1982.
- Lieber, M.; Tomera, K.; Farrow, G.: "Renal oncocytoma". J. Urol., 125:481, 1981.
- Alanen, K.; Ekfors, T.; Lipasti, J.; Nurmi, M.: "Renal oncocytoma: the incidence of 18 surgical and 12 autopsy cases". Histopathol., 8:731, 1984.
- Sheung Mei Yu, G.; Rendler, S.; Herskowitz, A.; Molnar, J.: "Renal oncocytoma". Cancer, 45:1010, 1980.

Estos hallazgos sostienen la hipótesis que los oncocitomas están antigénicamente más emparentados al epitelio tubular normal que a los hipernefomas, constituyendo una entidad diferente a estos últimos.<sup>(16)</sup>

Batsakis propone las siguientes características para un oncocitoma:

- 1) estar en un órgano histológicamente maduro;
- 2) tener altos niveles de actividad oxidativa mitocondrial;
- 3) tener alto número de mitocondrias hipertróficas;
- 4) no tener características ultraestructurales de células ductales.<sup>(17)</sup>

Sin embargo se han creado divergencias en cuanto al lugar de origen del oncocitoma renal. Por un lado, hay evidencia de origen en el túbulo contorneado proximal (microvellosidades, invaginaciones de la membrana basal, vesículas pinocíticas).<sup>(5)</sup> Otros autores han encontrado diferenciación ultraestructural hacia la nefrona distal, en especial hacia el tubo colector.<sup>(18)</sup>

Han sido reportadas anomalías cromosómicas en las células tumorales de oncocitomas solitarios, bilaterales y familiares.<sup>(15, 19, 20)</sup> Estas consisten en traslocaciones, trisomías y monosomías que difieren citogenéticamente de las alteraciones cromosómicas halladas en los hipernefomas. A diferencia de estos últimos donde es frecuente el hallazgo de alguna aberración en el cromosoma 3, no se ha encontrado un patrón de alteración cromosómica para los oncocitomas.<sup>(15, 19, 20)</sup>

La cuantificación del contenido de ADN de estas neoplasias por citometría de flujo no ha resultado de utilidad para determinar su evolución biológica.<sup>(24, 25, 26)</sup>

Los oncocitomas muestran en su mayor parte histogramas euploides, tanto diploides como tetraploides, y en aproximadamente un 15 % de los casos, histogramas aneuploides. En general y en otros tumores de la economía el grado de aneuploidia se correlaciona con un comportamiento biológico maligno; incluso esto es extrapolable a los tumores oncocíticos de otra localización (por ejemplo, tiroides).<sup>(24)</sup>

Hasta la fecha no hay explicación por qué oncocitomas renales con histogramas euploides desarrollan enfermedad metastásica.

Hasta el momento no existen parámetros histológicos, citogenéticos, ni citomorfométricos descritos que permitan diferenciar al clásico oncocitoma renal de comportamiento benigno, de aquellos casos excepcionales que desarrollan metástasis.

## Tratamiento

El manejo terapéutico debe basarse en el concepto de tener una confianza relativa en el patrón angiográfico, y siempre debe sospecharse la posibilidad cierta de que existan transformaciones celulares malignas de los oncocitomas y, por lo tanto, deben intervenir como si fuera tumor renal, de tal forma que la nefrectomía parecería ser el método que da más garantía.

También hay quienes proponen que cuando el tumor es localizado sin ningún tipo de compromiso vecino cabría la posibilidad de efectuar el diagnóstico por punción, aspiración o biopsia por congelación, y de confirmarse que es un oncocitoma se efectuaría una nefrectomía parcial.

13. Ogden, B.; Beckman, E.; Rodriguez, F.: "Multicystic renal oncocytoma". Arch. Pathol. Lab. Med., 111:485, 1987.
14. Zhang, G.; Monda, L.; Wasserman, N.; Fraley, E.: "Bilateral renal oncocytoma: report of 2 cases and literature review". J. Urol., 133:84, 1985.
15. Cohen, A.; Li, F.; Berg, S.; Marchetto, D.; Tsai, S.; Jacobs, S.; Brown, R.: "Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation". New Engl. J. Med., 13:592, 1979.
16. Pitz, S.; Moll, R.; Storkel, S.; Thoenes, W.: "Expression of intermediate filament proteins in subtypes of renal cell carcinomas and in renal oncocytomas". Lab. Invest., 56:642, 1987.
17. Vento, R.; Schiappapietra, J.; Giudice, C.; Gallo, O.; Damia, O.: "Oncocytoma renal". Rev. Arg. Urología, 14:57, 1981.
18. Zerban, H.; Nogueira, E.; Riedasch, G.; Bannasch, P.: "Renal oncocytoma: origin from the collectig duct". Virchows Arch., 52:375, 1987.
19. Psihramis, K.; Althausen, A.; Yoshida, M.; Prout, G.; Sandberg, A.: "Chromosome anomalies suggestive of malignant transformation in bilateral renal oncocytoma". J. Urol., 136:892, 1986.
20. Kovacs, G.; Szucs, S.; Eichner, W.; Maschek, H.; Wahnschaffe, U.; De Riese, W.: "Renal oncocytoma. A cytogenetic and morphologic study". Cancer, 59:2071, 1987.
21. Zollinger, H.: "Niere und ableitende Harnwege". En: Pathologische Anatomie, 3:672, 1966.
22. Landier, J.; Desligneres, S.; Boccon-Gibod, L.; Steg, A.: "Les oncocytomes du rein". Semaine des Hôpitaux de Paris, 55:1275, 1979.
23. Jockie, G.; Toker, C.; Schamsuddin, A.: "Metastatic renal oncocytic neoplasm with benign histologic appearance". Urology, 30:79, 1987.
24. Rainwater, L.; Farrow, G.; Hay, I.; Lieber, M.: "Oncocytic tumours of the salivary gland, kidney and thyroid: nuclear DNA patterns studied by flow cytometry". Brit. J. Cancer, 53:7991, 1983.
25. Eble, J.; Sledge, G.: "Cellular deoxyribonuclei acid content of renal oncocytomas: flow cytometric analysis of paraffin-embedded tissues from eight tumors". J. Urol., 136:522, 1986.
26. Rainwater, L.; Farrow, G.; Lieber, M.: "Flow cytometry of renal oncocytomas: common occurrence of deoxyribonuclei acid polyploidy and aneuploidy". J. Urol., 135:1167, 1986.