

CASO CLÍNICO

Carcinoma renal de células cromófobas vs. oncocitoma

Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura

Zonana Farca E.,¹ Sedano Lozano A.,² Ramírez Pérez E.A.³

RESUMEN

En el presente artículo se hace una revisión de la actual clasificación de los carcinomas de células renales (CCR), así como de sus características morfológicas y citogenéticas más distintivas. En particular se revisan aspectos epidemiológicos del CCR, variedad cromófobo; sus características morfológicas e histoquímicas, y su ultraestructura microscópica, y se describen las técnicas de inmunohistoquímica que con mayor frecuencia se emplean para el diagnóstico diferencial de las variantes clásica y eosinofílica, y otros tumores renales. Asimismo, se presenta el caso de un paciente con carcinoma de células cromófobas, variante eosinofílica, inicialmente diagnosticado como oncocitoma.

Palabras clave: carcinoma renal, células cromófobas.

SUMMARY

In this article we review the last classification of renal tumors and the more distinctive morphological and cytogenetic characteristics. We analyze the epidemiology of chromophobe renal cell carcinoma; its morphologic, histochemical and microscopic ultra structure. We describe the more frequent immunohistochemical techniques for chromophobe renal cell carcinoma, the differential diagnosis of its classic and eosinophilic variants and other renal tumors, particularly with the oncocytoma and renal clear cell carcinoma. We present a patient case with eosinophilic variant of chromophobe renal cell carcinoma initially misdiagnosed as oncocytoma.

Key words: renal carcinoma, chromophobe cell.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias renales constituyen un grupo heterogéneo de tumores benignos y malignos con características morfológicas específicas. De igual forma, la mayoría de estos tumores presentan alteraciones genéticas únicas que afectan la biología de las células tumorales respecto a la proliferación, muerte

celular, diferenciación y adhesión celular. De esta manera se determinan las características morfológicas de los tumores.

En 1997 se efectuó la primera reunión internacional multidisciplinaria de carcinoma de células renales, auspiciada por la Organización Mundial de la Salud, con participación de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y el Comité de la Unión Americana para el Cáncer (AJCC).¹ Este grupo de trabajo adoptó el sistema de clasificación propuesto originalmente en la conferencia de Hei-

1-3 Hospital Ángeles Mocol, México, D.F.

delberg en 1996,² basada fundamentalmente en las características morfológicas más sobresalientes, con las alteraciones genéticas que en el presente se conocen y con la evolución de las neoplasias.

NEOPLASIAS BENIGNAS

Adenoma papilar

Es la neoplasia más común del epitelio tubular y con frecuencia es un hallazgo incidental en los riñones adultos. La mayoría miden menos de 3 mm y su morfología es parecida al carcinoma renal papilar de bajo grado. La mayoría de estos tumores están compuestos por células pequeñas o grandes eosinofílicas, que tienen una conformación tubulopapilar.

Su comportamiento benigno se infiere de su alta frecuencia comparada con la frecuencia del carcinoma papilar progresivo. Sus anormalidades genéticas (típicamente $-Y,+7$ y $+17$) son similares, pero menos extensas que aquellos con carcinomas renales papilares progresivos.

Oncocitoma renal

Comprende cerca de 3 a 5% de las neoplasias renales en las series quirúrgicas reportadas. Por lo general están compuestos por células con abundante citoplasma granular eosinofílico que está ocupado o lleno de mitocondrias. El patrón de crecimiento es sólido o en islotes con estroma edematoso (**Figura 1**); un escaso porcentaje contiene túbulos y quistes. En ellos se pueden distinguir genéticamente dos grupos: 1) con pérdida del cromosoma Y y de los brazos del cromosoma 1p y 14q; y 2) con traslocación entre el brazo de cromosomas 11q13.^{3,4} Muchos oncocitomas tienen un cariotipo aparentemente normal.⁵

Adenoma metanéfrico y adenofibroma metanéfrico

Son neoplasias muy raras compuestas por estructuras tubulares o tubulopapilares y cuerpos glomeruloides de células pequeñas cuboidales remanentes del tejido embrional metanéfrico.^{6,7}

El término de adenoma metanéfrico no es ideal porque todas las neoplasias primarias del riñón humano son de origen metanéfrico. La genética de estos tumores es aún desconocida. Debido a que

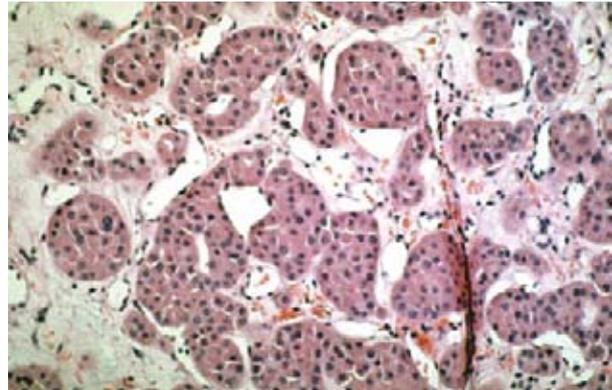


Figura 1. Las células se disponen en forma de islas. Tienen estroma de tejido conectivo edematoso y citoplasma eosinófilo, así como núcleos regulares, redondeados y pequeños.

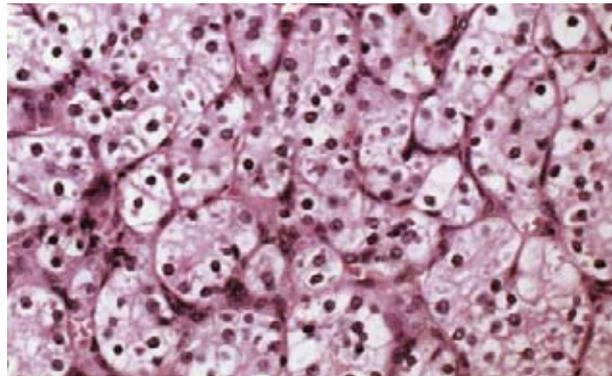


Figura 2. Carcinoma de células claras (hematoxilina-eosina).

el número de casos es pequeño, su inclusión como benigno es provisional.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Carcinoma renal de células claras

Es el carcinoma más común del epitelio tubular renal (**Figura 2**). Se observa en aproximadamente 70 a 80% de las series quirúrgicas. La gran mayoría de estos tumores están constituidos por células de citoplasma claro en las tinciones de hematoxilina-eosina, aunque pueden observarse grupos de células con citoplasma eosinofílico que a veces pueden ser predominantes (**Figura 3**). Estos tumores tienen patrones de arquitectura sólida,

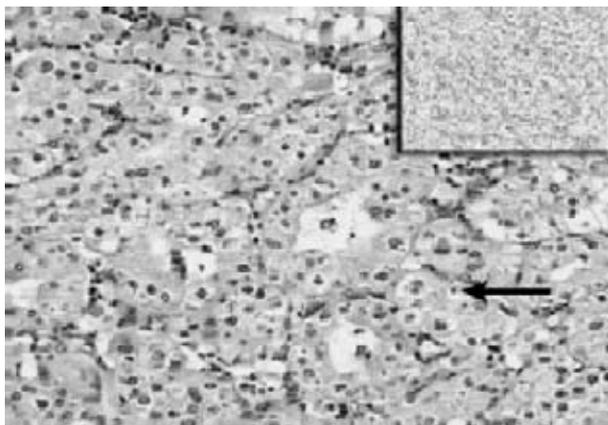


Figura 3. Carcinoma de células claras con predominio de células eosinofílicas.

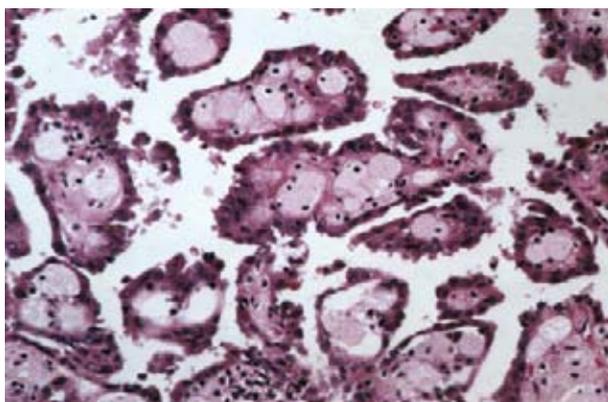


Figura 4. Carcinoma papilar renal (hematoxilina-eosina).

trabecular y quística con una fina vascularidad ramificada. Genéticamente, estos tumores se caracterizan por la pérdida del material genético en 3p.⁸ La mitad muestra mutaciones en el gen VHL (Von Hippel Lindau),⁹ como duplicación de la banda del cromosoma 5q22 y una supresión de los brazos de los cromosomas 6q, 8p, 9p y 14q.⁵ Estudios recientes han demostrado una asociación significativa entre la pérdida de los segmentos del cromosoma 14q y la progresión de este tipo de tumor.¹⁰

Carcinoma papilar renal

Es el segundo cáncer más frecuente derivado del epitelio tubular renal; se observa en 10 a 15% de las diferentes series quirúrgicas; por lo general tiene una arquitectura papilar; las células que cubren

la papila son grandes o pequeñas con citoplasma de tinción variable (basófilo, eosinófilo o pálido) (**Figura 4**). Por su afinidad variable del citoplasma a las tinciones rutinarias, el término de “carcinoma de células renales cromófilo” para este tipo de tumor no fue aceptado por la mayoría de los participantes en este trabajo. Los cuerpos de psamoma, macrófagos espumosos y edema son comunes en el centro papilar. Genéticamente, estos tumores se caracterizan por trisomía de los cromosomas 3q, 7, 8, 12, 16, 17 y 20, así como pérdida del cromosoma Y.⁵

Carcinoma de células renales cromófobo

Constituye cerca de 5% de las neoplasias de células renales en las series quirúrgicas. Morfológicamente, estos tumores se disponen en grandes láminas sólidas y las células son de tamaño variable, tienen un citoplasma pálido o granular eosinofílico, que corresponde a un número variable de microvesículas citoplásmicas vistas por microscopía electrónica, la cual se tiñe de azul con la tinción de hierro coloidal de Hale. En cortes rutinarios, el citoplasma tiende a acumularse cerca de la membrana celular produciendo un halo alrededor del núcleo. Con frecuencia existe una gran concentración de células alrededor de los vasos sanguíneos; el componente vascular de estos tumores está integrado primordialmente por vasos de calibre mediano, más que de pequeños vasos sinusoidales. Estos últimos se observan con mayor frecuencia en el carcinoma de células claras.

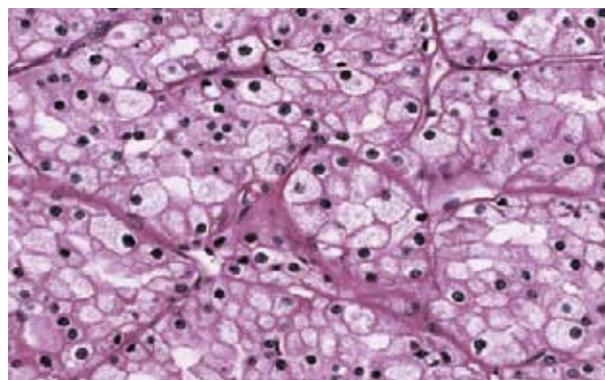


Figura 5. Carcinoma de células renales cromófobas que muestra un tumor dispuesto en bandas separadas por una fina red vascular. Hay una mezcla de células con citoplasma claro y eosinófilo. Membrana celular característica con halos perinucleares (hematoxilina-eosina).

Genéticamente se caracteriza por una monosomía (la eliminación de un cromosoma de una pareja de homólogos 2n-1) de múltiples cromosomas: 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21. En el análisis de citometría contiene un DNA hipodiploide.

Carcinoma de los conductos colectores

Constituye menos de 1% de las series quirúrgicas y es un término que ha sido aplicado a un carcinoma con una amplia variedad de apariencias; la morfología más aceptada es de canales irregulares revestidos de un epitelio y que en ocasiones tienen una apariencia de suela de zapato. Estos canales están en un estroma desmoplástico inflamado, el cual se confunde con una variante recientemente reconocida, el carcinoma medular del riñón, el cual se considera que se deriva de los conductos colectores de la médula renal y están asociados con las células características de hoz. Debido a que los carcinomas de los conductos colectores son muy raros, no se ha identificado en ellos un patrón genético anormal.

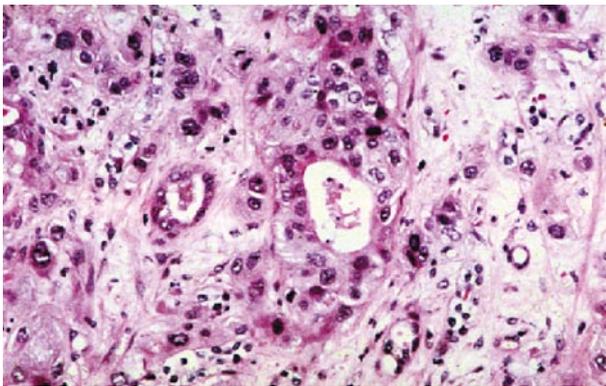


Figura 6. Carcinoma de los conductos colectores, nótese las formas glandulares o tubulares.

Carcinoma de células renales sin clasificación específica

Es el carcinoma renal que no puede ser clasificado dentro de las categorías mencionadas; puede estar compuesto por distintos tipos de células irreconocibles con mezclas de elementos de epitelio y estroma, producción de mucina y a veces células sarcomatoides sin epitelio reconocible.

El cáncer renal de células granulares fue considerado por ambos comités como un término ambiguo que ya no debe ser empleado y que no es específico a un simple subtipo, ya que incluiría varios oncocitomas, carcinomas renales de células cromóforas, carcinomas renales papilares y carcinomas renales de células claras.

En todos los tipos de carcinoma de esta clasificación se han encontrado cambios sarcomatoides y esto no es considerado como un subtipo histológico diferente del carcinoma de células renales. Representan una manifestación de un carcinoma de alto grado con un patrón celular fusiforme. Clínicamente son muy agresivos con un potencial metastático y de mal pronóstico, ya que al ser diagnosticados se encuentran localmente avanzados y con metástasis.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 90 años que asistió a consulta por presentar trastornos digestivos y por palpación de masa tumoral en cuadrante superior derecho móvil, no doloroso, sin síntomas urinarios o sistémicos. En la exploración abdominal se encontró masa palpable en hipocondrio derecho, de aproximadamente 20 cm de diámetro, superficie lisa, relativamente móvil no dolorosa.

El tacto rectal mostró la próstata con un ligero crecimiento de características benignas. La biometría hemática, urea, creatinina, glucosa y pruebas hepáticas y de tendencia hemorrágica fueron normales. La tomografía computada abdominal mostró tumoración de 15 cm dependiente del polo inferior del riñón derecho (**Figuras 7-10**).

La valoración cardiovascular previa y tele-radiografía de tórax fueron normales. Se efectuó nefrectomía radical derecha con incisión toracoabdominal de aproximadamente 40 cm a nivel de la décima costilla. La evolución postoperatoria fue satisfactoria. El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica mostró el riñón derecho con tejido adiposo perirenal de 2.025 kg de peso y 25 x 15 x 9 cm de volumen. A la superficie de corte se observó en el polo inferior un tumor de 15 cm de eje mayor, bordes bien delimitados, color café parduzco con bandas gruesas de fibrosis (**Figuras 11 y 12**).

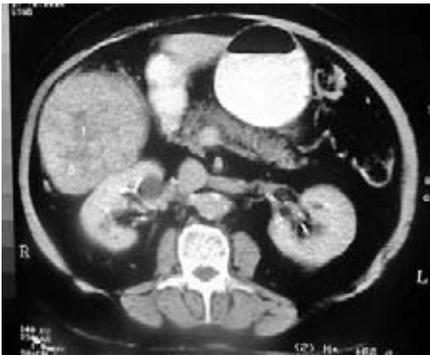


Figura 7.



Figura 8.



Figura 9.



Figura 10.



Figura 11.



Figura 12.

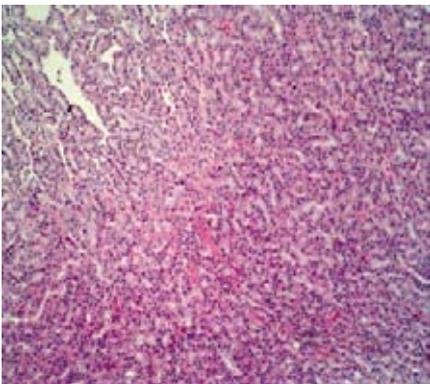


Figura 13.

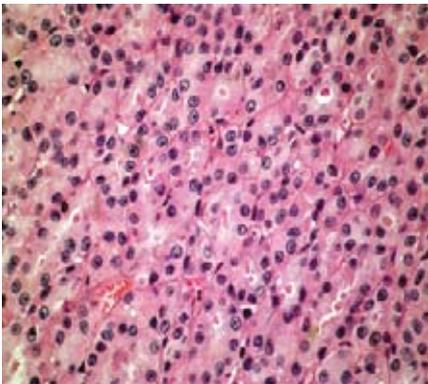
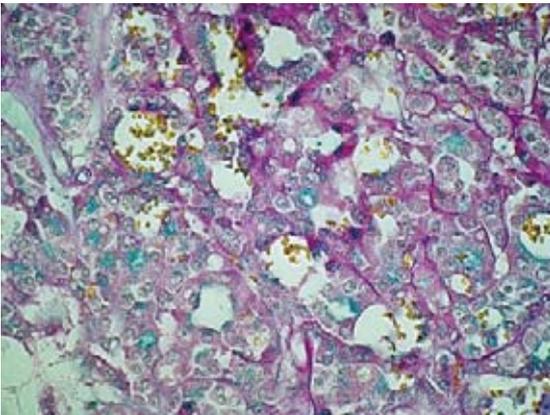
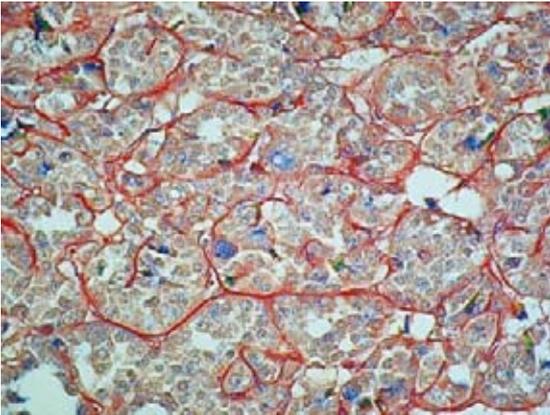


Figura 14.

Figuras 13 y 14. Las células del tumor son homogéneas y con núcleos de aspecto uniforme entre sí, son ovoides, de cromatina fina, sin nucléolo prominente y característicamente son poligonales, tienen abundante citoplasma eosinófilo finamente granular. Se disponen en mantos sólidos o en cordones y acinos; semeja un oncocitoma.

Histológicamente, la neoplasia está compuesta por células poligonales de núcleos excéntricos, redondos y normocromáticos; el citoplasma es eosinófilico y finamente granular; las células se disponen en mantos sólidos, cordones y túbulos (Figuras 13 y 14). Inicialmente se emitió un diagnóstico de oncocitoma; sin embargo, la tinción

histoquímica para hierro coloidal de Hales mostró tinción azul del citoplasma en un alto porcentaje de las células; adicionalmente, la inmunohistoquímica para citoqueratina 7 y EMA (Figuras 17 y 18) fueron positivas y para Vimentina fueron negativas. Con estos resultados se estableció el diagnóstico de CCR cromóforo, variante eosinófilica.



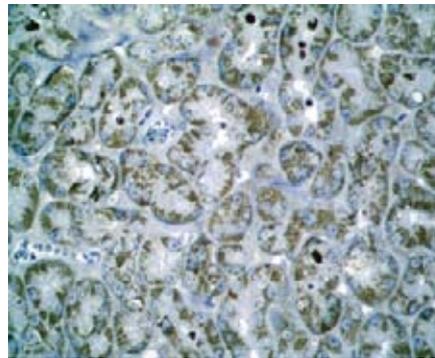
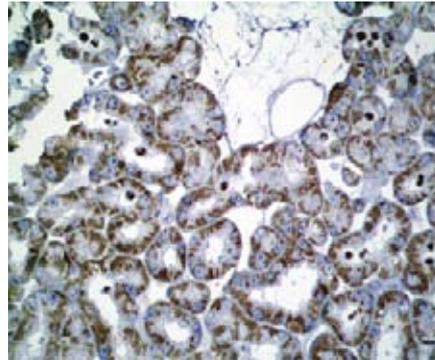
Figuras 15 y 16. Tinción de hierro coloidal de Hale. Característicamente, el citoplasma se encuentra teñido de azul.

DISCUSIÓN

Carcinoma renal de células cromóforas

Bannasch y cols.¹¹ fueron los primeros en reportar tumores de células cromóforas en los riñones de animales (ratas) expuestos a nitrosomorfolina. En 1985, Thoenes y cols.¹² reconocieron este subtipo dentro de los tumores epiteliales de los riñones humanos. Asimismo, describieron dos variantes: la clásica o variante compuesta por células pálidas y la variante eosinofílica. El carcinoma de células cromóforas representa 5 a 7% de los tumores renales,¹³⁻¹⁵ y se presentan entre la sexta y séptima décadas de la vida. Estos tumores tienen características morfológicas, histoquímicas, ultraestructurales y genéticas moleculares distintivas.

Por lo general son tumores solitarios bien circunscritos de apariencia sólida, de color



Figuras 17 y 18. La inmunohistoquímica para citoqueratina 7, muestra positividad granular del citoplasma en la mayoría de las células neoplásicas. La expresión de citoqueratina 7 confirma el diagnóstico de carcinoma cromóforo y descarta oncocitoma y carcinoma de células claras, variante eosinofílica, que no expresa la citoqueratina 7. (Estudios de histopatología e inmunohistoquímica realizados por la Dra. Alejandra Zarate.)

ligeramente café o cobrizo, con focos de necrosis y bandas finas de fibrosis que les dan un aspecto lobulado, aunque en ocasiones estas bandas fibrosas convergen al centro del tumor semejante a la cicatriz del oncocitoma. Son de tamaño variable, pero generalmente de dimensiones mayores de acuerdo con las distintas series reportadas.¹³⁻¹⁶

Las características morfológicas que los distinguen incluyen la presencia de células voluminosas redondas o poligonales con citoplasma finamente reticular que se tiñe ligeramente (variante pálida cromófila) con las tinciones rutinarias de hematoxilina-eosina que le dan una apariencia transparente. Pueden observarse células de apariencia granular con citoplasma eosinofílico (variante eosinofílica) en las que se puede observar un halo perinuclear. La mayoría de estos tumores contienen una mezcla de ambos tipos de células; sin embargo, en ocasiones

puede estar presente un solo tipo celular. Estas variantes del carcinoma de células renales cromófobas en ocasiones muestran rasgos histológicos que la confunden con algunos subtipos de tumores malignos y benignos del riñón.

El oncocitoma renal (tumor benigno) y el carcinoma de células claras con células eosinofílicas se pueden confundir con la variante eosinofílica del carcinoma de células renales cromófobas, que es la menos común. Algunos casos de la variante cromófoba o pálida puede confundirse con el carcinoma de células claras convencional. La diferencia entre estos tumores es obvia por su pronóstico y potencial biológico propio de cada uno de ellos.

Se han llevado a cabo numerosos estudios para distinguir estas entidades en los que se han basado en las características morfológicas histoquímicas, inmunohistoquímicas ultraestructurales al microscopio electrónico y citogenéticas.

Para confirmar el diagnóstico, algunos laboratorios de patología utilizan la tinción de hierro coloidal de Hales. Una reacción positiva acentuada (azul brillante) es característica en ambas variantes del carcinoma de células renales cromófobas y ayuda a distinguirlo de otros tumores como el oncocitoma y el carcinoma de células claras, variante eosinofílica, que muestra ausencia de afinidad por esta técnica.^{12,17,18}

Thoenes y cols.¹⁹ han propuesto que el sustrato morfológico para esta reacción histoquímica en el carcinoma renal de células cromófobas es el citoplasma de las vesículas, el cual parece ser único de este tipo de tumores y se supone que contiene polisacáridos. En contraste, en el carcinoma de células claras, el citoplasma claro se debe a la presencia de abundantes lípidos y glucógeno, contrario al carcinoma de células cromófobas que contienen una muy pequeña cantidad de estas sustancias; sin embargo, algunos autores han descrito que por lo menos 11% de los oncocitomas estudiados por ellos tienen una tinción similar al carcinoma de células cromófobas.²⁰

Otro aspecto a considerar es lo señalado por Bonsib y cols.^{21,22} durante el procesamiento rutinario de los tejidos para ser embebidos de parafina han demostrado que las vesículas se desintegran. Habitualmente, la tinción de hierro coloidal de Hales se realiza en tejidos incluidos en parafina.

Ultraestructura en la microscopia electrónica

La naturaleza cromófoba del carcinoma de células cromófobas es producida por las numerosas vesículas del citoplasma; éstas se presentan en gran número en la variante pálida y se localizan por lo general adyacentes a la membrana celular. En comparación con la variante eosinofílica, estas vesículas se encuentran en menor cantidad, lo que puede causar confusión con el oncocitoma. En ambas variantes se observan mitocondrias, que son más abundantes en la variante eosinofílica.^{19,23,24} Vale la pena mencionar que estas características estructurales de las vesículas citoplásmicas se observan únicamente en los especímenes quirúrgicos que han sido específicamente procesados para examen por microscopia electrónica, con fijación previa en glutaraldehído. Muchos autores consideran que estas vesículas sólo se observan en el carcinoma de células renales cromófobas;^{15,19} sin embargo, en diversos informes,^{23,25-27} algunos casos de oncocitomas y de carcinomas de células claras con citoplasma eosinofílico en muy contadas células muestran escasas vesículas y se considera que la sola presencia de estas vesículas en un tumor renal no es suficiente para el diagnóstico de un carcinoma de células cromófobas. Se requiere la presencia de abundantes microvesículas en la mayoría de las células del tumor como una característica del carcinoma de células cromófobas.

Características citogénicas

Diversos estudios usan una variedad de técnicas que han sido de utilidad para esclarecer las anomalías genéticas del carcinoma renal de células cromófobas.²⁸ Ambas variantes tienen las mismas alteraciones genéticas: son tumores hipodiploides con monosomía de varios cromosomas incluyendo los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21.²⁹⁻³¹

Por otro lado, en el oncocitoma renal existe una mezcla de población de células con cariotipo normal y anormal. Algunos de estos tumores presentan pérdida del cromosoma 1 y 14.³² La utilidad de los estudios genéticos es limitada, por el hecho de que estas técnicas no están disponibles en todos los laboratorios.

Características inmunohistoquímicas

Para establecer el diagnóstico diferencial entre el carcinoma renal de células cromófobas y el

oncocitoma, así como de otros subtipos de cáncer renal, existen un gran número de antígenos detectables por técnicas de inmunohistoquímica.

Técnicas de inmunohistoquímica para queratina 7, queratina 20, parvalbúmina, antígeno de membrana epitelial (EMA), antígeno RCC, el receptor de membrana de la tirosina-cinasa c-Kit, vimentina, anticuerpos antimitocondriales y algunos otros, han reportado grados variables de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer renal de células cromóforas.

Citoqueratina 7. Es una citoqueratina de bajo peso molecular que se expresa en varios epitelios y sus neoplasias. Se considera como un estudio de inmunohistoquímica útil para el diagnóstico diferencial del carcinoma renal de células renales cromóforas, con el carcinoma de células renales claras y el oncocitoma. La mayoría de los estudios han mostrado la tinción altamente positiva para citoqueratina en el carcinoma renal de células cromóforas en sus dos variantes,^{12,33-37} y negativa para carcinoma de células renales claras y oncocitoma,^{33,37,38} sin embargo, algunos investigadores han observado en aislados casos de oncocitoma esta tinción positiva, pero en forma muy débil.^{36,37} Asimismo, hay pruebas de que el carcinoma papilar de células renales expresa la citoqueratina 7 virtualmente en 100% de los casos, por lo que es un estudio auxiliar en el diagnóstico de esta entidad.³⁹

Antígeno de membrana epitelial (EMA) y vimentina

Un perfil inmunohistoquímico de EMA positivo y vimentina negativo se ha observado en porcentajes que van desde 75% hasta 100% del carcinoma de células cromóforas.^{38,40}

Parvalbumina

Produce característicamente un intenso tinte del citoplasma y núcleo en 100% de los carcinomas de células cromóforas, el cual no se observa en el oncocitoma renal.^{41,42}

Expresión de c-kit

Codifica un receptor de membrana de la tirosina-cinasa. Se observa en la mayoría de los carcinomas renales de células cromóforas (95%) y oncocito-

mas (88%). En contraste, la inmunoreactividad de este marcador es muy débil: de 2 a 5% de otros subtipos de carcinomas de células renales.⁴³

Expresión del proto-oncogen RON

Es un receptor de la tirosina-cinasa que se expresa en tejidos normales como las células hematopoyéticas, en las líneas de células epiteliales y en el epitelio tubular renal. Se expresa con fuerza en el oncocitoma y en el carcinoma de células cromóforas, y su inmunoreactividad es muy baja en otros subtipos de carcinoma de células renales.⁴⁴

Ksp-cadherina

Otro estudio de inmunohistoquímica es la expresión de cadherina específica del riñón; es un procedimiento rápido, confiable, no costoso, útil para distinguir carcinoma de células cromóforas del oncocitoma renal y otros subtipos de carcinoma de células renales. En el estudio realizado por Mazal y cols.⁴⁵ respecto al carcinoma renal de células cromóforas, la expresión de Ksp-cadherina fue altamente específica (96.7% de los casos), en comparación con el oncocitoma renal (3.2%), con el carcinoma de células claras (0%) y con el carcinoma papilar de células renales (2.2%).

Pronóstico

Existen pocas series quirúrgicas de carcinoma renal de células cromóforas con estudio de seguimiento a largo plazo. Éstas han mostrado que este subtipo de tumor renal tiene un potencial maligno relativamente bajo, comparado con otro tipo de carcinoma de células renales.^{14,46-48}

Los factores pronósticos de los tumores renales son en primer lugar la etapa tumoral, la diferenciación celular y valoración de las alteraciones nucleares (grado nuclear de Furhman), estirpe histológica y estado general del paciente.

Comúnmente, los tumores renales de células cromóforas permanecen confinados al riñón por largo tiempo, son bien diferenciados y su pronóstico es mejor que el de los carcinomas de células renales. En un estudio de la clínica Mayo,¹⁴ de 50 pacientes con carcinoma de células cromóforas, 36 pacientes (72%) se encontraban vivos sin indicios de enfermedad en un promedio de 6 años de seguimiento. Thoenes y cols.¹⁹ reportaron una

sobrevida de 92% a 5 años en 14 pacientes de una serie de 32 casos; 11 pacientes de esta serie murieron de otra causa no relacionada con la enfermedad, con un promedio de vida de 7.3 años después del diagnóstico. A su muerte no había evidencia de recurrencia o metástasis. En una serie de 405 tumores renales en adultos, Amin y cols.⁴⁶ encontraron que la supervivencia a cinco años de los pacientes con carcinoma renal de células cromóforas fue de 100%, en comparación con 76% de los pacientes con carcinoma renal de células claras. Asimismo, sólo 4% de los pacientes con carcinoma de células cromóforas tuvieron metástasis, mientras que hasta 27% de los pacientes con carcinoma de células claras presentaron metástasis. La mayoría de los pacientes con carcinoma cromóforo se encontraban en etapas muy tempranas, lo cual confirma lo que otros estudios han reportado. No parece existir diferencias en el pronóstico para el carcinoma renal de células cromóforas típico y su variante eosinofílica.

Igual que en los otros subtipos del carcinoma de células renales, la presencia de áreas con transformación sarcomatoide en el carcinoma de células cromóforas afecta en forma adversa el pronóstico.⁴⁹⁻⁵¹

Por lo anterior, ¿existe alguna conexión entre el carcinoma de células cromóforas y el oncocitoma renal?

Las similitudes morfológicas entre el carcinoma de células cromóforas y el oncocitoma renal no son para sorprenderse; una razón significativa para diferenciar estas dos entidades es que ambos tumores están histogenéticamente relacionados y que proceden de la misma célula progenitora: las células escaladas de los túbulos colectores distales de la nefrona.⁵² Esta perspectiva es apoyada por la observación ocasional de oncocitoma y oncocitosis en las cuales existe una transición de células oncóticas a células con características morfológicas de células cromóforas.⁵³

En pacientes con síndrome de Birt Hogg Dube (una genodermatosis autosómica dominante), se tiene predisposición a desarrollar carcinoma renal, incluyendo el carcinoma de células cromóforas y el carcinoma de células claras. Aproximadamente 50% de los tumores de estos pacientes tienen una morfología híbrida con áreas conteniendo células

cromóforas intercaladas con células oncocíticas.⁵⁴ Probablemente esto implica una relación genética entre estos dos tipos de lesiones.

Estas hipótesis también se han apoyado en algunos hallazgos morfológicos observados en la microscopía electrónica, inmunohistoquímicos e histogenéticos. En un estudio de Erlandson y cols.⁵⁵ se reportaron dos casos que tenían hallazgos histológicos compatibles con carcinoma de CCR cromóforas, y sin embargo, a la microscopía electrónica, fue compatible con un oncocitoma. Adicionalmente, la presencia de microvesículas en oncocitoma y CCR cromóforo (aunque en diferentes cantidades) y su similitud con las vesículas encontradas en las células intercaladas normales de los conductos colectores, se ha considerado como un vínculo entre estos dos tumores de proceder de una célula progenitora común.⁵³

La tinción c-kit del receptor de membrana tirosina-cinasa, que se presenta en un alto porcentaje en el oncocitoma y en el CCR cromóforo y que no se manifiesta en otros tumores renales, así como una tinción débil para parvalbumina en estas dos entidades, hacen suponer la existencia de una relación citogenética.^{41,56}

Los perfiles de expresión genética similar observados en un reducido número de casos entre el oncocitoma y el CCR, hacen pensar en una conexión entre estas dos entidades;⁵⁷⁻⁵⁹ sin embargo, al momento no existe una evidencia inequívoca para comprobar este lazo de unión entre estos dos tumores, y su relación aún permanece en la especulación, en espera de nuevos estudios que confirmen o descarten esta conexión.

CONCLUSIONES

El carcinoma de células renales cromóforas representa de 5 a 17% de los tumores renales. Es un subtipo con características histológicas, histoquímicas, ultraestructurales y citogenéticas distintivos. En opinión de la mayoría de los patólogos, en el estudio rutinario con hematoxilina-eosina, la apariencia microscópica del CCR cromóforo es característica y fácil de reconocer. Este carcinoma presenta dos variantes: la clásica (compuesta por células pálidas) y la eosinofílica.

Desde el punto de vista citogenético se ha demostrado la pérdida de numerosos cromosomas: 1, 3, 6, 7, 9, 10, 13, 18 y 21.

La variante típica y la eosinofílica pueden confundirse con otros tipos de carcinoma de células renales y con el oncocitoma. En ocasiones es necesario apoyarse en técnicas como la tinción de hierro coloidal de Hales, la microscopía electrónica, estudios citogenéticos e inmunohistoquímica, en particular la citoqueratina 7 para puntualizar el diagnóstico. El problema más frecuente para los patólogos, aun los experimentados, es el diagnóstico diferencial con el oncocitoma renal, la variante eosinofílica del carcinoma de células cromóforas y el carcinoma de células claras con células eosinófilas. El diagnóstico correcto es importante, ya que estos tumores tienen un mejor pronóstico que el del carcinoma de células claras y uno peor que el de oncocitoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contrele Cancer (UICC) and the American Joint Committee on cancer (AJCC). *Cancer*. 1997;80(5):987-9.
2. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol*. 1997;183(2):131-3.
3. Walter TA, Pennington RD, Decker HJ, Sandberg AA. Translocation t(9,11) (p23;q12): a primary chromosomal change in renal oncocytoma. *J Urol*. 1989;142:117-9.
4. Presti JC, Moch H, Reuter VE, Huynh D, Waldman FM. Chromosome 1 and 14 loss in renal oncocytomas. *Proc Am Urol Assoc*. 1996;155:414A.
5. Kovacs G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv Cancer Res*. 1993;62:89-124.
6. Brisigotti M, Cozzutto C, Fabbreti G, Sergi C, Caeffa F. Metanephric adenoma. *Histol Histopathol* 1992;7:689-92.
7. Hennigar RA, Beckwith JB. Nephrogenic adenofibroma, a novel Kidney tumor of young people. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:325-34.
8. Kovacs G, Wilkens L, Papp T, DeRiese W. Differentiation between papillary and nonpapillary renal cell carcinomas by DNA analysis. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:527-30.
9. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutation of the VHL tumor suppressor gene in renal carcinoma. *Nature Genet*. 1994;7:85-90.
10. Wu S, Hafez GR, Xing W, Newton M, Chen X, Messing E. The correlation between the loss of chromosome 14q with histologic tumor grade, pathologic stage, and outcome of patients with nonpapillary renal cell carcinoma. *Cancer*. 1996;77:1154-60.
11. Bannash P, Schacht U, Storch E. Morphogenese undmikromorphologie epithelialer. *Induktion und Histologie der Tumoren*. 1974;81:311-31.
12. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Human Chromophobe renal cell carcinoma. *Virchows Arch*. 1985; 48:207-17.
13. Taki A, Nakatani Y, Misugi K, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Mod Pathol*. 1999;12(3):310-7.
14. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *J Urol*. 1995;154(3):964-7.
15. Akhtar M, Kardar H, Linjawi T, et al. Chromophobe cell carcinoma of the kidney. A Clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(11):1245-56.
16. Peyromaure M, Misrai V, Thiounn N, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 61 cases. *Cancer*. 2004;100(7):1406-10.
17. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, et al. Renal Oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(1):1-12.
18. Tickoo SK, Amin MB, Zarbo RJ. Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22(4):419-24.
19. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, and Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants-a report on 32 cases. *J Pathol*. 1988 Aug;155(4):277-87.
20. Cochand-Priollet B, Milinie V, Bougaran J, et al. Renal Chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. A comparative morphologic, Histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(10):1081-6.
21. Bonsib SM and Langer DJ. Chromophobe cell carcinoma: analysis of five cases. *Amer J Surg Pathol*. 1990;14:260.
22. Bosnib SM. Renal chromophobe cell carcinoma: The relationship between cytoplasmic vesicles and colloidal iron stain. *J Urol Pathol*. 2000;18:560-4.
23. Tickoo SK, Lee MW, Eble JN, et al. Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell car-

- cinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(9):1247-56.
24. Latham B, Dickersin GR, Oliva E. Subtypes of chromophobe renal cell carcinoma: an ultrastructural and histochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(5):530-5.
 25. Skinnider BF, Jones EC. Renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma: a comparison of colloidal iron staining and electron microscopy. *Am J Clin Pathol.* 1999;111:796-803.
 26. Tickoo SK, Lee MW, Eble JN, Amin MB. Discriminant value of ultrastructural features of mitochondria and microvesicles in the differential diagnosis of renal tumors with granular cytoplasm (Abstract). *Mod Pathol.* 1997;10:91A.
 27. Abrahams N, Slaton JW, Wood CG, et al. Eosinophilic cells in conventional renal cell carcinoma: observations in 100 cases and implications for Fuhrman nuclear grading. *Mod Pathol.* 2003;16:628A.
 28. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, et al. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple Chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol.* 2004;16:1060-3.
 29. Pavlovich CP, Schmidt LS, Phillips JL. The genetic basis of renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am.* 2003;30(3):437-54.
 30. Meloni-Ehrig AM. Renal cancer: cytogenetic and molecular genetic aspects. *Am J Med Genet.* 2002;115(3):164-72.
 31. Iqbal MA, Akhtar M, Ulmer C, et al. FISH analysis in chromophobe renal-cell carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2000;22(1):3-6.
 32. Lindgren V, Paner GP, Omeroglu A, et al. Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas. *J Urol.* 2004;171:602-4.
 33. Chu P, Wu E, Weiss LM, Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasm: a survey of 435 cases. *Mod Pathol.* 2000;13:962-72.
 34. Gerharz CD, Moll R, Storkel S, Ramp U, Thoenes W, Gabbert HE. Ultrastructural appearance and cytoskeletal architecture of the clear, Chromophilic and Chromophobe types of human renal cell carcinoma *in vitro*. *Am J Pathol.* 1993;142:851-9.
 35. Gerharz CD, Moll R, Storkel S, et al. Establishment and characterisation of two divergent cell lines derived from a human chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 1995;146:953-62.
 36. Leroy X, Moukassa D, Copin MC, Saint F, Mazeman E, Gosselin B. Utility of Cytokeratin 7 for distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from oncocytoma. *Eur Urol.* 2000;37:484-7.
 37. Mathers ME, Pollock AM, Marsh C, O'Donnell M. Cytokeratin 7: a useful adjunct in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2002;40:563-7.
 38. Taki a, Nakatani Y, Misugi K, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Mod Pathol.* 1999;12(3):310-7.
 39. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumours. *Mod Pathol.* 1997;10:537-44.
 40. Khoury JD, Abrahams NA, Levin HS, et al. The utility of epithelial membrane antigen and vimentin in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2002;6(3):154-8.
 41. Martignoni G, Pea M, Chilosi M, et al. Parvalbumin is constantly expressed in chromophobe renal carcinoma. *Mod Pathol.* 2001;14(8):760-7.
 42. Abrahams NA, Tamboli P. Oncocytic Renal Neoplasms: Diagnostic Considerations. *Clin Lab Med.* 2005;(25):317-39.
 43. Huo L, Sugimura J, Tretiakova MS, et al. C-kit expression in renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *Human Pathol.* 2005;36:262-8.
 44. Patton KT, Tretiakova MS, et al. Expression of RON Proto-oncogene in Renal Oncocytoma and Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1045-50.
 45. Mazal PR, Exner M, Haitel A, et al. Expresión of kidney-specific cadherin distinguishes chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Human Pathol.* 2005;36:22-8.
 46. Amin MB, Tamboli P, Javidan J, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasm: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(3):281-91.
 47. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer.* 2000;89(3):604-14.
 48. Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5):612-24.
 49. De Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(3):275-84.

50. Akhtar M, Tulbah A, Kardar AH, *et al.* Sarcomatoid renal cell carcinoma: the chromophobe connection. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(10):1188-95.
51. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, *et al.* Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):435-41.
52. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, *et al.* Renal oncocytosis: a morphologic study of Fourteen cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(9):1094-101.
53. Krishnan B, Truong LD. Renal epithelial neoplasms: the diagnostic implications of electron microscopic study in 55 cases. *Hum Pathol.* 2002;33(1):68-79.
54. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA. *et al.* Renal tumors in Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1542-52.
55. Erlandson RA, Shek TW, Reuter VE. Diagnostic significance of mitochondria in four types of renal epithelial neoplasms: an ultrastructural study of 60 tumors. *Ultrastruct Pathol.* 1997;21(5):409-17.
56. Petit A, Castillo M, Santos M, *et al.* KIT expression in chromophobe renal cell carcinoma: comparative immunohistochemical analysis of KIT expression in different renal cell neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(5):676-8.
57. Higgins JP, Shinghal R, Gill H, *et al.* Gene expression patterns in renal cell carcinoma assessed by complementary DNA microarray. *Am J Pathol.* 2003; 162 (3):925-32.
58. Young AN, de Oliveira Salles PG, Lim SD, *et al.* Beta defensin-1, parvalbumin, and vimentin: a panel of diagnostic immunohistochemical markers for renal tumors derived from gene expression profiling studies using cDNA microarrays. *Am J Surg Pathol* 2003;27(2):199-205.
59. Al-Saleem T, Cairns P, Dulami EA, *et al.* The genetics of renal oncocytosis: a possible model for neoplastic progression. Abstract No 638 AUA Annual Meeting. *J Urol.* 2005;173(4):174.