

## Marcadores de desdiferenciación podocitaria en un paciente con glomerulonefritis colapsante

M.D. Redondo Pachón<sup>1</sup>, R. Ortega Salas<sup>2</sup>, C. Moyano Peregrín<sup>1</sup>, M. López Andreu<sup>1</sup>, M. Espinosa Hernández<sup>1</sup>, A. Romera Segorbe<sup>1</sup>, A. González Menchén<sup>2</sup>, C. Pérez-Seoane<sup>2</sup>, F. López Rubio<sup>2</sup>, P. Aljama García<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup> Nefrología y <sup>2</sup> Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Nefrología 2010;30(3):360-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10325

### INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis colapsante (GC) es una entidad relativamente reciente y poco conocida de enfermedad glomerular.

Fue descrita por primera vez en la década de 1980, y definida entonces como una nefropatía asociada con el VIH. Posteriormente, se describieron casos de esta lesión renal en pacientes VIH negativos, y se empezó a denominar como GC.

Ha sido considerada como una variante colapsante de la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GFS). Sin embargo, las lesiones podocitarias son diferentes: en la patogenia de la GFS típica se produce podocitopenia, mientras que la GC se caracteriza por proliferación podocitaria. En las recientes clasificaciones de podocitopatías se describe como enfermedad glomerular primaria, independiente de la GFS<sup>1</sup>. En la GC, la afectación podocitaria implica la desdiferenciación fenotípica, reflejada en la pérdida de expresión de marcadores de podocito maduro y una «re-expresión» de marcadores de proliferación, habituales en el podocito inmaduro.

Presentamos el caso de un paciente con GC, con la relación de los marcadores de desdiferenciación podocitaria, como parte del estudio de este tipo de glomerulopatía.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 25 años de edad que ingresa para estudio de insuficiencia renal avanzada y proteinuria en rango nefrótico.

**Correspondencia:** Rosa Ortega Salas  
Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.  
[rosaortegasalas@telefonica.net](mailto:rosaortegasalas@telefonica.net)/[dolya@hotmail.com](mailto:dolya@hotmail.com)

Como antecedentes personales, destaca la presencia de retraso mental leve-moderado desde la infancia. No refería consumo de fármacos ni de otros tóxicos.

Entre los antecedentes familiares tiene madre y hermana con retraso mental, también desde el nacimiento. Se realizó detección de enfermedad renal (sedimento, proteinuria y función renal) a los miembros de la familia, con resultado negativo.

En el momento del ingreso, el paciente estaba asintomático, no presentaba edemas ni clínica urémica.

La exploración física fue normal; sólo se detectaron cifras de presión arterial elevadas que se controlaron con dosis bajas de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA).

Como datos analíticos destacables, el paciente presentaba: creatinina 5,6 mg/dl, urea 112 mg/dl, proteínas totales 5,2 g/dl, albúmina 3,30 g/dl, colesterol total 117 mg/dl (HDL 29 mg/dl, LDL 57 mg/dl), así como anemia normocítica-normocrómica, con cifras de hemoglobina de 9,7 g/dl y de hematocrito del 27,8%.

En el análisis de orina se detectó proteinuria en rango nefrótico, con ratio proteína-creatinina de 5,3 mg/mg y microhematuria.

La serología viral para los virus de la hepatitis B y C y para el VIH fue negativa. Otras serologías realizadas fueron para parvovirus B19 y citomegalovirus (CMV), incluyendo PCR, que resultaron negativas.

Las inmunoglobulinas en sangre (IgG, IgM e IgA) se encontraban en rangos de normalidad. El análisis del complemento también fue normal.

El estudio de estudio de autoinmunidad, que incluía ANA, ANCA y anti-ADN, fue negativo.

En el estudio ecográfico renal se observaron unos riñones simétricos, de tamaño normal (riñón derecho 11,5 cm, riñón izquierdo 11,7 cm), ambos con parénquima moderadamente hiperecogénico y disminución de la diferenciación córtico-medular.

Se realizó biopsia renal en la que se observaron 9 glomérulos, cinco de ellos completamente esclerosados y cuatro presentaban lesiones de esclerosis segmentaria; en estos últimos, destacaban hiperplasia e hipertrofia del epitelio visceral (seudosemilunas) (figura 1), en ocasiones, vacuolizado (PAS+), ocupando el espacio de Bowman pero con epitelio parietal no afectado. Los capilares de estos glomérulos presentaban áreas de colapso y oclusión luminal (figura 2). El intersticio era edematoso, con moderada infiltración inflamatoria mixta y túbulos muy alterados, con dilatación de luces y epitelio, a veces, necrótico o degenerado y células desprendidas en su luz (figura 3). El componente vascular no mostraba lesiones.

El estudio histológico se completó con marcadores inmunohistoquímicos: el epitelio visceral hiperplásico expresó un fenotipo no encontrado en otras formas de lesión podocitaria (GM de cambios mínimos, GM membranosa, etc.), sólo hallado en el riñón fetal (tabla 1). En nuestro caso hay, por tanto, una pérdida de marcadores de maduración (vimentina, CALLA o sinaptopodina) (figura 4) con reexpresión de marcadores de proliferación (Ki 67) (figura 5) o desdiferenciación (citoqueratinas, Cam 5.2) (figura 6), incluso, adquiriendo inmunofenotipo macrofágico (figura 7).

El paciente evolucionó rápidamente hacia la insuficiencia renal terminal, y fue incluido en un programa de hemodiálisis crónico.

## DISCUSIÓN

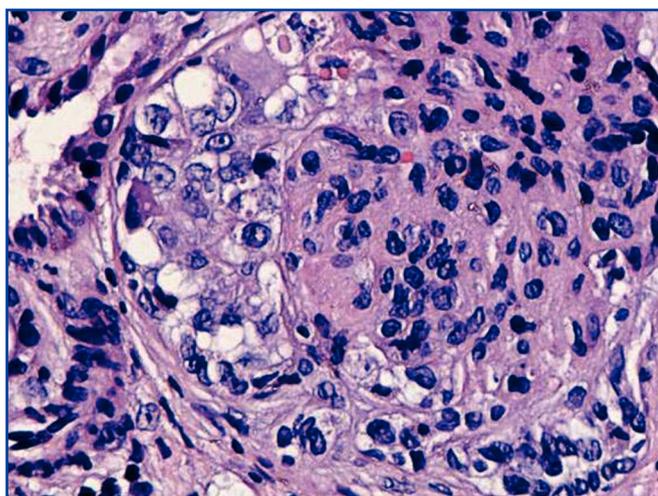
Presentamos el caso de un paciente con GC y los marcadores de desdiferenciación podocitaria expresados.

La GC es una forma agresiva de enfermedad renal caracterizada por proteinuria nefrótica, insuficiencia renal grave y mala evolución, con escasa respuesta al tratamiento que conduce rápidamente a una insuficiencia renal terminal.

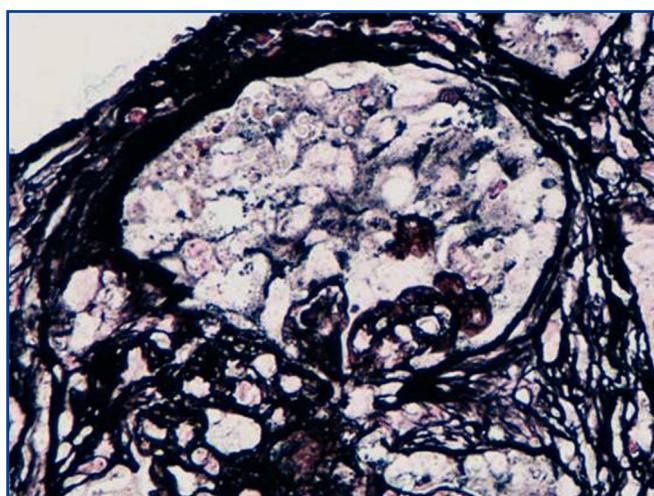
Esta glomerulopatía es una entidad relativamente reciente y poco conocida. Tanto es así que sigue sin aparecer en los manuales más actuales de la nefrología española como una enfermedad clínica independiente. En las primeras descripciones que se hicieron en la década de 1970 se denominaba glomerulosclerosis focal y segmentaria «maligna». Posteriormente, en la década de 1980, se definió como nefropatía asociada con el VIH. En 1986, Weiss et al. describieron una lesión renal similar en pacientes VIH negativos que denominaron GC. Desde entonces, ha sido considerada como una variante de GFS<sup>3</sup>. En los últimos años hemos asistido a un importante avance en el conocimiento de esta glomerulopatía.

En las recientes clasificaciones taxonómicas de las podocitopatías se ha considerado como nueva entidad clínico-patológica, independiente de GFS. Esto se basa en que el mecanismo por el que el podocito es dañado en ambas entidades es completamente diferente. Así, mientras que en la GC asistimos a una desdiferenciación y proliferación del podocito, en la GFS la podocitopenia es la lesión característica<sup>3</sup>.

Morfológicamente, la GC se caracteriza por colapso global o segmentario de las asas capilares, hiperplasia y proliferación podocitaria (seudosemilunas). Se añade una importante lesión túbulo-intersticial con microquistes, lesión aguda y atrofia tubular, así como un variable infiltrado inflamatorio intersticial<sup>3</sup>. El

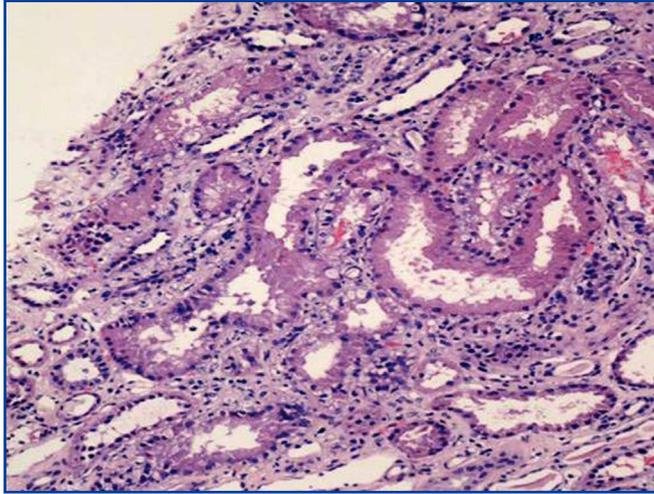


**Figura 1.** Seudosemilunas: hipertrofia e hiperplasia del epitelio visceral. PAS 40x.



**Figura 2.** Colapso de capilares glomerulares. Meteramina Plata 40x.

## caso clínico del club de nefropatología



**Figura 3.** Necrosis y dilatación tubular. HE 20x.

estudio de inmunofluorescencia es negativo o inespecífico. En el microscopio electrónico es habitual encontrar fusión e hiperplasia podocitaria. Según la etiología, pueden observarse inclusiones túbulo-reticulares (virus, lupus) o alteraciones en las mitocondrias (nefropatía CoQ2)<sup>4</sup>.

Sin duda, el hallazgo más característico de esta entidad es la «disregulación» del fenotipo podocitario: existe pérdida de marcadores de diferenciación y se adquieren otros de proliferación o desdiferenciación podocitaria<sup>5</sup>. Por ejemplo, como ocurre en nuestro caso, se pierden (*down-regulation*) marcadores de glomérulo maduro, como vimentina, WT1, CALLA (CD10) y sinaptopodina. En cambio, se expresan (*up-regulation*) marcadores de proliferación (Ki67) y desdiferenciación como diferentes citoqueratinas (CK, Cam 5.2), presentes en el glomérulo fetal y ausentes en el adulto normal. Incluso, la expresión *de novo* de marcadores macrófágicos como CD68 en esta glomerulopatía pueden indicar una «trans-desdiferenciación» del podocito (tabla 1)<sup>6</sup>.

En cuanto a la etiología, se han descrito varias formas de esta entidad: formas idiopáticas, formas genéticas y formas secundarias (tabla 2).

En nuestro caso, se hizo el estudio de posibles causas secundarias implicadas en esta glomerulopatía: ausencia de antecedentes de consumo de fármacos como pamidronato o ácido valproico; tampoco se detectaron infecciones virales como VIH, CMV o parvovirus B<sub>19</sub>. No había signos ni síntomas de enfermedades autoinmunes, ocasionalmente relacionadas con esta entidad<sup>6</sup>.

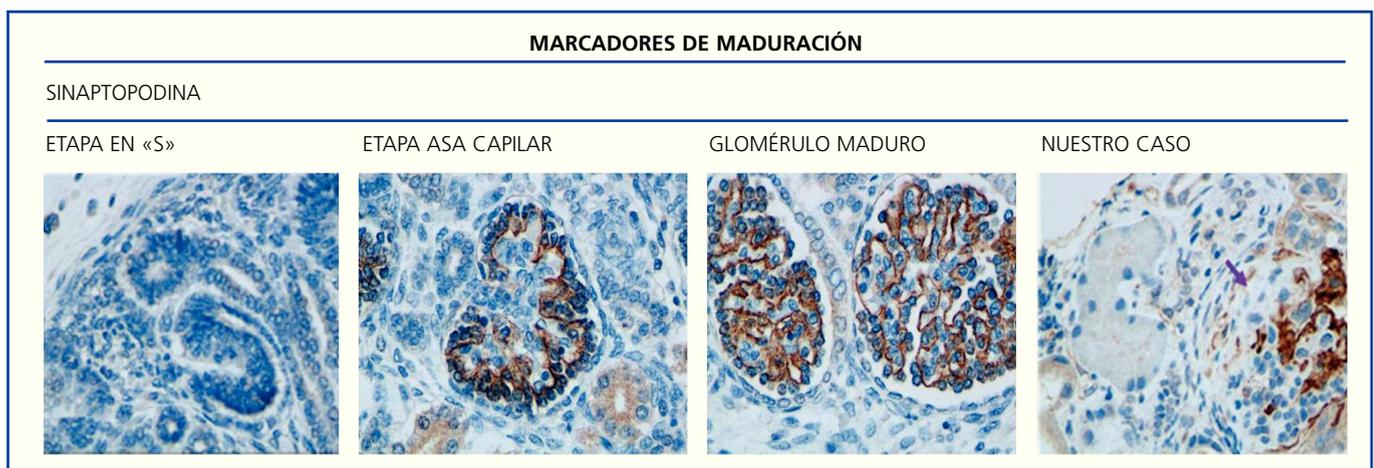
Nuestro paciente, como es característico en la GC, evolucionó rápidamente hacia la insuficiencia renal crónica terminal y quedó dependiente de diálisis.

La presentación clínica (síndrome nefrótico y rápida evolución a insuficiencia renal), los hallazgos histológicos (colapso capilar, seudosemilunas con hipertrofia podocitaria y afectación túbulo-intestinal) y los marcadores de desdiferenciación podocitaria (CALLA, Ki67, CD68, CAM5.2, entre otros) fueron compatibles con el diagnóstico de GC.

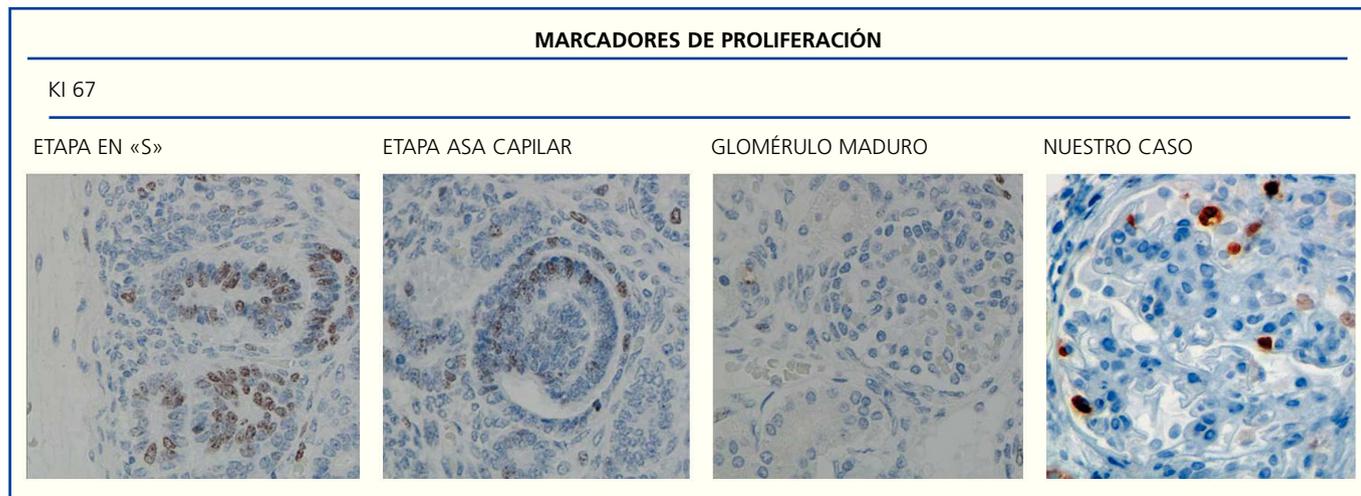
La historia familiar y personal de retraso mental de nuestro paciente hace que no hayamos podido descartar, hasta el momento, una enfermedad genética de base, fundamentalmente mitocondriopatía CoQ2, que justifique esta enfermedad<sup>7</sup>. En consecuencia, nuestro actual diagnóstico es de GC idiopática. Por tanto, creemos que, además de la clínica y la histología, estos marcadores de disregulación del fenotipo podocitario son una herramienta muy útil y valiosa para el estudio de la GC.

### Preguntas y respuestas

- *Dr. Eduardo Vázquez-Martull (La Coruña).* Felicidades por el caso magníficamente presentado. No tengo experiencia personal pero he de reconocer el excelente diag-



**Figura 4.** Marcadores de maduración: sinaptopodina.



**Figura 5.** Marcadores de proliferación: Ki67.

nóstico diferencial y las técnicas utilizadas que han conducido al diagnóstico.

- **Respuesta:** En la práctica diaria, no es infrecuente encontrar, como ocurre en este caso, lesiones bastante evolucionadas en el momento de valorar la biopsia. Por ello, puede ser muy útil determinar ciertos marcadores diferenciales.
- *Dra. Pilar Arrizabalaga (Barcelona).* La glomerulonefritis colapsante, a diferencia de otras glomerulonefritis, se caracteriza por la pérdida irreversible de podocitos, la pérdida de antígenos de diferenciación y, paradójicamente, la proliferación de podocitos, demostrada por la intensidad de Ki67. El podocito maduro y la neurona comparten un antígeno de diferenciación celular como es la sinaptopodina. Dado que el paciente y dos de sus familiares presentaban retraso mental, ¿creéis que puede haber algún tipo de relación?

- **R:** En este paciente la exploración física y los estudios neurofisiológicos fueron normales, pero había un retraso mental evidente tanto en él como en sus familiares (madre y hermana). Sobre la relación entre el retraso mental (o enfermedad neurológica) y nefropatía colapsante en estos momentos sólo podemos especular. Por una parte, estamos pendientes de una biopsia de músculo y del estudio de la cadena respiratoria para poder descartar que presente una mitocondriopatía; en algunos enfermos con nefropatía CoQ2 se han descrito alteraciones neurológicas (encefalopatías). A otro nivel, también se podría especular con el papel de la sinaptopodina en el retraso mental. Como muy bien ha comentado, la sinaptopodina es un marcador celular que se expresa exclusivamente en el podocito maduro y en las espinas dendríticas de las sinapsis telencefálicas. En nuestro caso (como sucede con todas las nefropatías colapsantes) existe una pérdida de este marca-

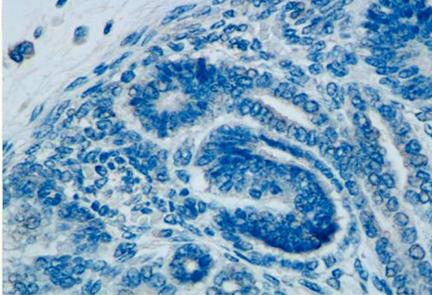


**Figura 6.** Marcadores de diferenciación: citoqueratinas (AE1/AE3).

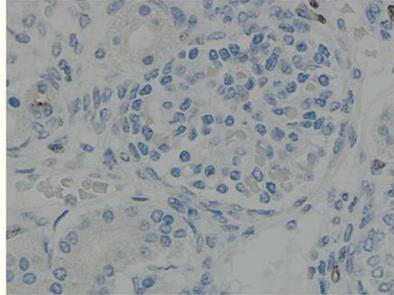
## MARCADORES DE TRANS-DIFERENCIACIÓN

CD68

GLOMÉRULO INMADURO



GLOMÉRULO MADURO



NUUESTRO CASO

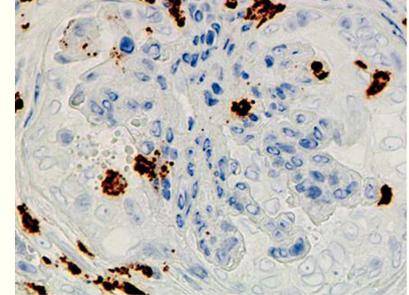


Figura 7. Marcadores de trans-diferenciación: CD68.

por podocitario. Hace muy poco<sup>8</sup> se ha demostrado la relación estrecha que existe entre sinaptopodina (pérdida de expresión) y proteinuria. Sería interesante que las alteraciones neurológicas se justificaran por una pérdida de este marcador neuronal. Pero, como hemos comentado, todo esto son especulaciones.

- *Dr. Pilar Arrizabalaga (Barcelona)*. Este caso alienta a insistir en la utilidad de la determinación de sinaptopodina en pacientes con glomerulonefritis colapsante idiopática, en particular si se presenta en pacientes con retraso mental.
- *Dr. Víctor Gutiérrez-Millet (Madrid)*. La hiperplasia del epitelio visceral es la causante de imágenes que se han venido denominando pseudosemilunas. Es una pena que este concepto no se siga utilizando para diferenciar estas alteraciones de las verdaderas *crescents* de otras glomerulonefritis extracapilares.
- *Dr. Montserrat Díaz (Barcelona)*. La positividad del Ki67 no permite diferenciar una pseudosemiluna de una

semiluna epitelial porque es un marcador de proliferación y no diferencia entre célula epitelial y podocito.

- **R:** Efectivamente, Ki67 sólo está indicando actividad proliferativa del epitelio; es la localización de esta tinción nuclear, unido al resto de marcadores podocitarios, lo que determina que esa proliferación se vincule en nuestro caso al epitelio visceral y no al epitelio parietal.
- *Dr. Miguel Ángel Frutos (Málaga)*. La apoptosis del podocito o la pérdida de proteínas de anclaje a la MBG es causa de podocituria en algunas glomerulonefritis y habitual en las formas colapsantes. ¿Qué utilidad actual tiene la evaluación de la podocituria en orina en el diagnóstico o seguimiento de ciertas glomerulonefritis?
- **R:** Efectivamente, varios estudios han documentado podocituria en una gran variedad de enfermedades glomerulares humanas y en nefropatías experimentales<sup>9,10</sup>. Esta pérdida de podocitos en la orina con la consiguiente denudación de la MBG es probablemente cau-

Tabla 1. Fenotipo podocitario en glomerulonefritis colapsante (GC)

Marcadores	Glomérulo fetal	Glomérulo adulto	GC	Nuestro caso
Vimentina	-	+	-	- en células desprendidas
WT 1	-	+	-	-
CALLA	-	+	-	-
Sinaptopodina	-	+	-	-
Ki67	+	-	+	+
CK	+	-	+	+
CaM 5.2	+	-	+	+
CD68	-	-	+	+

**Tabla 2.** Clasificación de glomerulonefritis colapsante (GC)

Forma idiopática	Formas genéticas	Formas secundarias
GC idiopática	<b>No sindrómico</b> Nefropatía CoQ2 Otras	<b>Infecciosas</b> VIH Parvovirus B <sub>19</sub> CMV
	<b>Sindrómicas</b> Displasia madíbulo-acral	<b>Asociada con enfermedades</b> Enfermedades autoinmunes Microangiopatía trombótica Enfermedades hematológicas malignas
		<b>Fármacos</b> Bifosfonatos Interferón alfa Ácido valproico

sa de sinequias y, en definitiva, de glomerulosclerosis. Creemos que podría ser muy útil en el seguimiento de las enfermedades glomerulares, aunque nosotros no hemos estudiado este aspecto. Sobre su pregunta, efectivamente algunos autores<sup>11</sup> han demostrado que es un marcador, más específico incluso que la proteinuria, de daño glomerular. Hace años se pensaba que era una célula terminal altamente diferenciada y que no proliferaba. Hoy día se sabe que pueden entrar en ciclo celular y que podrían tener un potencial papel regenerativo; así, teóricamente, se podría restaurar el número normal de podocitos en las enfermedades con pérdida progresiva de podocitos y prevenir la progresión de la insuficiencia renal crónica.

- *Dr. Pedro Aljama (Córdoba).* En condiciones normales se puede aislar en orina una cantidad considerable de podocitos, por lo que su cuantificación puede tener valor diagnóstico en ciertos procesos glomerulares. Cuando se pierden el 60% de los podocitos aparece esclerosis/hialinosis glomerular. Existe una evidencia experimental creciente de que el podocito puede regenerarse a partir de células madre renales localizadas selectivamente en el polo vascular del glomérulo. Estas células madre (*stem cell* renales) progresan por la hoja parietal de la cápsula de Bowman hasta la hoja visceral y cuando llegan al ovillo capilar son ya podocitos «adultos» o diferenciados que reemplazan a los perdidos en la orina o a los destruidos por procesos patológicos (inflamación, apoptosis, etc.).
- *Dr. Eduardo Vázquez-Martull (La Coruña).* Creo recordar que en el síndrome nefrótico (SN) congénito los podocitos hiperplásicos presentan una hiperplasia que en cierto modo recuerdan al glomérulo fetal. ¿Es así?
- **R:** Existen algunos casos relacionados con esta desdiferenciación en formas atípicas focal y segmentaria, y,

como menciona el Dr. Vázquez Martull, en el SN congénito y en la esclerosis mesangial difusa, el fenotipo podocitario puede recordar a formas glomerulares precoces de la nefrogénesis. Pero a la desdiferenciación se añade la naturaleza proliferativa de los podocitos en la glomerulopatía colapsante, diferente de los mecanismos de lesión podocitaria establecidos en la enfermedad por cambios mínimos y en otras formas de glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática, a excepción del tipo celular.

- *Dr. Eduardo Vázquez-Martull (La Coruña).* Poco importa si la celularidad es mesenquimal o epitelial. La transformación posterior es la responsable de que la célula se cargue de actina y se inicie su transformación a fibroblasto.
- **R:** Efectivamente, con ello la glomerulosclerosis será el resultado previsible.

### Agradecimientos

A Novartis Pharma por las facilidades para la presentación y discusión de este caso en la Reunión del Club de Nefropatología y GLOSEN.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007;71:1205-14.
2. Alqaumi M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2854-63.
3. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:529-42.
4. Diomedi-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, Caridi G, Piemonte F, Montini G, et al. COQ2 nephropathy: a newly

- described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2773-80.
5. Barisoni L, Kopp JB. Modulation of podocyte phenotype in collapsing glomerulopathies. *Microsc Res Tech* 2002;57:254-62.
  6. Alqaumi M, Barisoni L. Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1276-81.
  7. Barisoni L, Diomedes-Camassei F, Santorelli FM, Caridi G, Thomas DB, Emma F, et al. Collapsing glomerulopathy associated with inherited mitochondrial injury. *Kidney Int* 2008;74:237-43.
  8. Mathieson, Peter W. Proteinuria and Immunity-An Overstated Relationship? *N Engl J Med* 2008;359:2492-4.
  9. Petermann AT, Krofft R, Blonski M, et al. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable. *Kidney Int* 2003;64:1222-31.
  10. Mundel P. Urinary podocytes: Lost and found alive. *Kidney Int* 2003;64:1529-30.
  11. Donghai Yu D, Petermann A, Kunter U, Rong S, Shankland S, Floege J. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1733-41.