

Tubulopatías. Curso precongreso XXXV Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica (2)

Hipomagnesemias de origen genético

M^a.J. HERNÁNDEZ GONZÁLEZ

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

En el pasado Número 212 del "Boletín de Pediatría" comenzó a publicarse el material del Curso Precongreso celebrado durante el XXXV Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica. Esta publicación se hace de forma conjunta con la revista "Canarias Pediátrica" y en el contexto del libre acceso a la información científica.

En los años 1960 se describieron los primeros casos de diversas tubulopatías que cursan con hipomagnesemia. Tendrían que pasar más de 30 años hasta que se identificaran como entidades clínicas distintas y se conociera el origen íntimo genético y su fisiopatología que conduce, en todos los casos, a un incremento de la eliminación urinaria de magnesio.

En 1966, Freeman y Pearson refirieron a una familia con pérdida hereditaria aislada renal de magnesio. La hipomagnesemia debida a un incremento de la magnesuria estaba presente en la madre y en uno de sus cinco hijos. La magnesemia oscilaba entre 0,45 y 0,5 mmol/litro. La calciuria estaba reducida⁽¹⁾. Fueron los primeros casos de lo que después se denominaría como "hipomagnesemia renal autosómica dominante con hipocalciuria" (OMIM 154020).

Ese mismo año de 1966, Gitelman, Graham y Welt relataron las historias clínicas de tres pacientes con "un síndrome caracterizado por hipopotasemia, hipomagnesemia, alcalosis y un evidente trastorno de la conservación renal de magnesio y potasio"⁽²⁾. Este cuadro, que se conocería con el nombre del primero de los autores (OMIM 263800), durante mucho tiempo se confundió con el síndrome de Bartter. Llegó a denominarse, incluso, síndrome de Bartter del adulto.

En 1968, Paunier, Rade, Kooh, Conen y Fraser comunicaron el caso de un lactante varón que, a las seis semanas de edad, presentó "convulsiones generalizadas y coma asociados con hipomagnesemia e hipocalcemia"⁽³⁾. "El defecto en el metabolismo del magnesio causaba una hipocalcemia severa que era rápida y completamente corregida tras la administración oral o parenteral de sales de magnesio. Fue el primer caso de lo que se conoce con el nombre de "hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria" (OMIM 602014).

Un año después, en 1969, en un *abstract*, Alfrey y Jenkins narraron la historia clínica de un varón de 16 años que tenía tetania intermitente desde los cinco años de edad. La magnesemia era de 0,8 mg/dl, el aclaramiento de creatinina era de 79 ml/min, la osmolaridad urinaria máxima era de 260 mOsm/l y mostraba nefrocalcinosis radiológica⁽⁴⁾. Es probable que se trate del primer caso de "hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis". Ese paciente tenía hipocalciuria, seguramente, por la insuficiencia renal (OMIM 248250).

En 1987, se describe una nueva variante de hipomagnesemia y se asiste al primer intento de clasificar las hipomagnesemias de origen genético. Geven y cols. comunica-

Correo electrónico: mjhdezglez7@hotmail.com

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLE I. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPOMAGNESEMIAS DE ORIGEN RENAL VISTO DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y GENÉTICO

Diagnóstico diferencial de las hipomagnesemias de origen renal													
Denominación	Edad de inicio	Mg ⁺⁺ suero	Ca ⁺⁺ suero	K ⁺ suero	pH	Mg ⁺⁺ orina	Ca ⁺⁺ orina	Nefrocalcinosis	Clínica	Herencia	Genética Locus	Proteína Gen	
1. Hipomagnesemia familiar con hipercaliuria y nefrocalcinosis OMIM 248250/248190	Lactancia- preescolar	↓	N	N	N o ↓	↑↑	↑↑	Si	Poliuria, cálculos renales, anomalías oculares	AR	3q27 ¿?	CLDN16 CLDN19	Claudina 16 Claudina 19
2. S. de Gitelman OMIM 263800	Variable	↓	N	↓↓	↑	↑	↓	No	Debilidad muscular, tetania, fatiga, condrocalcinosis	AR	16q13	SLC12A3	NCCT. Na ⁺ Cl. Cotransportador
3. Hipomagnesemia con hipocalcemia OMIM 602014	Lactancia	↓↓	↓	N	N	↑	N	No	Tetania, convulsiones	AR	9q22	TRPM6	Canal iónico para Mg digestivo y renal
4. Hipomagnesemia aislada recesiva OMIM 248250	Preescolar	↓	N	N	N	↑	N	No	Tetania, convulsiones	AR	¿?	EGF	Factor de crecimiento epidérmico
5. Hipomagnesemia dominante familiar OMIM 154020	Preescolar	↓	N	N	N	↑	↓	No	Convulsiones, condrocalcinosis	AD	11q23	FXYD2	Subunidad γ de Na ⁺ -K ⁺ ATPasa

AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante; CLDN: claudina; SLC: transportador de solutos; NCCT: cotransportador Na Cl; TRPM6: receptor transitorio del canal potencial de la melastatina 6; EGF: factor de crecimiento epidérmico.

ron los casos de dos hermanas afectas de convulsiones, hipomagnesemia y retraso psicomotor moderado. En contraste con la variante dominante, en ambas la calciuria era normal⁽⁵⁾. El nuevo cuadro se denominó “hipomagnesemia renal aislada autosómica recesiva”. Como hemos indicado más arriba, ese año de 1987, Rodríguez Soriano y cols. intentaron sistematizar el, hasta entonces, confuso mundo de las hipomagnesemias de origen genético. En su revisión, su clasificación incluía tres entidades, la “hipomagnesemia familiar aislada”, la “hipomagnesemia-hipopotasemia familiar” y la “hipomagnesemia familiar-hipercalcemia”⁽⁶⁾.

Como en las otras tubulopatías, habría que esperar la eclosión de los últimos años, para conocer el origen genético de estos cuadros.

El primer cuadro en conocerse su origen genético fue la enfermedad de Gitelman. En 1996, Simón y cols. demostraron que mutaciones con pérdida de función en el gen *SLC12A3* están asociadas con dicho cuadro⁽⁷⁾. Este gen se localiza en el cromosoma 16q13 y está constituido por 26 exones. La proteína NCC (*sodium-chloride cotransporter*) es un cotransportador Cl-Na que consiste en doce dominios de transmembrana con los extremos amino y carboxilo intracelulares. En este cotransportador actúan los diuréticos tiazídicos.

Tres años después, en 1999, se describe la paracelina-1, también conocida como claudina 16, la primera proteína intercelular conocida causante de una tubulopatía⁽⁸⁾. Es necesaria para la reabsorción paracelular de calcio y magnesio en la rama ascendente del asa de Henle. Mutaciones en el gen *PCLN-1* (*CLDN16*) que la codifica, son causantes de la “hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis”. Más recientemente se han descrito casos con hipomagnesemia severa con mutaciones en el gen que codifica la claudina 19. Esta proteína se expresa tanto en los túbulos renales como en los ojos, por lo que estos enfermos también tienen afectación ocular.

En 2002, dos grupos independientes demostraron que la “hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria” es causada por mutaciones en el gen *TRPM6*^(9,10). La proteína TRPM6 es un canal de cationes permeable al calcio y al magnesio que se expresa en la membrana luminal del epitelio intestinal y en los túbulos renales contorneado distal y conector. Las mutaciones inactivadoras del TRPM6 causan la combinación de un impedimento en la absorción intestinal del catión y una excesiva pérdida renal del mismo.

En 2003, en una familia holandesa con “hipomagnesemia renal autosómica dominante con hipocalciuria” se identificó una mutación heterocigota en el gen *FXYD2*, que codifica la subunidad gamma de la Na(+), K(+)-ATPasa⁽¹¹⁾. La mutación G41R altera el transporte intracelular de la pro-

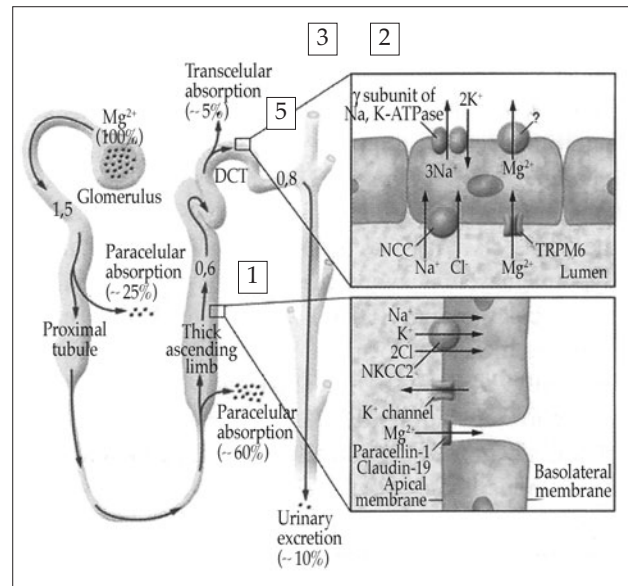


Figura 1. Patogenia de la hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis (1), el síndrome de Gitelman (2), la hipomagnesemia con hipocalcemia (3) y la hipomagnesemia dominante familiar (5). TRPM6: receptor transitorio del canal potencial de la melastatina 6. NCC: cotransportador NaCl.

teína que se acumula en las estructuras perinucleares y no se puede insertar en la membrana celular. No se conoce aún bien la razón por la que se produce la hipomagnesemia. Se supone que la disfunción del transportador debe limitar la entrada de K⁺ al interior de la célula, inhibiendo un hipotético canal selectivo para la entrada de Mg que, de este modo, se perdería por orina (Fig. 1).

La última tubulopatía descrita con pérdida renal de magnesio, la “hipomagnesemia renal aislada autosómica recesiva” (OMIM 248250) ha sido, también, la última en conocerse su etiología. Groenestege y cols., en 2007, identificaron en dos hermanas afectas una mutación homocigota en el exón 22 del gen *EGF* (*epidermal growth factor* o factor de crecimiento epidérmico)⁽¹²⁾. El gen *EGF* consiste en 24 exones que codifican una larga proteína precursora anclada en la membrana tipo I, la cual sufre una ruptura proteolítica, transformándose en pro-EGF que, finalmente, genera una hormona de 53-aminoácidos, el EGF. Ésta pertenece a la familia de factores de crecimiento tipo EGF, que tiene profundos efectos sobre la diferenciación celular y con alta capacidad mitógena.

El EGF se une con gran afinidad al receptor EGFR. El EGF se encuentra en forma muy abundante en el TCD y parece ser secretado tanto hacia el lado apical como basolateral, mientras que el EGFR se encuentra, fundamentalmente, en la membrana basolateral. Groenestege y cols. encontraron que el EGF

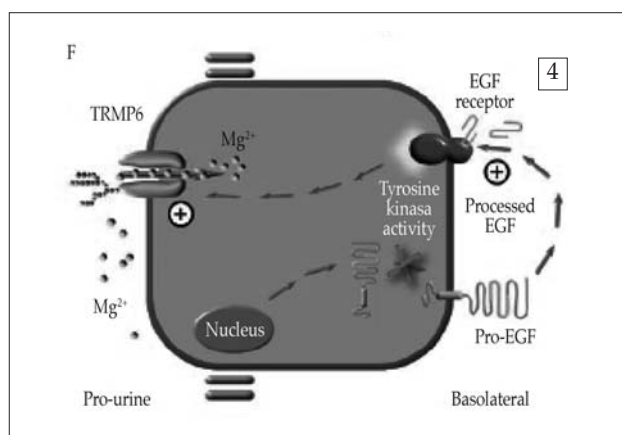


Figura 2. Patogénesis de la hipomagnesemia aislada recesiva (4). EGF: factor de crecimiento epidérmico. TRMP6: receptor transitorio del canal potencial de la melastatina 6.

incrementa en forma marcada la actividad del canal de magnesio TRPM6. Esto llevó a los autores a proponer un modelo fisiológico en el cual se requiere una actividad basal de activación basolateral del EGFR para la actividad del TRPM6 y la entrada apical del magnesio. Este modelo es compatible con la hipomagnesemia observada en los pacientes con cáncer tratados con el anticuerpo anti-EGF, cetuximab. En apoyo de esta noción, los autores mostraron que el cetuximab también antagoniza la estimulación de la actividad del TRPM6 por el EGF en células en cultivo (Fig. 2).

BIBLIOGRAFÍA

- Freeman RM, Pearson E. Hypomagnesemia of unknown etiology. *Am J Med.* 1966; 41: 645-56.
- Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966; 79: 221-35.
- Paunier L, Radde IC, Kooh SW, Conen PE, Fraser D. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. *Pediatrics.* 1968; 41: 385-402.
- Alfrey A, Jenkins D. Magnesium losing nephropathy associated with hypomagnesemic tetany and nephrocalcinosis. *Clin Res.* 1969; 17: 128.
- Geven WB, Monnens LAH, Willems JL, Buijs W, Hamel CJ. Isolated autosomal recessive renal magnesium in two sisters. *Clin Genet.* 1987; 32: 398-402.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Hipomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol.* 1987; 1: 465-72.
- Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996; 12: 24-30.
- Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velázquez H, Al-Sabban E, Praga M, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science.* 1999; 285: 103-6.
- Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet.* 2002; 31: 166-70.
- Walder RY, Landau D, Meyer P, Shalev H, Tsolia M, Borochowitz Z, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet.* 2002; 31: 171-4.
- Meij IC, Koenderink JB, De Jong JC, De Pont JJ, Monnens LA, Van Den Heuvel LP, Knoers NV. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na⁺,K⁺-ATPase gamma-subunit. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 986: 437-43.
- Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J, van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2007; 117: 2260-7.