

Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis

M.J. Martín Aguado, A. Canals Baeza, L. Sanguino López,
C. Gavilán Martín y J. Flores Serrano

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 174-177)

La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis es un síndrome poco frecuente que pertenece a un grupo de tubulopatías de naturaleza heterogénea, cuya característica común es la pérdida urinaria de magnesio.

Se presenta el caso de un niño de 9 años de edad con sintomatología de poliuria, polidipsia y enuresis. Existía nefrocalcinosis ecográfica y radiológica. Se encontró hipomagnesemia, normopotasemia, hipermagnesiuria, hipercalciuria, acidosis tubular distal incompleta, hipocitratemia e insuficiencia renal leve. El tratamiento con sales de magnesio, hidroclorotiacida, citrato potásico y bicarbonato sódico no ha conseguido normalizar ni la magnesiuria ni la calciuria. La función renal y la nefrocalcinosis permanecen estables tras 3 años de control. Se trata de un nuevo caso de este raro síndrome producido por un defecto congénito de la resorción tubular de magnesio, y su evolución clínica y analítica tras 3 años de seguimiento.

Palabras claves:

Hipomagnesemia. Hipercalciuria. Nefrocalcinosis. Tubulopatía.

FAMILIAL HYPERMAGNESEMIA WITH HYPERCALCIURIA AND NEPHROCALCINOSIS

Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis is a rare syndrome belonging to the group of heterogeneous tubular diseases whose common characteristic is renal magnesium wasting. We present a 9-year-old boy with polyuria, polydipsia and enuresis. Radiologic and ultrasonographic examinations showed nephrocalcinosis. Hypomagnesemia, normokaliemia, hypermagnesiuria, hypercalciuria, incomplete distal tubular acidosis, hypocitratemia and mild renal failure were found. Treatment with magnesium salts, hydrochlorothiazide, potassium citrate and sodium bicarbonate did not restore magnesium or calcium levels to normal. Renal function and nephrocalcinosis remain stable after 3-year's treatment. In conclusion, we report a new case of this rare syndrome caused by a congenital defect in magnesium reab-

sorption and discuss the evolution of the illness during 3 years' treatment.

Key words:

Hypomagnesemia. Hypercalciuria. Nephrocalcinosis. Tubular disease.

INTRODUCCIÓN

Son muy pocos los casos descritos en la bibliografía médica de pacientes afectados de síndrome hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis, con importante contribución de la bibliografía española¹⁻⁵. Este síndrome se caracteriza por pérdida renal de magnesio, hipomagnesemia persistente que no se corrige con la administración de éste, hipercalciuria importante, nefrocalcinosis e insuficiencia renal progresiva.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de un varón de 9 años que consultó por dolor abdominal difuso. Se realizó una radiografía simple de abdomen que reveló nefrocalcinosis, por lo que fue remitido al Hospital General Universitario de Alicante. Había nacido de parto a término, normal, de padres no consanguíneos con un peso de 4.300 g. El paciente presentaba poliuria y polidipsia desde los 2 años de edad y enuresis desde la edad de controlar esfínteres, por lo que había recibido tratamiento en los últimos 4 meses con desmopresina por vía intranasal, sin que se hubiese observado mejoría. No existían antecedentes de enfermedad renal en la familia. Los resultados de la exploración física fueron los siguientes: peso, 36 kg (P₇₅); talla, 132 cm (P₅₀); presión arterial, 115/65 mmHg; nistagmo horizontal y exotropía de ojo izquierdo. El resto de exploración normal.

Las pruebas complementarias realizadas en el momento del ingreso se resumen en la tabla 1. Destacaba magnesio sérico de 1,2 mg/dl; ionograma y gasometría normales;

Correspondencia: Dra. M.J. Martín Aguado. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Maestro Alonso, 108. 03010 Alicante. Correo electrónico: a.canals@globalmed.es

Recibido en abril de 2000.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

excreción fraccional de magnesio (EFMg) 0,142 ml/100 ml de filtrado glomerular (FG); calciuria, 15,3 mg/kg cada 24 h. Urocultivo negativo. La ecografía renal y la radiografía simple de abdomen mostraron imágenes compatibles con nefrocalcinosis. El pielograma intravenoso reveló retraso en la eliminación de contraste por ambos riñones con múltiples imágenes cálidas puntiformes bilaterales con sistemas caliciales discretamente dilatados, lo cual sugirió el diagnóstico de riñón esponjoso medular (fig. 1).

Después de un año de tratamiento con 5 mg de clorhidrato de amilorida y 50 mg de clorotiacida al día, dieta pobre en sodio y zumos de cítricos, la hipomagnesemia era más intensa y se mantenía la hipermagnesuria e hipercalciuria. En este momento se decidió suspender el tratamiento durante un mes para profundizar en el estudio (tabla 1).

La gammagrafía de paratiroides fue normal. La prueba de cloruro amónico y la prueba de Seguril realizada un mes después, mostraron que el pH urinario no descendía de 5,5 en el primero y de 6,0 en el segundo. La acidez titulable máxima fue de 7,4 mEq/min/1,73 m² (N: 31 ± 12,2). No pudo determinarse amoniuria por carecer de la técnica.

Al tratamiento inicial se asociaron sales de magnesio (150 mg de Mg⁺⁺/día), citrato potásico 60 mEq/día y bicarbonato sódico 3 g/día y 2 años después se observó disminución de la calciuria y normalización de la citraturia, manteniéndose los otros parámetros similares al ingreso (tabla 1). Nefrocalcinosis ecográficamente estable.

Los padres y una hermana de 15 años del paciente presentaban creatinina y magnesio en sangre y ecografía renal normales. El padre y la hermana tenían magnesuria de 85 y 65 mg/24 h respectivamente, y una calciuria de 9,7 y 8,5 mg/kg/día, respectivamente.

DISCUSIÓN

La nefrocalcinosis es un síndrome de variada etiología caracterizado por depósito intrarrenal de calcio. Las causas más frecuentes en series de adultos, son hiperparatiroidismo primario y riñón en esponja, mientras que en niños predominan las metabolopatías⁶. Acidosis tubular distal e hiperoxaluria explican el 50% de las nefrocalcinosis radiológicas y/o ecográficas, a las que hay que añadir algunas tubulopatías familiares con hipercalciuria, síndrome de Bartter de comienzo neonatal, enfermedad de Dent y algunos síndromes con pérdida urinaria de magnesio⁷.

El transporte renal de magnesio representa un complejo sistema de filtración-resorción, que difiere en los distintos segmentos de la nefrona⁸. El 80% del magnesio plasmático total se filtra en el glomérulo; el 5-15% se reabsorbe en túbulo proximal por mecanismo transcelular; el asa ascendente de Henle reabsorbe el 70-80% por me-

TABLA 1. Evolución del paciente desde el punto de vista analítico y función renal

	Primer ingreso	+ 1 año	+ 3 años	Valores normales
Sangre				
Magnesio (mg/dl)	1,2	1,0	1,2	1,7-2,5
Calcio (mg/dl)	10,2	9,8	10,3	8,6-10,4
Fósforo (mg/dl)	4,5	4,4	4,7	2,7-4,5
Fosfatasa alcalina	427	387	456	91-258
Creatinina (mg/dl)	0,9	1,0	1,0	0,5-1,1
Ácido úrico (mg/dl)	8	9,3	10,1	2,4-7
Parathormona	100	260	128	10-65
1,25-OH-vitamina D (pg/ml)		92		16,4-42,4
Renina		2,35	4,4	0,15-2,33
Aldosterona (pg/ml)		108	614	10-160
Orina				
Diuresis (ml/24 h)	3.200	3.250	4.600	
Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	80,5	79,2	79,5	80-120
Resorción tubular de fosfatos (%)	77	74	82,4	75-95
Calciuria (mg/kg/24 h)	15,3	10,1	8,3	< 5
Calcio/creatinina	0,56	0,65	0,36	< 0,2
Magnesiuria (mg/24 h)	144	107	178	16-21
Excreción fraccional magnesio (ml/100 ml FG)	0,142	0,116	0,115	< 0,10
Citraturia (mg/24 h)	34	75	166	140-940
pH mínimo espontáneo	6,5	6,5	6	4,5-6,8
Osmolalidad urinaria máxima (mosm/l)	620	300	286	> 800



Figura 1. Urografía intravenosa. Múltiples imágenes cálidas, bilaterales, alrededor de grupos caliciales discretamente dilatados.

canismo paracelular pasivo y el 10-15% en el túbulo contorneado distal, mediante mecanismo activo de naturaleza transcelular⁹.

En 1987, Rodríguez Soriano et al¹⁰ diferencian tres tipos de trastornos congénitos de la resorción de magnesio. La hipomagnesemia aislada, de herencia autosómica dominante, la hipomagnesemia con hipopotasemia sin nefro-

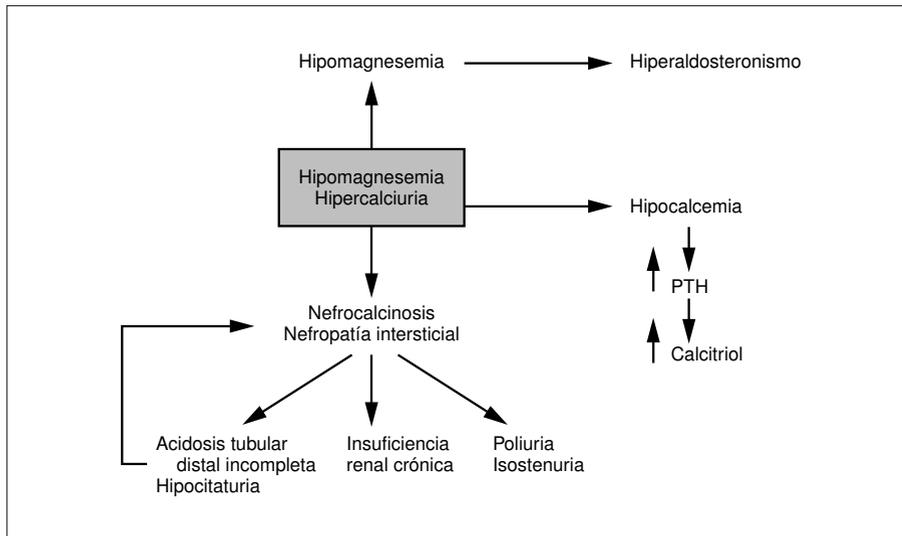


Figura 2. Hipótesis de la fisiopatología de la nefrocalcinosis en el síndrome de pérdida de magnesio con hipercalciuria. PTH: parathormona.

calcinosis, de herencia autosómica recesiva, y la forma hipercalciúrica con nefrocalcinosis, también autosómica recesiva, que presenta este paciente.

Hasta 1987, los casos descritos en niños y adolescentes son escasos. A la primera descripción de Michelis en 1972 en dos hermanas¹¹, se suman cuatro casos de la bibliografía internacional^{12,13} y 3 casos más en nuestro país^{1,2}. A partir de ese año, las publicaciones son más numerosas, en lengua española³⁻⁵, inglesa^{10,14,15} y francesa¹⁶. En total conforman 35 pacientes menores de 17 años, con predominio del sexo femenino.

Recientemente, Praga, en un interesante artículo¹⁷, afirma que la resorción del magnesio en la porción gruesa del asa de Henle se hace por vía paracelular. Este intercambio está regulado por las *tight junction*, estructuras intercelulares conocidas como zónula *occludens*, constituidas por proteínas. La primera identificada fue la ocludina (1993) y posteriormente la claudina (1999) de la que se conocen 12 variantes. Pero no se conocía ninguna enfermedad por disfunción de las *tight junctions*.

Un estudio colaborativo internacional del que forman parte investigadores españoles, ha descubierto las bases moleculares del síndrome hipomagnesemia-hipercaliuria-nefrocalcinosis¹⁸. Mediante análisis de polimorfismos genéticos se ha establecido el ligamiento de la enfermedad con un segmento del cromosoma 3q. Uno de los genes localizados se ha llamado paracelina-1 (*PCLN-1*) y codifica una proteína con estructura similar a la familia de las claudinas. El *PCLN-1* se expresa inicialmente en el riñón, en concreto en la porción gruesa del asa de Henle y túbulo contorneado distal, y específicamente localizada en los espacios intercelulares. Las mutaciones de este gen (10 diferentes) producen una proteína anómala con dificultad para la resorción adecuada del magnesio y del calcio, aunque debido a que este catión también está regulado por transporte transcelular (regulado por la parat-

hormona [PTH]), sus valores sanguíneos permanecen normales.

Es difícil detectar una hipomagnesemia porque no entra en las peticiones habituales del pediatra. En este caso, el estudio por nefrocalcinosis incluyó este dato, pero no se valoró de forma adecuada porque el diagnóstico inicial de riñón esponjoso medular parecía explicar las alteraciones bioquímicas.

Después de un año, la hipomagnesemia más intensa y la hipermagnesiuria, orientaron el diagnóstico hacia una tubulopatía perdedora de magnesio.

Los resultados clínicos y analíticos de este caso están ampliamente descritos: poliuria y polidipsia precoz^{1,2,10,15}, nistagmo^{1-3,10}, hipomagnesemia, aumento de la excreción de magnesio en la orina e hipercalciuria^{1-5,10,14-16}. La elevación de la PTH de nuestro paciente, ya referida por otros autores¹⁴⁻¹⁶, es consecuencia de un mecanismo para aumentar la resorción transcelular de calcio mediada por esta hormona¹⁷. Los déficit moderados de magnesio también estimulan la secreción de PTH¹⁰.

Acidosis tubular incompleta, hiperuricemia, hipocitaturia e isostenuria son secundarias a la nefrocalcinosis con afectación tubular intersticial crónica^{4,5,11,13}. El hiperaldosteronismo, acompañando a cuadros de hipomagnesemia con pérdida renal de magnesio se observa en los síndromes de Bartter y Gitelman, pero la alcalosis metabólica y la hipopotasemia que los caracterizan no se encuentran en este paciente.

Los valores de aldosterona no suelen mencionarse, y cuando se miden son normales. En este paciente la aldosterona se encontraba elevada, aunque el tratamiento durante tres años con tiacidas puede haber influido en este resultado⁹.

De acuerdo con otras publicaciones^{10,15}, en nuestro caso los aportes orales de magnesio y las tiacidas no han conseguido normalizar la magnesemia ni la hipercalciuria.

ria. La poliuria en el caso que se presenta ha sido cada vez más intensa; sin embargo, otros investigadores han encontrado una disminución importante con tratamiento con hidroclorotiacida¹⁶.

Se ha descrito prevalencia elevada de hipercalciuria, y una sospechosa asociación con el riñón en esponja entre las familias estudiadas¹⁵. Este paciente tenía imágenes compatibles con este diagnóstico, aunque podrían ser secundarias al depósito de calcio en túbulos colectores.

La compleja fisiopatología de los acontecimientos que terminan en una nefrocalcinosis se esquematizan en la figura 2.

Al no poder actuar en el momento actual sobre el trastorno primario, el tratamiento de las alteraciones bioquímicas intenta detener la progresión de la nefrocalcinosis, con resultados desiguales. Aunque la mayoría llegan en pocos años a insuficiencia renal terminal, en algunos casos la progresión es más lenta¹⁵. En los pacientes trasplantados se observa una magnesemia y calciuria normales¹⁵, aunque hay un caso inicialmente descrito por Zelikovic, que asociaba hipopotasemia, y en el que después del trasplante recidivó la pérdida renal de magnesio¹⁹.

A la luz de los nuevos conocimientos puede deducirse que las diez mutaciones diferentes del gen *PCLN-1* ya demostradas, podrían producir grados variables de hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis, que justificarían esta desigual evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castrillo JM, Rapado A, Traba ML, Esbrit P, Hernando L. Nefrocalcinosis con hipomagnesemia. *Nefrología* 1983; 3: 159-165.
2. Azcon P, Pedrero J, Rodríguez Leal A, Campos A, Ortega L. Nefrocalcinosis familiar. *An Esp Pediatr* 1983; 18: 343.
3. Heras M, Izaguirre C, Garin A, Loris C. Hipomagnesemia-hipercalciuria con nefrocalcinosis y alteraciones oculares. *Nefrología* 1987; 7 (Supl 4): 26.
4. Ortiz A, Méndez A, Parra EG, Rodeles M, Ortiz Arduan A. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria. *Nefrología* 1992; 12: 50-55.
5. Sanahúja MJ, Simón J, Lurbe A, Pérez A. El síndrome de hipomagnesemia hipercalciuria y su inevitable progresión a la insuficiencia renal. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 321-335.
6. Monserrat JL, Rapado A, Castrillo JM, Díaz Curiel M, Traba ML. La nefrocalcinosis como síndrome clínico (análisis de 77 casos). *Med Clin Barc* 1979; 73: 305-311.
7. Gagnadoux MF. Néphrocalcinose. *Encycl Med Quir (Paris-France)*. *Pédiatrie* 1995; 4-084-c-60,2.
8. Quame EA, Driks JH. Magnesium metabolism. En: Maxwell MH, Kleewen CR, Naims RE, eds. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 4ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1987; 297-316.
9. Quame GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997; 52: 1180-1195.
10. Rodríguez Soriano J, Vallo A, García M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 465-472.
11. Michelis MF, Drash AL, Linarelli LG, De Rubertis FR, Davis B. Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal renal tubular acidosis. *Metabolism* 1972; 21: 905-920.
12. Manz F, Schärer K, Janka P, Lombeck J. Renal magnesium wasting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria and nephrocalcinosis in siblings. *Eur J Pediatr* 1978; 128: 67-79.
13. Meier W, Blumberg A, Imahorn W, De Luca F, Wildberger H, Oetliker O. Idiopathic hypercalciuria with bilateral macula colobomata: a new variant of oculo-renal syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1979; 34: 257-269.
14. Nicholson James C, Jones Colin M, Powel Harley R, Walker Rowan G, McCredi David A. Familial hypomagnesaemia-hypercalciuria leading to end stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 74-76.
15. Praga M, Vara J, González E, Andrés A, Alamo C, Araque A. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995; 47: 1419-1425.
16. Mourani C, Khallouf E, Akkari V, Akatcharian C, Cochat P. Hypomagnésémie, hypercalciurie et néphrocalcinose de révélation précoce: deux observations familiales. *Arch Pediatr* 1999; 6: 748-751.
17. Praga M. Hipomagnesemia hipercalciuria y nefrocalcinosis: una tubulopatía debida a un trastorno específico en el transporte paracelular. *Nefrología* 1999; 19: 492-494.
18. Simon DB, Yin Lu, Choate KA, Velázquez H, Al-Sabban Essam, Praga M et al. Paracellin-1 a renal tight junction protein required for paracellular Mg 2 + resorption. *Science* 1999; 285: 103-106.
19. Chesney R, Friedman A, Zelikovic I, Dabbagh S. Renal failure in renal magnesium wasting: recurrence of disease in a renal transplant. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 77.