

Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis y asociación con alteraciones oculares

C. Loris Pablo^a, C. Martín de Vicente^a, S. Abio Albero^a, M. Justa Roldán^a y C. Ferrer Novella^b

^aUnidad de Nefrología Pediátrica. ^bServicio de Oftalmología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Antecedentes

La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis es una enfermedad rara que sin tratamiento específico suele conducir a insuficiencia renal terminal y que en grado variable presenta alteraciones oculares. La enfermedad se debe a un defecto en la reabsorción de magnesio y calcio en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle debido a una mutación del gen *PCLNI*, que codifica una proteína, la paracelina-1, que interviene en la reabsorción de ambos cationes.

Objetivo

Revisar la evolución clínica de nuestros pacientes y la incidencia de anomalías oculares en nuestros casos y en los casos descritos procedentes de España, comparándola con grupos de otros países.

Método

Estudio retrospectivo de un grupo de pacientes con esta enfermedad diagnosticados en un hospital.

Resultados

Se presentan 6 niñas y 3 niños con síntomas de poliuria, polidipsia y en menor frecuencia infección del tracto urinario y litiasis. Todos tenían hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis. Cinco presentaban insuficiencia renal al ser diagnosticados y cuatro fueron trasplantados sin presentar recidiva de su enfermedad. Ocho presentaban anomalías oculares diversas. El 81 % de los pacientes españoles presentaron anomalías oculares frente al 24 % de otros países.

No existe evidencia de tratamiento eficaz.

Conclusiones

Casi la mitad de los casos presentaron insuficiencia renal crónica en el momento del diagnóstico y la mayoría de los pacientes alcanzan la insuficiencia renal terminal en la segunda o tercera década de la vida. Sólo los casos de diagnóstico en edades tempranas tenían un filtrado glomeru-

lar normal. La asociación extrarrenal más frecuente en pacientes españoles (81 %) corresponde a alteraciones oculares. El tratamiento efectivo es el trasplante renal, que corrige completamente el trastorno tubular.

Palabras clave:

Hipomagnesemia. Hipercalciuria. Nefrocalcinosis. Insuficiencia renal crónica. Coloboma macular.

FAMILIAL HYPOMAGNESEMIA WITH HYPERCALCIURIA AND NEPHROCALCINOSIS. ASSOCIATION WITH OCULAR ABNORMALITIES

Background

Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis is an unusual disease that usually leads to end-stage renal failure. There is no specific treatment and, to a variable degree, patients with this disease present ocular abnormalities. The illness is due to a defect in the reabsorption of magnesium and calcium at the thick ascending limb of Henle because of a mutation of the *PCLN-1* gene, which encodes a protein, paracellin-1, which intervenes in the reabsorption of both cations.

Objective

To review outcome and the incidence of ocular abnormalities in our patients and in cases described in Spain and to compare the incidence found with that in groups from other countries.

Method

Retrospective study of a group of patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis diagnosed at a hospital.

Results

There were six girls and three boys with clinical symptoms of polyuria, polydipsia, and less frequently, urinary

Correspondencia: Dr. C. Loris Pablo.

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Avda. Isabel La Católica, 1. 50006 Zaragoza. España. Correo electrónico: cloris@salud.aragob.es

Recibido en enero de 2004.

Aceptado para su publicación en julio de 2004.

tract infections and lithiasis. All had hypomagnesemia, hypercalciuria and nephrocalcinosis. Five of the patients had renal failure at diagnosis and four underwent transplantation without recurrence. Eight patients had diverse ocular abnormalities. Eighty-one percent of Spanish patients had ocular abnormalities compared with 24% of those from other countries.

There was no evidence of successful medical treatment.

Conclusions

Almost half of the patients presented chronic renal failure at diagnosis and most of the patients reached end-stage renal failure in the second or third decade of life. Normal glomerular filtration rate was found only in patients diagnosed at an early age. The most frequent extra-renal association in Spanish patients (81%) corresponded to ocular abnormalities. Effective treatment consists of kidney transplantation that completely corrects the tubular disorder.

Key words:

Hypomagnesemia. Hypercalciuria. Nephrocalcinosis. Chronic renal failure. Macular coloboma.

INTRODUCCIÓN

La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HHN, OMIM 248250) es una tubulopatía caracterizada por la existencia de hipomagnesemia, hipermagnesiuria, hipercalciuria y nefrocalcinosis, con una herencia autosómica recesiva.

Así como la prevalencia de otras hipomagnesemias secundarias como los síndromes de Bartter o de Gitelman es de 1:50.000, sin embargo no se conoce la incidencia o prevalencia de esta enfermedad^{1,2}.

Fue descrita por primera vez en 1972 y desde entonces se han comunicado más de 100 casos, aunque puede haber más de los descritos³.

El trastorno está producido por una mutación en el gen *PCLN1* (también denominado *CLDN1*) localizado en el cromosoma 3q27-29, que codifica una proteína, la paracelina-1 (equivalente a claudina-16), que interviene en el transporte paracelular del calcio y magnesio a través de las *tights junction*, o zonas de unión intercelulares de la membrana apical en el segmento grueso de la rama ascendente de Henle^{4,5}. Un hallazgo, variable en frecuencia según los diferentes trabajos, es la afectación ocular, con miopía magna, alteraciones de la retina, nistagmo y estrabismo. El curso clínico muestra una tendencia casi constante hacia la insuficiencia renal terminal entre la segunda y tercera década de la vida. El objetivo de este estudio retrospectivo ha sido analizar los aspectos clínicos de esta enfermedad, la evolución de la función renal y la frecuencia de alteraciones oculares.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los criterios usados para el diagnóstico de esta enfermedad han sido^{1,6,7}: hipomagnesemia, hipermagnesiuria

inadecuadamente elevada para el nivel de magnesio sanguíneo, hipercalciuria, nefrocalcinosis y ausencia de otros trastornos hidroelectrolíticos como hipopotasemia o alcalosis metabólica.

Se recogieron datos clínicos, edad, sexo, alteraciones oculares, tratamiento y evolución de la función renal desde el diagnóstico hasta diciembre de 2003.

La evolución de la talla ha sido referida en forma de desviación estándar de la media (SDS).

Se ha definido hipomagnesemia cuando el magnesio se ha mantenido constante por debajo de 1,6 mg/dl según datos de nuestro laboratorio.

Se ha estimado como hipercalciuria las cifras superiores a 5 mg/kg/día e hipermagnesiuria valores superiores a $2,10 \pm 1,1$ mg/kg/día^{8,9}. Los valores normales de ácido úrico recogidos de nuestro laboratorio fueron $3,05 \pm 1,26$ mg/dl para los niños y $3,01 \pm 0,92$ mg/dl para las niñas. La excreción fraccional normal de ácido úrico se ha considerado entre $14,41 \pm 8,35\%$ y $13,98 \pm 7,83\%$, respectivamente, para ambos sexos¹⁰.

El filtrado glomerular estimado se ha calculado por la fórmula de Schwartz usando distintos coeficientes según edad y sexo¹¹.

La exploración oftalmológica ha consistido en el estudio de agudeza visual, medios anteriores y posteriores por el servicio de oftalmología de nuestro hospital.

Cuatro pacientes han recibido tratamiento con tiazidas, sola o asociada a sales de magnesio y derivados de vitamina D. Un paciente no ha llevado ningún tipo de tratamiento y en otros cuatro se está utilizando citrato potásico como única medicación.

Se ha revisado la literatura médica y se han extraído datos correspondientes a la asociación de anomalías oculares separando los casos correspondientes a los pacientes españoles de los procedentes de otros países^{3,6,7,12-35}.

RESULTADOS

Los 9 pacientes objeto de esta revisión corresponden a dos familias con 2 casos cada una y 5 casos esporádicos. La edad media de aparición de los síntomas fue de 5,1 años, con un rango entre 1 y 17 años. Hay un predominio del sexo femenino con 6 pacientes y sólo tres del sexo masculino. El motivo de consulta más llamativo ha sido la poliuria en 4 niños; sin embargo, todos los casos han desarrollado este síntoma a lo largo de la evolución (tabla 1). Los datos bioquímicos más característicos en todos los pacientes han sido la hipomagnesemia con magnesiuria inadecuada para el valor del magnesio sérico y la hipercalciuria. Cuatro pacientes han presentado hiperuricemia, aunque conservaban la capacidad de excretar ácido úrico (tabla 2).

Los 9 casos presentan diverso grado de nefrocalcinosis en los estudios radiológicos o ecográficos (fig. 1). En 2 casos además existían imágenes de litiasis. En 8 casos (89%) se han observado diversas alteraciones oculares

TABLA 1. Aspectos clínicos, tiempo de seguimiento, tratamiento y situación actual de los pacientes

Caso	Sexo	Síntomas	Edad al diagnóstico	Tratamiento	Edad IRT o trasplante renal	Años seguimiento	Situación actual	Estudio familiar: Calciuria ↑
1	Mujer	Poliuria, litiasis, ITU, tetania	6 años	Hidroclorotiazida, sales de magnesio, vitamina D	18 años (hemodiálisis)	29	Trasplante renal	Hermana
2*	Mujer	Poliuria, tetania, ITU	3 meses	Id. Citrato potásico	27 años (hemodiálisis)	31	Trasplante renal	Padre
3*	Mujer	Poliuria	2 años y 7 meses	Id. Citrato potásico	–	23	IRC	Padre
4	Mujer	Estudio IRC, nefrocalcinosis	17 años	Ninguno	27 años (hemodiálisis)	21	Trasplante renal	Hermano
5	Mujer	ITU, poliuria, litiasis	6 años	Hidroclorotiazida, magnesio, vitamina D	15 años (trasplante)	10	Trasplante renal	Hermano
6	Varón	Coloboma	3 años y 8 meses	Citrato potásico		2	Estable	Normales
7**	Varón	Poliuria	1 año y 8 meses	Citrato potásico		2,5	Estable	Normal
8**	Mujer	Estudio familiar	3 años y 4 meses	Citrato potásico		2,5	Estable	Normal
9	Varón	ITU, poliuria	1 año y 3 meses	Citrato potásico		2	Estable	–

*,**Hermanos.

ITU: infección del tracto urinario, IRC: insuficiencia renal crónica.

TABLA 2. Datos bioquímicos al diagnóstico

Caso	Magnesio en suero (mg/dl)	Calcio en suero (mg/dl)	Ácido úrico en suero (mg/dl)	Aclaramiento de creatinina (ml/m/1,73 m ²)	Magnesiuria (mg/kg/día)	Calciuria (mg/kg/día)	EF ácido úrico (ml/100 ml/FG)
1	1,1	8,7	10	60	2,7	12	19
2	1,1	8,5	9	56	6,1	14	–
3	1,2	9,77	5,29	80	4,5	16	8,5
4	0,85	9,5	5,6	65	5	9	10,6
5	1,4	8,3	11,8	50	6,3	9	10,7
6	1,5	10,5	6,6	82	4,2	8,5	11,2
7	1,5	10,4	6	83	3,4	7	9,2
8	1,4	9,9	6	85	5,25	8,8	8
9	1,2	9,2	3,4	93	6,2	12	16

EF: excreción fraccional; FG: filtrado glomerular.

TABLA 3. Anomalías oculares halladas

Caso	Miopía	Nistagmo	Estrabismo	Coloboma
1	+	+	+	+
2	+	+	+	+
3	+	–	–	–
4	+	+	+	+
5	+	–	–	–
6	+	+	+	+
7	–	+	–	–
8	–	–	–	–
9	–	+	–	–

(tabla 3). Seis pacientes presentaban miopía magna de más de 12 dioptrías, seis tienen nistagmo, en cuatro hay estrabismo y en cuatro coloboma macular (fig. 2). En un paciente se ha apreciado una hipoacusia bilateral leve. La biopsia renal practicada en 3 casos revela una imagen de nefropatía tubulointersticial crónica y depósitos de calcio. En el momento del diagnóstico 4 pacientes presentaban el filtrado glomerular estimado por debajo de 80 ml/m/1,73 m². Los primeros 5 casos (tabla 1) se han seguido entre 10 y 31 años. Cuatro de ellos han sido trasplantados. Ninguno de ellos ha tenido recidiva de su enfermedad. Uno de ellos está en fase previa a inclusión en programa de diálisis a los 24 años. Los últimos 4 casos diagnosticados recientemente, con un período de se-



Figura 1. Imagen de nefrocalcinosis en ecografía renal.

guimiento entre 2 y 2,5 años, no presentan alteraciones en el filtrado glomerular, ni en su situación clínica. Dos pacientes (4 y 5) tenían una talla inferior a -2 SDS al ser diagnosticados y la mantuvieron hasta finalizar el crecimiento. La talla media final de los primeros 5 casos fue $-1,53 \pm 1,09$ SDS. La talla de los últimos 4 pacientes diagnosticados es normal (tabla 4). En el estudio familiar se ha detectado hipercalciuria en una hermana del caso 1, el padre de las hermanas correspondientes a los casos 2 y 3, y un hermano de cada uno de los casos 4 y 5. En el caso 9 no se pudo realizar estudio familiar.

Con respecto al tratamiento (tabla 1), el cuarto paciente no llevó ninguno, salvo el sintomático de insuficiencia renal crónica, iniciando hemodiálisis a los 27 años. Los otros 4 casos recibieron tiazidas comprobándose el descenso de magnesio sérico junto a crisis de tetania en dos de ellos. Al añadir sales de magnesio y metabolitos de la vitamina D no han presentado crisis de tetania y ha mejorado la calciuria. Los últimos 4 casos fueron tratados exclusivamente con citrato potásico sin que hayan presentado complicaciones hasta el momento actual. En 6 casos hubo problemas con el cumplimiento terapéutico, sobre todo con las sales de magnesio, debido a los trastornos digestivos frecuentes.

DISCUSIÓN

Las características clínicas de nuestros pacientes son similares a las descritas previamente^{6,7,27,28,32,33}. La edad

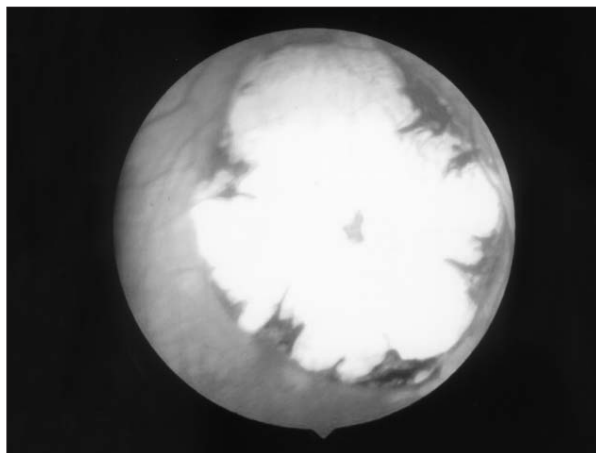


Figura 2. Imagen de coloboma macular.

TABLA 4. Tallas al diagnóstico y en último control

Caso	Diagnóstico			Último control		
	Edad (años)	Talla	Z SDS	Edad (años)	Talla	Z SDS
1	9,5	127	-1,05	> 18	151	-1,87
2	1	72	-1,39	> 18	153	-1,53
3	2,6	95	1,29	14	163,5	0,35
4	17,7	148	-2,37	> 18	148	-2,37
5	5	96	-2,45	18	149	-2,21
6	3,9	102	-0,28	4,9	111	0,6
7	1,8	84,7	0,6	3,7	103	0,84
8	3,4	95,2	-0,21	5,3	109,5	0,09
9	1,2	76,3	-1	2,3	85	-1,03

SDS: desviación estándar de la media.

media de diagnóstico es muy amplia (entre 3,5 años⁵ y 15,2 años⁶); no obstante, cerca del 85% de los pacientes han sido diagnosticado antes de los 16 años. Las publicaciones más recientes refieren unas edades de diagnóstico más bajas³²⁻³³.

La poliuria, la polidipsia y la infección urinaria son los hechos clínicos más frecuentes que presentan inicialmente nuestros pacientes. En menor proporción aparece tetania y, aunque en algún grupo de pacientes este síntoma haya representado una frecuencia del 71%, en la mayoría de los pacientes el porcentaje de tetania inicial es bajo^{6-7,33}.

Un hallazgo significativo en nuestros pacientes han sido las alteraciones oculares (89%). Su frecuencia es muy variable en las publicaciones, alternando entre el 0 y 63%^{6,7,33}. Esta diferente incidencia de trastornos oculares se observa si se comparan los pacientes de origen español^{16,17,19,20,22,23,29,30,34}, en los que 30 de 37 (81%) presentaban anomalías frente a pacientes de otros países, con un promedio del 24%^{3-4,7,12-15,18,21,24-26,28,31-33}.

Los datos bioquímicos constantes en todos los pacientes han sido: hipomagnesemia, hipercalciuria e hiper-

magnesiuria. En sujetos con función renal normal, en situación de carencia de magnesio, la eliminación de magnesio se reduce a niveles muy bajos, mientras que en esta enfermedad es habitual encontrar niveles superiores a los valores normales a pesar de la hipomagnesemia¹. Basándose en estudios mediante aclaramientos fraccionales se ha podido localizar la pérdida de magnesio y calcio en el segmento grueso ascendente de la rama de Henle¹⁹.

La nefrocalcinosis es constante en todos los pacientes, incluso en los diagnósticos precoces. La litiasis es menos frecuente. Estaría producida por la hipercalciuria constante. En este hecho estaría involucrado la baja excreción de citrato, inducida por la acidosis y la depleción intracelular de magnesio¹³. La asociación de algunos casos con riñón en esponja también podría favorecer la nefrocalcinosis⁶.

Se han realizado pocos estudios anatomopatológicos de forma rutinaria. Prácticamente en todos los casos en que se realizó biopsia se catalogaron como lesiones de nefritis intersticial crónica con depósitos de calcio^{12,13,15,17,20,27,31,32}.

La talla media final alcanzada en otros estudios fue de -1,7 SDS, similar a la que presentaron nuestros pacientes. El retraso de crecimiento en esta enfermedad podría ser debido a la propia tubulopatía y al efecto de la insuficiencia renal crónica^{28,31,36}. Cuatro de nuestros pacientes (45 %) han presentado insuficiencia renal en el momento del diagnóstico y uno más lo ha hecho a lo largo de la evolución. Los últimos 4 pacientes diagnosticados mantienen un filtrado glomerular estable, pero su período evolutivo es demasiado corto. En la mayoría de las publicaciones se constata insuficiencia renal al diagnóstico entre el 22 y el 70%^{6,7,27,32}. La entrada en diálisis o trasplante renal se produce entre la segunda o tercera década de la vida. El 45 % de nuestros casos han alcanzado dicha situación entre los 12-23 años a partir del diagnóstico. Esta cifra también oscila entre el 75 % a los 7-10 años de diagnóstico⁶, el 45 % a los 5-19 años⁷, el 36 % a los 5-37 años²⁷ y el 20 % a los 9 años³². Estas diferencias se podrían explicar en función de diversos factores, genéticos, tipo de mutaciones o cuidados de los pacientes.

El deterioro de la función renal y su progresión tendría relación con la nefrocalcinosis progresiva. Sin embargo, en otras tubulopatías hereditarias con nefrocalcinosis grave como la acidosis tubular renal distal o el síndrome de Bartter neonatal, no se produce esta evolución tan inexorable. Existe una delección con pérdida de función del gen *CLDN16* en bueyes negros japoneses que presentan desde el nacimiento una nefritis tubulointersticial con insuficiencia renal precoz y que en contraposición con la HHN no muestran los hechos típicos, como la hipomagnesemia y la hipocalcemia, lo cual se ha atribuido a la propia insuficiencia renal. Podría especularse que el fenotipo resultante de una gran delección en el gen *CLDN16*, que tendría como consecuencia una mayor afectación y

un inicio más precoz en la insuficiencia renal, mientras que mutaciones puntuales afectarían primariamente a la reabsorción del calcio y magnesio con progresión a insuficiencia renal como un evento secundario^{37,38}. Otra opción sería que además de tener un papel importante en la regulación de la reabsorción del calcio y magnesio, la paracelina-1 fuese una proteína estructural de la unión intercelular y que su modificación implicase un factor importante en el desarrollo evolutivo hacia la insuficiencia renal¹.

Asimismo el gen se encuentra expresado en el epitelio de córnea y de retina, existiendo una barrera paracelular permeable en donde la paracelina-1 tendría el mismo papel que en el epitelio renal. No se conoce qué relación pudiera tener lugar con los típicos hallazgos oculares en esta enfermedad en la especie humana³⁹. La HHN tiene una herencia autosómica recesiva. Mediante análisis de polimorfismos genéticos se ha demostrado el ligamiento de la enfermedad con un segmento del cromosoma 3q. En estudios posteriores se localiza el gen denominado paracelina-1 (*PCLN1*) que codifica una proteína, la paracelina-1^{4-5,27}. Este gen, compuesto por cinco exones, reside en el cromosoma 3q27-29. Está fuertemente expresado en segmentos medulares y corticales de rama gruesa ascendente del asa de Henle, tanto en humanos como en roedores, y fundamentalmente en las zonas de unión intercelular^{4,40}. La paracelina-1 forma parte de la familia de las claudinas, y conjuntamente con la ocludina y otras proteínas son constituyentes de la estructura de las zonas de unión intercelular. La paracelina-1 está compuesta por 305 aminoácidos y cuatro dominios transmembrana y terminales intracelulares N-C terminal.

La mayoría de las mutaciones encontradas son simples mutaciones del tipo *missense*, que afectan a dominios transmembranosos y asas extracelulares sobre todo a la primera^{4,27,28,35}.

En determinadas zonas geográficas el 67 % de las mutaciones son del tipo citado y tienen como resultado una afectación en la primera asa extracelular produciendo un truncamiento de la proteína antes del primer dominio transmembranoso. Cerca del 50 % de estos pacientes tenían una sustitución de leucina 151 por fenilalanina, triptófano o prolina. Este tipo de mutación se ha encontrado fundamentalmente en Alemania y ciertos países del Este de Europa. Sin embargo, no se ha hallado en Francia, Argelia, Túnez, Turquía o España²⁷. No se ha observado correlación fenotipo genotipo, aunque sí una cierta concordancia familiar en el fenotipo respecto a la evolución a la insuficiencia renal. En portadores heterocigotos hay una mayor incidencia de hipercalciuria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis en familiares de primer grado^{6,7,27}.

No existe ningún tratamiento específico de esta enfermedad. Las tiazidas solas o asociadas a derivados de vitamina D, sales de magnesio o citrato no tienen un claro efecto beneficioso sobre la evolución y progresión del

daño renal. Generalmente se produce una disminución de la calciuria en situaciones de filtrado glomerular conservado, pero cuando la insuficiencia renal progresa la respuesta puede ser peor. Por otra parte, al menos en nuestra experiencia se produce un incremento de la magnesuria e hipomagnesemia por lo que deben administrarse más sales de magnesio, lo que complica la observancia terapéutica. Es opinión general que ni las tiazidas ni las sales de magnesio mejoran el pronóstico ni la progresión del daño renal^{6,27,31} y, por otro lado, algún paciente aislado sin tratamiento ha sido diagnosticado a los 41 años con una discreta insuficiencia renal³⁴.

Se recomienda el uso de citrato potásico, basado en la eficacia demostrada en la reducción significativa de litiasis cálcica recidivante e hipocitraturia, con la esperanza de que retrase o disminuya la nefrocalcinosis⁴¹. También se ha sugerido el uso de indometacina, pero no existe experiencia suficiente para aconsejarla⁴². Dado que un porcentaje alto de estos pacientes pueden tener hiperparatiroidismo hay que administrar vitamina D o sus metabolitos, con objeto de normalizar esta situación y conseguir una mejor reabsorción de calcio tubular. Deben tratarse los episodios de infección del tracto urinario.

En general se aconseja el tratamiento de pacientes con litiasis cálcica: ingesta abundante de líquidos (2.000 ml/m² por día), restricción de sodio, evitar el exceso de proteínas y una ingesta normal de calcio. No se debe hacer una restricción de calcio por los riesgos de alteraciones óseas y la posibilidad de incrementar paradójicamente la litiasis³². Dado que es una enfermedad que afecta fundamentalmente al riñón, el tratamiento sustitutivo mediante trasplante debería suponer la desaparición de la sintomatología renal. No ha habido recaídas en ninguno de los pacientes que han sido trasplantados.

BIBLIOGRAFÍA

- Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:249-60.
- Schimatscheck HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16000 individuals. *Magnes Res* 2001;14:283-91.
- Michelis MF, Drsah AL, Linarelli LG, De Rubertis FR, Davis BB. Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal renal tubular acidosis. *Metabolism* 1972;21:905-20.
- 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.
- Weber S, Hoffmann K, Jeck N, Saar K, Böswald M, Kuwertz-Bröking E, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis maps to chromosome 3q27 and is associated with mutations in the PCLN-1 gene. *E J Hum Genet* 2000;8:212-422.
- Praga M, Vara J, González-Parra E, Andrés A, Álamo C, Araque A, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995;47:1419-25.
- Benigno V, Canonica CS, Bettinelli A, Von Vigier RO, Truttmann AC, et al. Hypomagnesemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: A report of nine cases and a review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;15:605-10.
- Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo y multicéntrico. *Nefrología* 1988;VIII:224-30.
- Hernandez R, Núñez F, Martínez C, Fons J, Peris A, Brines J. Excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico en niños normales. *An Esp Pediatr* 1988;29:99-104.
- Vázquez M, Sánchez Bayle M, Écija JL, Montalvo N, Sánchez Medina F, Otero J. Valores normales de uricurisuria en la infancia. *Nefrología* 1988;VIII:250-4.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescent. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
- Runnemberg L, Collan Y, Jokinen EJ, Lähdevirta J, Aro A. Hypomagnesemia due to renal disease of unknown etiology. *Am J Med* 1975;59:873-81.
- Manz F, Schärer K, Janka P, Lombeck J. Renal magnesium wasting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria and nephrocalcinosis in sibs. *Eur J Pediatr* 1978;128:67-9.
- Meier W, Blumberg A, Imahorn W, De Luca F, Wildberger H, Oetliker O. Idiopathic hypercalciuria with bilateral macular coloboma: A new variant of oculo-renal syndrome. *Helv Pediatr Acta* 1979;34:257-69.
- Evans RA, Carter JN, George CRP, Walls RS, Newland RC, McDonnell GD, et al. The congenital "Magnesium-Losing Kidney". Report of two patients. *Q J Med* 1981;197:39-52.
- Gil-Gibernau J, Galan A, Callis L, Rodrigo C. Infantile idiopathic hypercalciuria, high congenital myopia, and atypical macular coloboma: A new oculo-renal syndrome? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1982;19:7-11.
- Castrillo JM, Rapado A, Traba ML, Esbrit P, Hernando L. Nefrocalcinosis con hipomagnesemia. *Nefrología* 1983;3:159-65.
- Ulmann A, Hadj S, Lacour B, Bourdeau A, Bader C. Renal and phosphate wastage in a patient with hypercalciuria and nephrocalcinosis: Effect of oral phosphorus and magnesium supplements. *Nephron* 1985;40:83-7.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987;1:465-72.
- Heras M, Izaguirre C, Garín A, Loris C. Hipomagnesemia-hipercalcemia con nefrocalcinosis y alteraciones oculares. *Nefrología* 1987;7:26.
- Richard O, Freycon MT. Tubulopathie congenitale avec fuite de magnésium. *Pediatric* 1992;47:557-63.
- Ortiz A, Méndez A, Parra EG, Rodeles M, Ortiz Arduan A. Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia. *Nefrología* 1992;12:50-5.
- Torrallbo A, Pina E, Portolés J, Sánchez-Fructuoso A, Barrientos A. Renal magnesium wasting with hypercalciuria, nephrocalcinosis and ocular disorders. *Nephron* 1995;69:472-5.
- Nicholson JC, Jones CL, Powell HR, Walker RG, McCredie DA. Familial hypomagnesemia-hypercalciuria leading to end-stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 1995;9:74-6.
- Mourani C, Khallouf E, Akkari V, Akatcherian C, Cochat P. Hypomagnesemie, hypercalciurie et nephrocalcinose de revelation precoce: Deux observations familiales. *Arch Pédiatr* 1999;6:748-51.
- Gregoric A, Bracic K, Novijan G, Marcun-Varda N. Pseudotumor cerebri in a child with familial hypomagnesemia hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2000;14:269-70.

27. Weber S, Schneider L, Peters M, Misselwitz J, Rönnefarth G, Böswald M, et al. Novel Paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1872-81.
28. Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, Dechaux M, Froissart M, May A, et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 2001;59:2206-15.
29. Carretero J, Camacho JA, Giménez A, García L. Síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis. *An Esp Pediatr* 2001;55:484-6.
30. Martín MJ, Canals A, Sanguino L, Gavilán C, Flores J. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. *An Esp Pediatr* 2001;54:174-7.
31. Kuwertz-Bröking E, Fründ S, Bulla M, Kleta R, August C, et al. Familial Hypomagnesemia-hypercalciuria in 2 siblings. *Clin Nephrol* 2001;56:155-61.
32. Wolf MTF, Dötsh J, Konrad M, Böswald M, Rascher W. Follow-up of five patients with FHHNC due to mutations in the Paracellin-1 gene. *Pediatr Nephrol* 2002;17:602-8.
33. Kari JA, Farouq M, Alshaya HO. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:506-10.
34. Enríquez R, Sirvent AE, Amorós F, Martínez M, Cabezuelo JB, Reyes A. Renal hypomagnesemia, hypercalciuria and nephrocalcinosis in a middle-aged man. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37:93-5.
35. Tajima T, Nakae J, Fujieda K. Two heterozygous mutations of CLDN16 in a Japanese patient with FHHNC. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1280-2.
36. Haffner D, Weinfurth A, Manz F, Schmidt H, Bremer HJ, Mehls O, et al. Long-Term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *Nephron* 1999;83:250-60.
37. Ohba Y, Kitagawa H, Kitoh K, Sasaki Y, Takami M, Shinkai Y, et al. A deletion of the paracellin-1 gene is responsible for renal tubular dysplasia in cattle. *Genomics* 2000;68:229-36.
38. Hirano T, Kobayashi N, Itoh T, Takasuga A, Nakamaru T, Hirotsune A, et al. Nullmutation of PCLN-1/Claudin-16 results in bovine chronic interstitial nephritis. *Genome Res* 2000;10: 659-63.
39. Meij IC, Lambert PWJ, Van den Heuvel, Knoers VAM. Genetic disorders of magnesium homeostasis. *Biometals* 2002;15:297-307.
40. Weber S, Schlingmann KP, Peters M, Nejsum LN, Nielsen S, Engel H, et al. Primary gene structure and expression studies of rodent Paracellin-1. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2664-72.
41. Barceló P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993;150:1 761-4.
42. Monnens L, Starremans P, Bindels R. Great strides in the understanding of renal magnesium and calcium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:568-71.