

Hipomagnesemia, un diagnóstico a considerar



Hypomagnesemia, a diagnosis to consider

Sra. Editora,

El magnesio es uno de los principales electrolitos del cuerpo humano e interviene en múltiples funciones necesarias para el correcto funcionamiento del organismo.

Se consideran niveles normales de magnesio aquellos comprendidos entre 0,7 y 1,03 mmol/L. La hipomagnesemia (magnesio <0,7 mmol/L)¹ puede causar manifestaciones clínicas variables, como debilidad, calambres o arritmias cardiacas, aunque generalmente no produce síntomas si los valores están por encima de 0,5 mmol/L¹. Algunos trastornos genéticos conllevan un aumento de eliminación renal de magnesio².

Presentamos el caso de un niño de 9 años controlado en endocrinología pediátrica por quistes coloideos en la glándula tiroidea y elevación transitoria de la hormona estimulante del tiroides (TSH) (valores máximos de 11,67 mU/L; normal 0,60-4,84 mU/L) con tiroxina libre (T4L) normal y anticuerpos anti-TPO negativos. La función tiroidea se normalizó y los quistes se mantuvieron estables, pero durante el seguimiento se observó una hipomagnesemia persistente (valores entre 0,53-0,57 mmol/L).

Como antecedentes personales presentaba trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tratado con metilfenidato, pectus excavatum y malposición dental.

Nunca había presentado cefalea, vértigos, debilidad muscular ni calambres.

No se conocían antecedentes familiares de interés.

En la exploración física no se constató obesidad (IMC 15,68 kg/m²: p20, -0,6 DE) y el desarrollo neurológico era adecuado a su edad.

En estudios realizados para filiar la hipomagnesemia, los valores de albúmina, parathormona (PTH), vitamina D, calcio y creatinina eran normales (filtrado glomerular estimado 169,9 ml/min/1,73m²). La excreción fraccional de magnesio estaba elevada (8%; normal 2-4%) así como la calciuria (Ca/Cr 0,32 mg/mg; valores normales <0,2 mg/mg) sugiriendo que la hipomagnesemia tenía un origen renal.

Se realizó una ecografía abdominal que descartó anomalías renales y urinarias tales como nefrocalcinosis.

En el estudio genético realizado mediante secuenciación de exoma de 9 genes asociados con hipomagnesemia se identificó una mutación *de novo* en heterocigosis probablemente patogénica en el exón 1 (c.1310G>A;p.(Gly437Glu)) del gen *CNNM2* asociada a hipomagnesemia renal tipo 6 autosómica dominante (HOMG 6) (MIM 613882).

Inicialmente se trató únicamente con dieta rica en magnesio dada la ausencia de síntomas, pero ante la persistencia de valores bajos de magnesio (0,57 mmol/L) se inició tratamiento con comprimidos de magnesio (300 mg/día).

Los riñones son los principales reguladores de la concentración de magnesio en sangre. Algunas proteínas como la ciclina M2 (*CNNM2*) facilitan la extrusión de magnesio en el riñón. Esta proteína está codificada por el gen *CNNM2* y mutaciones en él pueden causar HOMG6 o síndrome de hipomagnesemia primaria-epilepsia

refractaria-discapacidad intelectual (HSMR) (MIM 616418). Además, algunas variantes dentro del locus *CNNM2* han sido relacionadas con trastornos neuropsiquiátricos, discapacidad intelectual y alteraciones del lenguaje².

En cuanto a la variante identificada en nuestro paciente, el cambio de aminoácido p.(Gly437Glu) se produce en un dominio importante para la función de la proteína, el dominio denominado Bateman (aminoácidos 429-578). Se ha propuesto que la actividad de la proteína *CNNM2* está regulada por cambios conformacionales en dicho dominio asociado con la unión de Mg²⁺-ATP³. El cambio de una glicina, aminoácido pequeño e hidrófobo por un ácido glutámico, polar, cargado negativamente produce un cambio esencial en la proteína. Así mismo, los análisis *in silico* de predicción de patogenicidad (PolyPhen2, Sift, Mutation Taster, etc.) predicen un efecto patogénico.

La hipomagnesemia ya estaba presente antes de empezar el tratamiento con metilfenidato, por lo que esta medicación no parecía ser la causa.

La mayoría de las personas en las que se han descrito mutaciones en *CNNM2* presentaron síntomas neurológicos graves asociados a hipomagnesemia⁴. En nuestro paciente el TDAH es la única manifestación neurológica presentada hasta ahora. Petrakis et al.⁵ también describen un caso de HOMG6 y TDAH y discuten la posibilidad de un fenotipo neurológico más leve en la HOMG6. Sin embargo, debido a la alta prevalencia del TDAH en la población infantil, no se puede descartar que la asociación con la hipomagnesemia sea casual.

En el caso presentado no se encontró nefrocalcinosis, que sí se describe en otros sujetos con hipomagnesemia y alteraciones del metabolismo calcio-fósforo por mutaciones en *CNNM6*⁶.

Al igual que en el caso descrito, la mayoría de los pacientes con mutaciones en *CNNM2* son casos esporádicos.

Hasta ahora, no se han relacionado mutaciones en este gen con alteraciones tiroideas y no hemos encontrado en la literatura variantes que causen hipomagnesemia y alteraciones en el tiroides.

Las mutaciones en el gen *CNNM2* son infrecuentes, por lo que consideramos relevante reportar este caso. La hipomagnesemia, que puede ser oligosintomática, y alteraciones como el TDAH podrían formar parte de la misma entidad.

Bibliografía

1. Franken GAC, Seker M, Bos C, Siemons LAH, van der Eerden BCJ, Christ A, et al. Cyclin M2 (*CNNM2*) knockout mice show mild hypomagnesaemia and developmental defects. *Sci Rep*. 2021;11:8217, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-87548-6>.
2. Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, Friede R. Hypomagnesemia 2022 Nov 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29763179.
3. Chen YS, Kozlov G, Fakhri R, Yang M, Zhang Z, Kovrigin EL, et al. Mg²⁺-ATP Sensing in *CNNM2*, a Putative Magnesium Transporter. *Structure*. 2020;28:324-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2019.11.016>. PMID: 31864811.
4. Zhang H, Wu Y, Jiang Y. *CNNM2*-Related Disorders: Phenotype and its severity were associated with the Mode of Inheritance. *Front Pediatr*. 2021;9:699568, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.699568>.
5. Petrakis I, Drosadaki E, Stavrakaki I, Dermitzaki K, Lygerou D, Konidakis M, et al. The p.Pro482Ala Variant in the *CNNM2* Gene

Causes Severe Hypomagnesemia Amenable to Treatment with Spironolactone. *Int J Mol Sci.* 2022 30;23:7284. PMID: 35806288.

6. García-Castaño A, Madariaga L, Antón-Gamero M, Mejía N, Ponce J, Gómez-Conde S, et al. Novel variant in the CNNM2 gene associated with dominant hypomagnesemia. *PLoS One.* 2020;15:e0239965. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239965>.

Alicia Pérez-Pérez^{a,*}, Virginia Courel del Río^a,
Sonia García Fernández^a, Luis Castaño González^b
e Isolina Riaño Galán^c

^a Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU. IIS Biocruces Bizkaia, CIBERDEM/CIBERER, Endo-ERN, Barakaldo/Bilbao, España

^c Universidad de Oviedo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicia.p1993@gmail.com

(A. Pérez-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.01.015>

1695-4033/ © 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Miositis necrosante autoinmune: anticuerpos que marcan el pronóstico. Revisión de la literatura[☆]



Immune-mediated necrotizing myopathy: Antibodies and forecast. A literature review

Sra. Editora,

Las miopatías inflamatorias autoinmunes tienen un espectro clínico muy amplio y, en función de los diferentes autoanticuerpos implicados, pueden condicionar un peor pronóstico con afectación de diferentes órganos. Los anticuerpos anti-SRP aparecen en menos del 1% de los niños diagnosticados de esta enfermedad, siendo de mal pronóstico, condicionando una miopatía necrosante con mala respuesta al tratamiento corticoideo y afectación multisistémica con una elevada morbimortalidad.

Presentamos el caso de una paciente de 11 años que refería un cuadro progresivo de debilidad muscular y mialgias de 3 meses de evolución, sin poder subir escalones ni levantarse desde el suelo en la última semana. No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés. En la exploración destacaba una disminución importante de la fuerza en la musculatura axial cervical, la cintura pélvica, la cintura escapular y la musculatura dorsolumbar, y en ocasiones presentaba atragantamientos con los líquidos, con una puntuación en la Childhood Myositis Assessment Scale de 9/52. Su peso era de 52 kg y su superficie corporal de 1,51 m². El análisis sanguíneo mostró una CPK elevada, de 11.426 U/L (26-192), aldolasa 94,2 UI/L (1-7,5), LDH 1.513 U/L (120-300), ALT 137 UI/L (5-31) y AST 193 U/L (10-31).

Durante su ingreso se realizó un amplio diagnóstico diferencial, descartando causas infecciosas, neurológicas, metabólicas, tóxicas, endocrinológicas y neoplásicas. En

el estudio de autoinmunidad destacaron anticuerpos anti-SRP-54 y anti-SSA/Rol 52 Kd positivos. El electromiograma mostró afectación miopática inflamatoria importante y en la resonancia magnética nuclear presentaba afectación muscular con patrón miofascial, parcheado, multifocal, bilateral y simétrico, con edema de predominio en la cintura pélvica y la musculatura proximal de los miembros inferiores (fig. 1 a). Ante la sospecha de miositis inflamatoria autoinmune se inició corticoterapia sistémica a altas dosis, sin respuesta clínica ni analítica inicialmente (bolos intravenosos de metilprednisolona a 125 mg/día durante 5 días y posteriormente prednisona a 60 mg/día). La biopsia muscular mostró cambios miopáticos con algunas fibras necróticas y regenerativas, y escasa inflamación. Se observó expresión inmunohistoquímica sarcolémica focal de HLA-I y expresión citoplasmática granular difusa de p62 en salpicadas fibras, todo ello compatible con una miositis necrosante autoinmune (fig. 1b y c). Debido a la posible afectación multisistémica, se llevaron a cabo múltiples estudios que incluyeron: valoración cardiológica con ecocardiografía, con buena función biventricular sin insuficiencias valvulares, espirometría y test de difusión, con adecuada función pulmonar, y valoración de la deglución por tránsito digestivo superior, con videofluoroscopia normal. Debido a la refractariedad al tratamiento corticoideo, precisó añadir inmunoglobulinas intravenosas (1 g/kg), metotrexato (6,6 mg/m²/semanal: 10 mg) y rituximab (375 mg/m²; primera dosis: 500 mg y segunda dosis a los 15 días), junto con terapia física intensiva, con descenso progresivo de las enzimas musculares. Actualmente, 2 años después del diagnóstico, recibe metotrexato semanal (5 mg) e inmunoglobulinas intravenosas mensuales (1 g/kg), permaneciendo estable clínica y analíticamente. La paciente no ha presentado nueva sintomatología, sin experimentar disfagia y con estudio cardiaco y pulmonar sin complicaciones, con mejoría significativa de la fuerza muscular, siendo independiente en sus actividades diarias (Childhood Myositis Assessment Scale 45/52).

Ante un paciente con debilidad muscular e hiperCKemia se debe establecer un amplio diagnóstico diferencial que incluye etiologías infecciosas, neurológicas, metabólicas, tóxicas, endocrinológicas, neoplásicas y autoinmunes. El estudio de autoinmunidad puede dar información sobre el pronóstico del paciente y las posibles alteraciones de la

[☆] Presentación previa en congresos: García L, Toledo B, Rodríguez FJ, Nieto JC, Trives L, Vila S, et al. Miositis inflamatoria, anticuerpos que marcan el pronóstico (segundo premio a los mejores casos clínicos). Comunicación oral en el 68.º Congreso de la AEP, celebrado en Palma de Mallorca del 2 al 4 de junio de 2022.