

# Síndrome de hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis: presentación de un caso

## *Familial hypomagnesemia, hypercalciuria with nephrocalcinosis syndrome: report of a case*

Dra. Silvia B. Álvarez Ponte<sup>a</sup>, Dra. Mariela López<sup>a</sup>, Dra. Florencia Golinelli<sup>a</sup>, Dra. Sabrina D'Angelo<sup>a</sup> y Dra. Sandra Martín<sup>b</sup>

### RESUMEN

El síndrome de hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (OMIM 248250) es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente, que se caracteriza por la pérdida renal de calcio y magnesio, evoluciona a la disminución progresiva de la función renal y, finalmente, requiere trasplante.

Los hallazgos clínicos incluyen, entre otros, infección urinaria a repetición, poliuria, polidipsia, calambres, temblores, convulsiones; asociados a trastornos oculares y auditivos.

Se presenta una paciente de 4 años de edad, con clínica, exámenes complementarios y antecedentes personales y familiares compatibles con este síndrome. Su forma de presentación fue de signos y síntomas habituales en la práctica diaria (fiebre, dolor abdominal, poliuria y polidipsia) que podrían diferir su diagnóstico.

**Palabras clave:** hipomagnesemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis, insuficiencia renal crónica, miopía.

### SUMMARY

Familial hypomagnesemia and hypercalciuria with nephrocalcinosis is a rare autosomal recessive disease characterized by renal calcium and magnesium wasting, evolving in the progressive decrease of renal function, eventually requiring kidney transplant.

Clinical findings include urinary infection, polyuria, polydipsia, cramps, tremors, convulsions, among others; these, associated to ocular and/or auditive abnormalities.

We present a 4 year-old female with the syndrome, which was manifested by typical signs and symptoms in daily practice: fever, abdominal pain, polyuria and polydipsia. These symptoms may defer the diagnosis of the syndrome.

**Key words:** hypomagnesemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis, renal failure, myopia.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome familiar de hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis (OMIM 248250) es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente

que evoluciona a la insuficiencia renal terminal.

Fue descrita por primera vez en 1972 por Michelis et al., y también se conoce como síndrome de Michelis-Guttmann.

Se debe a un defecto en la absorción de calcio y magnesio en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, debido a una mutación del gen PCLN1, que codifica la proteína paracelina, la que interviene en la reabsorción de ambos cationes.<sup>1</sup>

El cuadro clínico incluye poliuria, polidipsia, infecciones del tracto urinario a repetición, litiasis renal, tetania, convulsiones, asociadas frecuentemente a anomalías oculares y alteraciones auditivas.

El objetivo de esta comunicación es la presentación de un caso clínico de este síndrome infrecuente, destacando la importancia de la anamnesis y control de patologías intercurrentes.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 4 años de edad que consulta por presentar fiebre (39 °C) de seis días de evolución y dolor abdominal.

Antecedentes personales: recién nacido de gesta 1, embarazo controlado, parto normal, de término (40 semanas), con peso adecuado (3360 kg). A los 2 años le diagnosticaron miopía, por lo que se encuentra en seguimiento por oftalmología. A los 3 años y 5 meses presentó una infección del tracto urinario por *Escherichia coli*, recibió tratamiento ambulatorio, pero no realizaron controles posteriores de esta patología. Refiere poliuria y polidipsia desde temprana edad.

Antecedentes familiares: abuela paterna hipocálcica, primo paterno con litiasis renal, padre con microhematuria.

Al ingreso, la paciente se encontraba eutrófica (peso: 17.400 kg, talla: 104 cm), en buen estado general, febril, normotensa. Por presentar orina patológica se solicitan: urocultivo, que se informa positivo para *Escherichia coli*, y ecografía renal en la que se evidencian imágenes compatibles con nefrocalcinosis (Figura 1). En la radiografía

a. Servicio de Clínica Pediátrica.

b. Servicio de Nefrología.

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Correspondencia: Dra. Silvia Álvarez Ponte:  
salvarezponte@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-5-10

Aceptado: 5-10-10

de abdomen se observan calcificaciones renales (Figura 2).

Los exámenes de laboratorio manifestaron insuficiencia renal (depuración de creatinina 50 ml/min/1,73, que se calculó por fórmula), hipercalcemia (13 mg/kg/d), hipomagnesemia, hipermagnesuria, anemia y acidosis (Tablas 1 y 2).

La evaluación cardiológica y otorrinolaringológica fue normal. En oftalmología se diagnosticó "coriorretinitis cicatrizal macular, coriopatía miópica".

Se arriba al diagnóstico por la presencia de hipercalcemia, nefrocalcinosis, hipomagnesemia, hipermagnesuria e insuficiencia renal, asociadas a patología ocular y antecedentes personales y familiares compatibles.

Cumplió tratamiento para infección urinaria. Se indicó citrato de potasio, amiloride-hidroclorotiazida 25 mg/día, pidolato de magnesio 1,5 g/día, ácido fólico 5 mg/día, sulfato ferroso 3 mg/kg/día, dieta hiposódica controlada en proteínas y líquidos a demanda.

FIGURA 1. Ecografía renal. Nefrocalcinosis bilateral

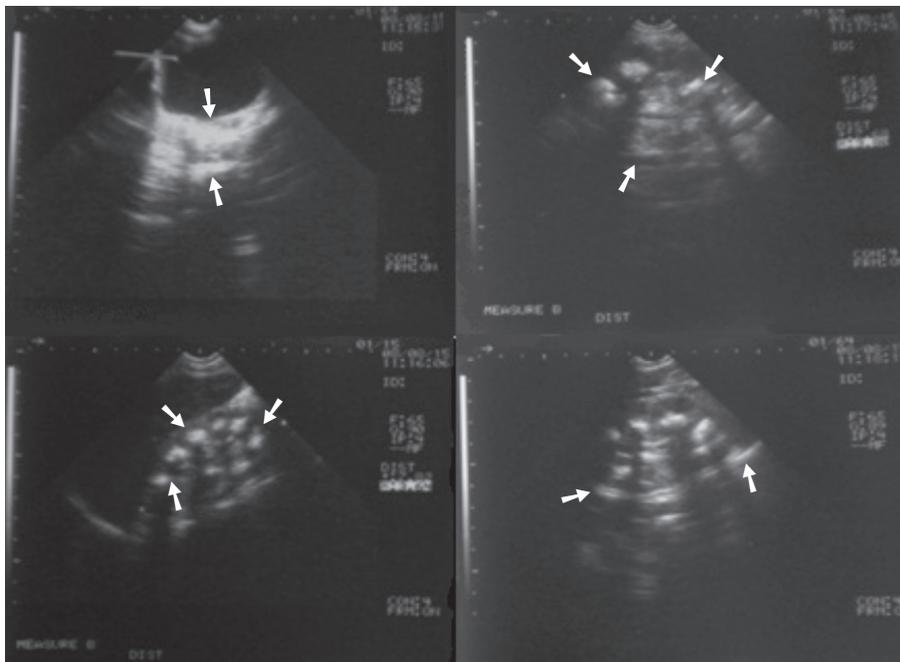
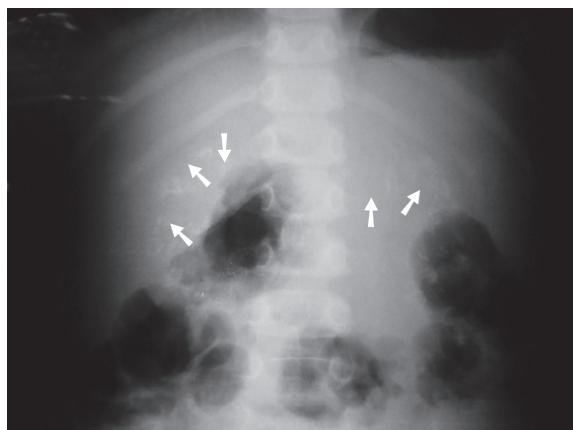


FIGURA 2. Radiografía de abdomen de pie. Nefrocalcinosis bilateral



Durante su evolución presentó nueva infección urinaria a *E. coli*, se realizó cistouretrografía miccional, que fue normal, y se inició profilaxis antibiótica con nitrofurantoína. Se suspendió la hidroclorotiazida a los dos meses de tratamiento por brusco aumento de urea y creatinina, con mejoría posterior y mantenimiento de valores de calciuria dentro de la normalidad. Se mantiene hasta la actualidad el resto de la medicación.

## DISCUSIÓN

El síndrome de la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente caracterizada por la pérdida renal de calcio y magnesio que lleva a la disminución progresiva de la función renal.<sup>2</sup>

En varios estudios se demostró la relación de esta enfermedad con mutaciones génicas del cromosoma 3q. Uno de los genes localizados en este cromosoma codifica para una proteína llamada

paracelina 1, también conocida como claudina 16, que es miembro de una familia de proteínas ligadas a la membrana que constituyen barreras intercelulares en varios epitelios.<sup>1,3,4,5</sup> Esta proteína se expresa únicamente en el riñón y regula la reabsorción paracelular de calcio y magnesio en el asa gruesa de Henle. Sus anomalías genéticas conducirían a una imposibilidad para la reabsorción adecuada de estos cationes, con la consiguiente hipomagnesemia. La reabsorción paracelular de calcio también se afecta, pero como el manejo tubular de este catión está también regulado por el transporte celular (parathormona), sus valores sanguíneos permanecen dentro de la normalidad pese a la hipercalciuria.<sup>6</sup>

En 7 casos referidos, la edad (media) de presentación fue de 1,5 años (intervalo de 0,1-3 años) y la de diagnóstico 5,6 años (intervalo de 0,5-12 años).<sup>2</sup> Los hallazgos clínicos de esta enfermedad incluyen infecciones urinarias a repetición (por nefrocalcinosis y litiasis renal), poliuria-polidip-

TABLA 1. Datos bioquímicos en sangre

	15/8/08	22/8/08	3/10/08	1/4/09
Eritrosedimentación (mm/h)	112			20
Hematócrito %	25	29	36	33
Hemoglobina (g/dl)	8,6	9,5	12	11
Leucocitos (por mm <sup>3</sup> )	18 600	10 100	14 800	9 400
N. segmentados (%)	64	37	66	39
Plaquetas	253 000	425 000	440 000	276 000
Uremia (mg/dl)	40,5	75	151	70
Creatininemia (mg/dl)	1,07	1,10	1,9	1,6
Uricemia (mg/dl)	3,4	4,6	7	4,8
Calcemia (mg/dl)	8,8	9,7	9,7	10
Fosfatemia (mg/dl)	4,4	4,9	5,2	4,4
Magnesemia (mg/dl)	1,2	1,5	1,8	2,1
Ionog. (Na/K/Cl)	135/3,6/101	142/3,9/101	137/4,4/102	141/4,5/102
Parathormona (ng/dl)			91	

TABLA 2. Datos en orina

	15/8/08	22/8/08	3/10/08	1/4/09
Diuresis (ml/24 h)		1400		
Depuración de creatinina (ml/min/1,73)	49,7	52	31	50
Calciuria (mg/kg/24 h)	13,5	6,5	1,5	3,6
Magnesuria (mg/24 h)	54	111	44	
Uricosuria (mg/24 h)	462	236,6	150	52
Proteinuria (mg/dl)	100	Negativa	Negativa	Negativa
Oxaluria (mg/24 h)	13,6			
Citraturia (mg/24 h)	37			
Cistinuria (mg/24 h)	36			
Urocultivo (colonias por ml)	>100 000 <i>E. coli</i>	Negativo	>100 000 <i>E. coli</i>	Negativo

sia (por alteración en la capacidad de concentración urinaria), convulsiones, tetania, calambres y debilidad muscular (por hipomagnesemia), raquitismo (por compensación para mantener la calcemia), litiasis renal, hipertensión arterial, vómitos y retraso de crecimiento.<sup>4,6,7</sup>

También se describen trastornos extrarrenales, como anomalías oculares (miopía, nistagmo, coriorretinitis y calcificaciones corneales) y auditivas (hipoacusia neurosensorial), que son de aparición tardía, aunque existen excepciones.<sup>7,8</sup>

La nefrocalcinosis bilateral se observa en todos los casos, al igual que la hipomagnesemia con hipermagnesuria. La hipercalcemia con calcemia normal está presente en todos los casos, excepto en los niños con insuficiencia renal avanzada. Las concentraciones de parathormona se encuentran normales o elevadas.<sup>6,9,10</sup> Estos pacientes pueden presentar acidosis metabólica por falta de acidificación distal e hipocitratemia.<sup>9</sup>

El estado final de la enfermedad constituye la insuficiencia renal crónica que se observa hacia la segunda o tercera década y que lleva a la necesidad de diálisis y trasplante.

Para el tratamiento inicial se utilizan tiazidas (disminuyen la excreción urinaria de calcio), citrato de potasio (disminuye la litogénesis) y altas dosis de magnesio para intentar normalizar las alteraciones bioquímicas, aunque no siempre se logra.<sup>4,10</sup> Sin embargo, no está demostrado que las tiazidas y el citrato de potasio o magnesio retarden la progresión de la enfermedad a la falla renal.<sup>7,10</sup> Tampoco se demostró recurrencia de la enfermedad postrasplante.<sup>8,10</sup>

Se han descrito otros trastornos hereditarios (síndrome de Gitelman, síndrome de Bartter, hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria, hipomagnesemia dominante aislada, hipomagnesemia recesiva aislada e hipomagnesemia mitocondrial) caracterizados, también, por la alteración en la reabsorción renal de magnesio.<sup>9,11</sup> Entre ellos existen diferencias no solo genéticas, sino además clínicas y bioquímicas que orientarán al diagnóstico de cada patología.

El síndrome de Gitelman suele presentar síntomas durante la niñez o adolescencia, con debilidad muscular, tetania, nicturia o parestesias. Las características cardinales son, además de hipomagnesemia, hipocalcemia persistente y alcalosis metabólica con hipercalcemia.<sup>11,12</sup>

El síndrome de Bartter clásicamente se presenta en el lactante con retraso de crecimiento, hipocalcemia e hipocloremia, la hipomagnesemia se detecta en el 50% de los casos. Pero su espectro

clínico varía desde la rara forma prenatal con polihidramnios, prematuridad, alcalosis metabólica hipocalcémica, hipercalcemia y nefrocalcinosis hasta una forma similar al síndrome de Gitelman.<sup>11</sup>

La hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria es un trastorno autosómico recesivo en el cual se evidencia marcada hipomagnesemia, hipoparatiroidismo e hipocalcemia. Clínicamente presentan convulsiones generalizadas en la primera infancia refractarias al tratamiento (que pueden llevar a un grave retraso mental) y signos de aumento de la excitabilidad muscular (espasmos musculares, tetania).<sup>11</sup>

La hipomagnesemia dominante aislada se describió sólo en dos familias, en las que los pacientes se presentaron con convulsiones generalizadas durante la infancia y retardo mental grave. Las concentraciones de magnesio en suero en ambas familias revelaron valores bajos en individuos aparentemente sanos. La absorción intestinal de magnesio estaba conservada y su eliminación renal aumentada. Adicionalmente, la excreción urinaria de calcio estaba disminuida en todos los miembros de la familia.<sup>11</sup>

La hipomagnesemia recesiva aislada se observó en una familia consanguínea y, en dos de sus integrantes, hubo convulsiones generalizadas durante la infancia. La absorción intestinal de magnesio estaba conservada con aumento de la excreción renal, y a diferencia de la hipomagnesemia dominante aislada, la excreción renal de calcio era normal.<sup>11</sup>

Por último, en relación a la hipomagnesemia mitocondrial observada en una familia caucásica, la presentación clínica mostró hipomagnesemia, hipercolesterolemia e hipertensión arterial. La causa de la hipomagnesemia fue el aumento de la pérdida renal de magnesio, que se acompañó de la disminución del calcio urinario.<sup>11</sup>

## CONCLUSIÓN

La presentación clínica, los exámenes complementarios realizados y los antecedentes personales y familiares de la paciente son compatibles con el síndrome de hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis. La confirmación diagnóstica se realizará con el estudio genético, para evidenciar mutaciones en el gen que codifica la paracelina 1.

Debido a la manifestación de este síndrome a través de patologías frecuentes, los pediatras debemos realizar un buen control de éstas y una correcta anamnesis, para arribar en forma precoz a su diagnóstico y tratamiento. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simón DB, Lu Y, Choate KA, Velázquez H, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular  $Mg^{2+}$  resorption. *Science* 1999; 285:103-106.
2. Kari A, Farouq M, Alshaya H. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:506-510.
3. Müller D, Jaya Kausalya P, Claverie-Martin F. A Novel claudin 16 mutation associated with childhood hypercalciuria. Abolishes binding to ZO-1 and results in lysosomal mistargeting. *Am J Hum Genet* 2003; 73:1293-1301.
4. Weber S, Schneider L, Peters M, Missilwitz J, et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1872-1881.
5. Tasic V, Dervisov D, Koceva S, et al. Hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: case report and a family study. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1003-1006.
6. Praga M. Hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis: una tubulopatía debida a un trastorno específico en el transporte paracelular. *Nefrología* 1999; 19:492-494.
7. Benigno V, Canonica C, Bettinelli A, Von Vigier R, et al. Hypomagnesemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: a report of nine cases and a review. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:605-610.
8. Ram Prabahar Ram M, Manorajan R, Fernando ME, Venkatraman R, et al. Nephrocalcinosis in siblings-familial hypomagnesemia, hypercalciuria with nephrocalcinosis (FHHNC syndrome). *JAPI* 2006; 54:497-500.
9. Knoers N. Inherited forms of renal hypomagnesemia: an update. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:697-705.
10. Praga M, Vara J, González-Parra E, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995; 47:1419-25.
11. Quamme GA, Schlingmann KP, Konrad M. Pathophysiology of renal magnesium handling. En: *The Kidney-Physiology and Pathophysiology*, 4th Ed. Alpern RJ and Hebert SC (edits). Cap. 6;1747-60.
12. Greenbaum LA. Trastornos electrolíticos y ácido-básicos. Nelson, *Tratado de Pediatría*, 17 ed. Behrman, Kliegman and Jenson (edits). Saunders Elsevier, 2004;218.