

ANOMALÍAS DEL TRANSPORTE PARACELULAR Y BASES GENÉTICAS DEL SÍNDROME DE HIPOMAGNESEMIA, HIPERCALCIURIA Y NEFROCALCINOSIS

Se han descrito varias familias con un cuadro clínico caracterizado por una importante hipomagnesemia, que no responde en absoluto a los aportes exógenos de magnesio y que tiene su base patogénica en las pérdidas renales de este catión, ante la imposibilidad tubular para reabsorberlo adecuadamente. El trastorno se acompaña de hipercalciuria persistente, de pobre o nula respuesta a las medidas terapéuticas habituales y de una nefrocalcinosis progresiva. En paralelo a la intensidad de la nefrocalcinosis se observa un deterioro progresivo de la función renal, que lleva a la mayoría de los casos descritos a la necesidad de diálisis crónica en la segunda-tercera década de la vida. Se trata por tanto de una enfermedad familiar grave, con una forma de transmisión autosómica recesiva; otras manifestaciones clínicas incluyen trastornos oculares (nistagmus, miopías graves, coriorreinitis) poliuria-polidipsia y litiasis renal expulsiva, convulsiones, condrocalcinosis y crisis gotosas¹⁻⁷. Aunque se han descrito pocas familias con esta entidad, es posible que bastante casos permanezcan diagnosticados de forma incorrecta; es interesante que la mayoría de las descripciones clínicas realizadas hasta ahora procedan de nuestro país³⁻⁷. La base específicamente renal del síndrome había quedado demostrada por la evolución de los pacientes que recibían un trasplante renal de cadáver: todos ellos mostraron una total normalidad en las cifras de magnesio y calcio, así como en el manejo tubular de estos cationes por el riñón trasplantado⁷.

Pese a tratarse de una entidad infrecuente, estos pacientes presentan una serie de anomalías metabólicas de gran interés fisiopatológico: se sabe que el magnesio se reabsorbe principalmente en la porción gruesa ascendente del asa de Henle. El manejo tubular del magnesio filtrado en el glomérulo ajusta con total precisión las concentraciones plasmáticas del catión en situaciones de normalidad⁸. Se conocía también que la reabsorción de magnesio se efectuaba por vías paracelulares; el intercambio a nivel de cualquier epitelio del agua y de los diferentes solutos se hace por dos vías: la transcelular y la paracelular. La vía transcelular, a través del citoplasma de las células, se caracteriza por ser un transporte activo, controlado por bombas y transportadores de las membranas celulares de una gran especificidad. Por el contrario, el transporte paracelular tiene como características distintivas la de ser completamente pasivo, efectuándose el intercambio de agua y solutos por medio de los gradientes electro-osmóticos que va generando el transporte activo transcelular. Asimismo, la vía paracelular carece del alto grado de discriminación y diversidad que muestra el transporte a través de las células. En los últimos años se ha profundizado de manera notable en la comprensión de los mecanismos que gobiernan estas vías de intercambios paracelulares. Las zonas de unión («*tight junctions*») de las membranas de las células epiteliales adyacentes están constituidas por

una serie de proteínas específicas, varias de las cuales ya han sido caracterizadas: tal es el caso de la ocludina (occludin) y de la claudina (claudin) de las que ya se conocen numerosas variantes⁹⁻¹¹. Un estudio multinacional de reciente publicación¹², estudiando las bases moleculares del síndrome de hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis, ha supuesto un importante avance en la comprensión de estas vías de transporte paracelular. El análisis de polimorfismos genéticos en doce familias afectadas permitió ligar la enfermedad con un segmento del cromosoma 3q. Un análisis detallado de los genes presentes en dicho segmento identificó uno (que se denominó «paracelina-1» o PCLN-1) que codificaba una proteína de 350 aminoácidos con cuatro dominios transmembrana y dos dominios extracelulares. Curiosamente, la estructura de esta proteína mostraba una llamativa similitud con la de las claudinas, proteínas específicas de las *tight junctions*. Una vez conocida la secuencia del gen PCLN-1 se procedió a su estudio en los pacientes afectados por el síndrome referido: en todos ellos se identificaron mutaciones de diversos tipos (alteraciones en el procesamiento del mRNA, terminaciones prematuras, mutaciones de significado erróneo o *missense*) que alteraban profundamente la estructura de la proteína. Un estudio paralelo de 160 sujetos control no detectó ninguna anomalía en la estructura de este gen. Mediante Northern (ARN) blots se demostró que la paracelina-1 se expresaba únicamente en riñón y estudios más refinados mostraron que su expresión estaba restringida a la porción gruesa ascendente del asa de Henle, precisamente la parte de la nefrona donde se reabsorbe específicamente el magnesio tubular, y al túbulo contorneado distal. Usando anticuerpos específicos contra la PCLN-1 y mediante microscopía confocal se pudo observar que esta proteína se localizaba de manera selectiva en los espacios intercelulares de los segmentos nefronales referidos.

La importancia de estos descubrimientos radica en que, por primera vez, se ha identificado una enfermedad asociada a alteraciones genéticamente determinadas en el transporte paracelular de solutos (magnesio y calcio) a nivel del túbulo renal. La incapacidad para reabsorber el magnesio condiciona la hipomagnesemia característica del síndrome, resistente a todo tipo de aporte exógeno. La reabsorción paracelular de calcio está también alterada, con la resultante hipercalciuria, nefrocalcinosis e insuficiencia renal progresiva. No obstante, dado que el calcio también se controla por transporte transcelular (regulado por la PTH) sus niveles sanguíneos permanecen dentro de los límites normales. Por otra parte, la identificación de esta anomalía específica del transporte paracelular abre la posibilidad de que alteraciones en otras de las proteínas (claudinas, ocludinas) que constituyen las *tight junctions* puedan ser responsables de trastornos en el manejo de solutos por diversos epitelios.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Evans RA, Carter JN, George CRP, Walls RS, Newland RC, McDonnell GD, Lawrence JR. The congenital "magnesium-losing kidney". Report of two patients. *Q J Med* 1981; 197: 39-52.
3. Castrillo JM, Rapado A, Traba ML, Esbrit P, Hernando L. Nephrocalcinosis con hipomagnesemia. *Nefrología* 1983; 3: 159-165.
4. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 465-472.
5. Heras M, Izaguirre C, Garín A, Loris C. Hipomagnesemia, hipercalcemia con nefrocalcinosis y alteraciones oculares. *Nefrología* 1987; 7: 26.
6. Ulmann A, Hadj S, Lacour B, Bourdeau A, Bader C. Renal magnesium and phosphate wastage in a patient with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Effect of oral phosphorus and magnesium supplements. *Nephron* 1985; 40: 83-87.
7. Praga M, Vara J, González-Parra E, Andres A, Alamo C, Arranque A, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995; 47: 1.419-1.425.
8. Agus ZS, Wassertein A, Goldfarb S. Disorders of calcium and magnesium homeostasis. *Am J Med* 1982; 72: 473-488.
9. Fanning AS, Mitc LL, Anderson JM. Transmembrane proteins in the tight junction barrier. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1.337-1.345.
10. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S. Occludin: A novel integral protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol* 1993; 123: 1.777-1.788.
11. Morita K, Furuse M, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin multigene family encoding four transmembrane domains protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 511-516.
12. 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⁺ reabsorption. *Science* 1999; 285: 103-106.

M. PRAGA TERENCE

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

NOTICIAS

VIII CURSO DE ACTUALIZACIÓN PARA PERSONAL DE ENFERMERÍA: «LA ENFERMERÍA ANTE LA OSTEOPOROSIS»

DECLARADO DE INTERÉS SANITARIO POR EL MINISTERIO
DE SANIDAD Y CONSUMO
ORGANIZADO POR:

LA FUNDACIÓN HISPANA DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDADES
METABÓLICAS ÓSEAS (FHOEMO), EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
Y LA DIRECCIÓN DE ENFERMERÍA
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
(COORDINADORES: SANTOS CASTAÑEDA Y J.A. GARCÍA VADILLO)

15 y 16 DE NOVIEMBRE DE 2000
AULA MAGNA
Hospital Universitario de la Princesa
Diego de León, 62. MADRID
Información: FHOEMO
Gil de Santivañes, 6, 2º Izq.
28001 Madrid
Tel/Fax.: 91 578 35 10
e.mail:fhoemo@mail.todoesp.es