REPORTE DE CASO / CASE REPORT

DOI: https://doi.org/10.20453/rmh.v35i3.5335

Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis por mutación del gen CLDN16 (Claudina 16). Reporte de caso

Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nefrocalcinosis due to a mutation in the CLDN16 gen (Claudina 16). A case report

Reyner Loza Munarriz[1,a; 2c], *Fernando Arias Cáceres*[2c], *Víctor Neyra Chagua*[1,b, 3d]

[1] Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
[2] Unidad de Nefrología Pediátrica, Servicios de especialidades, Departamento de Pediatría, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.
[3] Laboratorio de Histocompatibilidad y Biología Molecular, Unidad de Trasplante Renal, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.
[a] Profesor asociado.
[b] Profesor horario.
[c] Médico especialista en Nefrología pediátrica
[d] Biólogo Molecular; Magister en Biología Molecular Doctor en Bioquímica y Biología molecular.

Citar como:
Loza R, Arias F, Neyra V. Hipomagnesemia familiar por mutación del gen CLDN16. Rev Méd Hered. 2024; 35(3): 157-161. DOI: 10.20453/rmh.v35i3.5335

Recibido: 01/04/2024
Aceptado: 20/06/2024

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:
El reporte fue financiado por los autores, quienes declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autoría:
RLM, **FAC**, **VNCH**: Descripción y discusión del caso; redacción del artículo. Aprobación de la versión final.

Correspondencia:
Dr. Reyner Loza Munarriz
Correo electrónico:
reyner.loza@upch.pe

Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores
© Revista Médica Herediana

RESUMEN

Se reporta el caso de una niña con historia de crisis convulsivas asociada a hipomagnesemia severa persistente, hipocalcemia, hipercalciuria, acompañado de alteraciones en la función renal, acidosis metabólica, nefrocalcinosis y progresión a enfermedad renal crónica a estadio 5 (ERCV). Tenía historia familiar de enfermedad renal crónica, de cálculos renales y consanguineidad de los padres motivo por el cual se hizo el estudio genético obteniéndose como resultado una mutación patogénica en homocigosis c.446 G>A (p.R149Q) ubicado en el exón 3 del gen CLDN16, lo cual confirmó el diagnóstico etiológico de un caso de Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHNC), sin defectos oculares severos. Así mismo se presenta la evolución postrasplante con buena sobrevida del injerto.

PALABRAS CLAVE: Claudinas, deficiencia de magnesio, nefrocalcinosis, trasplante de riñón, hipocalcemia.

SUMMARY

We report the case of a girl with a history of seizures associated with severe and persistent hypermagnesemia, hypocalcemia, hypercalciuria, metabolic acidosis,

nephrocalcinosis, and progressive renal function deterioration leading to chronic renal failure stage 5 (ESCRD). A familial history of chronic renal disease, renal lithiasis, and paternal consanguinity prompted a genetic study identifying a pathogenic mutation in homozygosis c.446 G>A (p.R149Q) located in the exon 3 of the gen CLDN16 confirming the diagnosis of familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC) with no severe ocular defects. The post-renal transplant is presented, showing good survival of the graft.

KEYWORDS: Claudin, magnesium deficiency, nephrocalcinosis, kidney transplantation, hypocalcemia.

INTRODUCCIÓN

Las tubulopatías representan un grupo muy diverso de entidades con alteraciones en la función del túbulo renal, se diferencian las de causa primaria o de hereditarias de las causas secundarias, debido a que entre ellas el cuadro clínico, gravedad y pronostico son muy determinantes. [1]

Las diferentes manifestaciones clínicas, su impacto en el crecimiento de los pacientes afectados y el riesgo de daño renal crónico, convierten a las tubulopatías en una patología importante en la edad pediátrica, que requiere conocimiento de fisiología de la función tubular en el personal médico que atiende a estos pacientes para su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. Actualmente debido al componente hereditario de algunas de las formas de tubulopatía, el estudio genético se ha convertido en una herramienta importante que nos permite obtener el diagnostico etiológico, definir el pronóstico a largo plazo y adoptar medidas preventivas para el curso de estas enfermedades.

Por este motivo se presenta el siguiente caso, considerado el primero en reportarse en nuestro país con el diagnostico de Hipomagnesemia Familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. (HFHNC) [2], con estudio genético confirmado.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Niña de 9 años, procedente de la provincia de Tocache, departamento de San Martin, Perú. Desde los 6 años presenta un cuadro caracterizado por dolor óseo, debilidad muscular, disuria y poliuria e historia de infección del tracto urinario (ITU) recurrente (3 episodios al año). Dos años antes de su ingreso presentó dificultad para la marcha acompañado de dolor óseo que progresó hasta la incapacidad total para la deambulación por lo que fue evaluada en el servicio de Neurología Pediátrica descartándose causa neurológica con el estudio de electromiografía. Veinte días antes del ingreso presentó cuadro clínico de infección urinaria fue evaluada en un hospital de su localidad donde evidenciaron exámenes de función renal alterados por lo cual fue referida a nuestro hospital.

Al ingreso la niña se encontraba en mal estado nutricional, con palidez marcada y debilidad muscular marcada a predominio de extremidades inferiores; los exámenes auxiliares mostraron enfermedad renal crónica estadio IV, anemia moderada, acidosis metabólica con anión gap normal, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, hipercalciuria y el examen de orina, leucocituria (tabla 1).

En la radiografía de abdomen simple se observó múltiples imágenes litiásicas compatible con nefrocalcinosis (figura 1). Durante la hospitalización presentó dos episodios de convulsiones y tetania relacionados a la hipocalcemia e hipomagnesemia severa. Por esta razón, se planteó el diagnóstico de hipocalcemia e hipomagnesemia sintomáticas, enfermedad renal crónica secundaria a tubulopatía primaria perdedora de calcio y magnesio, nefrocalcinosis y acidosis tubular renal, ITU recurrente y uropatía obstructiva por la presencia de cálculos en los uréteres. Como parte del manejo inicial se le realizó ureterolitotomía bilateral, y se inició terapia con citrato de potasio e hidroclorotiazida, magnesio vía oral y uso de profilaxis antimicrobiana para la ITU. Así mismo se encontró niveles de parathormona en 505 pg./ml motivo por el cual se inició calcitriol 0,25 µg cada 24 h vía oral.

Tabla 1. Exámenes auxiliares.

	Ingreso	Pre-Trasplante (11 años, 3 meses después)	Seguimiento postrasplante (6 años 5 meses después)
Hematocrito (%)	28,1	23	38
Creatinina (mg/dl)	2,84	7,8	0,6
Calcio (mg/dl)	5,8 / 4,7	10	9,1
Magnesio (mg/dl)	0,9 / 1,1	1,5	1,7
Paratohormona (pg./ml)	505	101	45
Na / K / Cl (mEq/l)	147 / 3,7 / 117	135 / 6,22	142 / 4,0 / 106
pH/pCO_2/HCO_3 mmol/l	7,15 / 33 / 11,3	7,38 / 35 / 20,1	7,35 / 35 / 22
Examen completo de orina			
Leucocitos x campo	90 - 100	anúrica	0 - 1
Hematíes x campo	20 - 30	anúrica	0 - 1
Calcio en orina 24h (mg/kg/24h) (VN:<4)	9,9	anúrica	3,8
Magnesio en orina 24h (mg/kg/24h) (VN: 2,1 ± 1,1)	5,1	anúrica	2,3

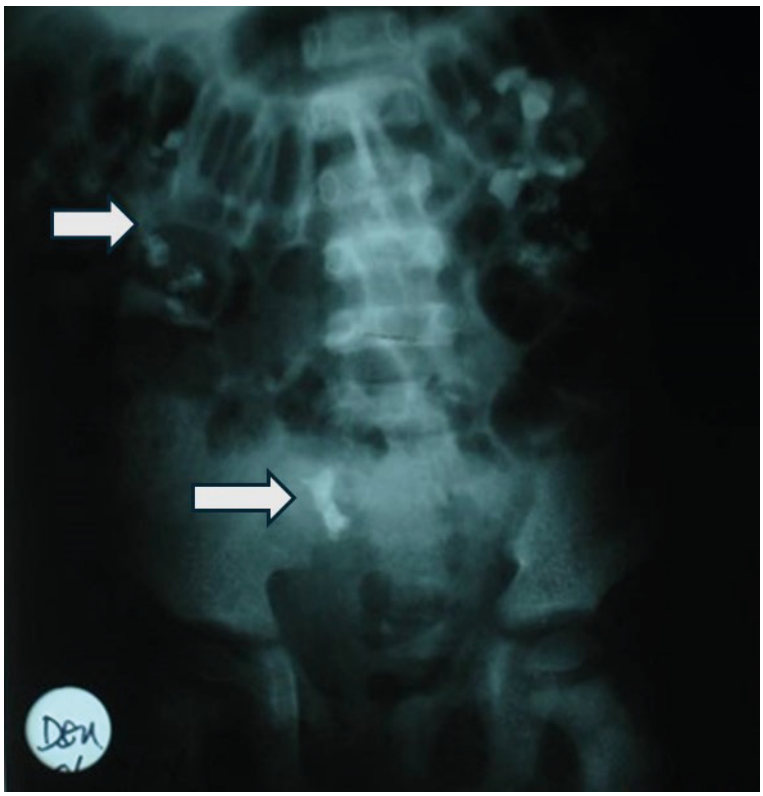

Figura 1. Radiografía de abdomen simple muestra múltiples imágenes radiopacas a nivel renal y vías urinarias (flechas), de tamaño variable.

La enfermedad renal (ERC) progreso a estadio V y a los 10 años progresó a ERC secundaria a uropatía obstructiva por litiasis bilateral y nefrocalcinosis ingresando al programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria donde se mantuvo por 3 años y 6 meses, cursando con un episodio de peritonitis fúngica motivo por el cual ingresó a hemodiálisis crónica intermitente a los 13 años. Permaneció por 7 años con problemas de acceso vascular.

La paciente fue sometida a trasplante renal recibiendo un injerto renal de un donante cadavérico. La niña fue sometida a nefrectomía bilateral previo al trasplante renal. En el estudio de histocompatibilidad HLA presentó 2 alelos HLA-A*02 compatibles, recibió timoglobulina como terapia de inducción, tacrolimus, micofenolato de mofetilo y esteroides como terapia de mantenimiento con evolución favorable.

Actualmente, la paciente mantiene inmunosupresión triple sin complicaciones. Su evolución ha sido favorable luego de 7 años de trasplante renal.

Debido al antecedente familiar de consanguinidad, antecedente de enfermedad renal en hermanos y cuadro compatible de tubulopatía como causa de ERC, se obtuvo una muestra de ADN genómico deshidratado, utilizando el método de precipitación en salado "Salting out", en el laboratorio de Histocompatibilidad y Biología Molecular de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Cayetano Heredia y enviado al laboratorio de Investigación de Félix Claverie-Martin, PhD; Coordinador de RenalTube en Tenerife, España, para el estudio genético del trastorno tubular primario. El resultado fue una mutación patogénica en homocigosis c.446 G>A (p.R149Q) ubicado en el exón 3 del gen CLDN16, que permitió la confirmación diagnóstica etiológica de un caso de hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHNC), sin defectos oculares severos.

DISCUSIÓN

La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHNC) es un trastorno tubular renal con un patrón autosómico recesivo caracterizado por pérdidas urinarias excesivas de magnesio y calcio, nefrocalcinosis bilateral e insuficiencia renal crónica progresiva en la infancia o la adolescencia.

HFHNC es una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva, con aproximadamente 120 casos notificados en todo el mundo Es producida por mutaciones en las proteínas ubicadas en las zonas de uniones estrechas "tight junction" del espacio intercelular denominadas claudina-16 y claudina-19 que están codificadas por los genes CLDN16 y CLDN19, respectivamente. [3,7]

Las claudinas son componentes clave del transporte paracelular, ubicadas en el segmento grueso ascendente del asa de Henle y desempeñan un papel importante en la regulación de la reabsorción de magnesio. Los canales para-celulares en la unión estrecha tienen propiedades de selectividad iónica similares a los canales transmembrana convencionales y debido a un gradiente de voltaje impulsa la reabsorción pasiva para celular de cationes divalentes como Mg^{2+} y Ca^{2+}. [4]

Las manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas en los pacientes con HFHNC incluyen en el 100% de los casos la hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis, pero además se ve que más del 80% puede presentar poliuria/polidipsia, incremento de la parathormona sérica, acidosis tubular renal distal incompleta e hipocitraturia. En menor proporción se han asociado manifestaciones como infecciones del tracto urinario, hiperuricemia, tetania y nefrolitiasis que acompañarían a la triada clásica según la evolución de la enfermedad [5,6]. En el caso presentado la paciente tuvo síntomas inespecíficos durante casi tres años lo que no permitió una sospecha diagnóstica precoz y favoreció la progresión a un estadio avanzado de enfermedad renal crónica que se encontró al momento de su diagnóstico.

Debido al modo de herencia, una gran proporción de los pacientes afectados se origina en poblaciones con alta frecuencia de padres consanguíneos. Actualmente se han identificado un total de 68 mutaciones de CLDN16 diferentes y 19 mutaciones de CLDN19 [3]. Siendo en nuestro caso confirmado la consanguinidad de los padres, además de la afectación de una hermana con un cuadro similar pero aun sin la confirmación del estudio genético; debemos enfatizar que la mutación patogénica en homocigosis c.446 G>A (p.R149Q), encontrada en la paciente ha sido previamente descrita por Tajima et al. [8], en un niño japonés.

El único tratamiento actual para la enfermedad renal secundaria a HFHNC es el trasplante renal en la etapa terminal, ya que la terapia de apoyo con suplementos de magnesio y el uso de diuréticos tiazídicos solamente retrasan la aparición de ERCD [3]. En la paciente se pudo llevar a cabo el trasplante renal en un momento de máxima gravedad sin tener aún la confirmación genética de su enfermedad de fondo la misma que recién se realizó dos años después durante su seguimiento.

La frecuencia de tubulopatías complejas en edad pediátrica está en incremento, son de presentación muy diversa y requieren un diagnóstico rápido debido a la gran importancia de su diagnóstico temprano y manejo oportuno para prevenir en primer lugar la afectación del crecimiento en el niño, en segundo lugar, la formación de cálculos y Nefrocalcinosis en edad temprana y así evitar el daño definitivo que requiera de terapias de reemplazo renal crónica.

En conclusión, el diagnostico etiológico obtenido en nuestra paciente nos evidencia la ocurrencia de tubulopatías hereditarias en nuestra población que requieren de estudios genéticos adicionales a nivel familiar para determinar la distribución de las mutaciones del gen CLDN16, de importancia en el tratamiento, pronóstico y prevención de nuevos casos mediante la consejería genética en las familias afectadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1;21-35.
2. Lv F, Xu XJ, Wang JY, Liu Y, Jiang Y, Wang O, Xia WB, Xing XP, Li M. A novel mutation in CLDN16 results in rare familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis in a Chinese family. Clin Chim Acta. 2016 Jun 1; 457:69-74. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.004.
3. Perdomo-Ramirez A, Aguirre M, Davitaia T, Ariceta G, Ramos-Trujillo E; RenalTube Group; Claverie-Martin F. Characterization of two novel mutations in the claudin-16 and claudin-19 genes that cause familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Gene. 2019 Mar 20; 689:227-234. doi: 10.1016/j.gene.2018.12.024.
4. Hou J, Goodenough DA. Claudin-16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010 Sep;19(5):483-8. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833b7125.
5. Benigno V, Canonica CS, Bettinelli A, von Vigier RO, Truttmann AC, Bianchetti MG. Hypomagnesaemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: a report of nine cases and a review. Nephrol Dial Transplant. 2000 May;15(5):605-10. doi: 10.1093/ndt/15.5.605.
6. Deeb A, Abood SA, Simon J, Dastoor H, Pearce SH, Sayer JA. A novel CLDN16 mutation in a large family with familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. BMC Res Notes. 2013 Dec 10; 6:527. doi: 10.1186/1756-0500-6-527.
7. Sikora P, Zaniew M, Haisch L, Pulcer B, Szczepańska M, Moczulska A, Rogowska-Kalisz A, Bieniaś B, Tkaczyk M, Ostalska-Nowicka D, Zachwieja K, Hyla-Klekot L, Schlingmann KP, Konrad M. Retrospective cohort study of familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis due to CLDN16 mutations. Nephrol Dial Transplant. 2015 Apr;30(4):636-44. doi: 10.1093/ndt/gfu374.
8. Tajima T, Nakae J, Fujieda K. Two heterozygous mutations of CLDN16 in a Japanese patient with FHHNC. Pediatr Nephrol. 2003 Dec;18(12):1280-2. Doi: 10.1007/s00467-003-1304-0.