

HIPOMAGNESEMIA familiar



MÒNICA VALL PALOMAR

Investigadora postdoctoral, Grupo de Fisiopatología Renal. Vall d'Hebron Institut de Recerca

¿Qué es la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis?

La **Hipomagnesemia Familiar con Hipercalciuria y Nefrocalcinosis (HFHNC)** es una enfermedad hereditaria minoritaria causada por alteraciones o variantes en los genes *CLDN16* o *CLDN19*, que dan lugar a las proteínas claudina-16 o claudina-19, respectivamente. Ambas claudinas regulan el transporte de calcio y magnesio en una región específica de los riñones, a nivel de los túbulos, de ahí que la HFHNC se incluya en el grupo de las tubulopatías.

La claudina-19, además de estar presente en los riñones, se encuentra también en la retina del ojo, por ello, algunos de los pacientes con alteraciones en esta proteína, también manifiestan síntomas oculares.

En los riñones, el trastorno de una de estas dos proteínas comporta la pérdida masiva de calcio y magnesio por orina, lo que explica la mayor parte de los síntomas.

Las manifestaciones clínicas, se expresan tanto a nivel renal como ocular, y son muy variables entre pacientes, también entre aquellos que presentan exactamente la misma alteración genética e incluso entre hermanos con la enfermedad. La mayoría de los pacientes con alteraciones en claudina-19 presentarán enfermedad ocular, que no aparece en los que tienen alteraciones en claudina-16.

En el gen de la claudina-19, existe una variante o mutación que se conoce como "mutación española/hispánica" y que está presente en un alto porcentaje de pacientes afectados de HFHNC españoles y del sur de Francia.

¿Cuáles son los síntomas?

El momento de aparición de los síntomas es variable, desde edades muy tempranas de la vida hasta la adolescencia. En los niños pequeños se puede observar poca ganancia de peso, o alteraciones en el crecimiento, dificultades en la alimentación y aumento de la cantidad de orina (poliuria), por lo que es frecuente que se diagnostiquen de infección urinaria. A veces si hay afectación ocular importante (miopía severa, movimientos oculares o nistagmos, o anomalías en la retina), puede incluso "ocultar" el problema renal. Es característico que los pacientes pierdan mucho calcio y magnesio en orina, manteniendo un calcio normal en sangre, pero con frecuencia magnesio bajo o hipomagnesemia. En los pacientes más mayores se suele detectar fallo renal al diagnóstico y ello puede normalizar el magnesio en sangre, lo que

dificulta el diagnóstico. Con mucha frecuencia, la enfermedad se sospecha por la observación mediante ecografía de nefrocalcinosis severa en los dos riñones (figura 1) en un paciente joven con síntomas que sugieren fallo renal. A veces los síntomas predominantes son los producidos por la hipomagnesemia como los calambres y espasmos musculares, o incluso convulsiones.

Hiper calciuria, hipermagnesuria e hipomagnesemia

La alteración de las proteínas claudina-16 o claudina-19 comporta un defecto en el transporte de calcio y magnesio que se pierden masivamente por la orina (hiper calciuria e hipermagnesuria, respectivamente). Aunque ambos electrolitos o iones se pierden por la orina, los niveles de calcio en sangre suelen mantenerse normales, mientras que los de magnesio tienden a disminuir (hipomagnesemia).

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis se define como el depósito de calcio en el tejido renal. En el caso de la HFHNC, este depósito de calcio es severo, tiene lugar en las regiones más internas de los riñones y suele estar presente muy precozmente desde el momento del diagnóstico. A pesar del tratamiento, no se observa que la nefrocalcinosis mejore.

Insuficiencia renal

Aunque se desconocen los mecanismos que desencadenan en la insuficiencia renal crónica en los pacientes con HFHNC, en ocasiones, una función renal deficiente está presente en muchos de los pacientes en el momento del diagnóstico. La velocidad de pérdida de función renal es muy variable, pero en todos los casos se desarrolla el fallo renal, momento en el que se requiere de

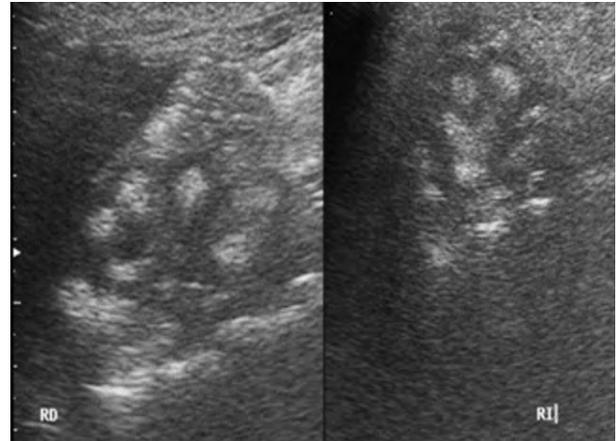


Figura 1. Imagen de ecografía renal en la que se evidencia severa nefrocalcinosis en ambos riñones (RD, riñón derecho; RI, riñón izquierdo).

tratamiento renal sustitutivo, ya sea en forma de diálisis o de trasplante renal. En general, eso sucede durante la adolescencia o la juventud, aunque hay casos descritos en los que el fallo renal tiene lugar en edades muy tempranas de la vida, incluso en el primer año.

El cuadro renal es similar en pacientes con cualquiera de los dos genes alterados *CLDN16* o *CLDN19*, y no se conoce bien si progresa al fallo renal más rápido en uno u otro caso.

Manifestaciones oculares

Únicamente en el caso de los pacientes con alteraciones en claudina-19, puede aparecer algún tipo de lesión ocular característica de la HFHNC como es el coloboma macular (una cicatriz característica en la mácula) que causa un déficit importante en la agudeza visual, y la miopía magna (miopía con más de 6-7 dioptrías).

Tratamiento en la HFHNC

A día de hoy, no existe tratamiento específico ni curativo para la HFHNC. El tratamiento general

se orienta a mejorar los síntomas e intentar frenar la progresión de la enfermedad.

Se recomienda mantener una correcta hidratación y una dieta baja en sal, proteínas y potasio con el fin de preservar la función renal, y bicarbonato o citrato para el manejo de la acidosis, que también es frecuente. Con la finalidad de aumentar los niveles de magnesio en sangre, se prescriben suplementos de magnesio y así evitar los síntomas, ya que muchas veces no se consigue normalizar el nivel de magnesio. También se utilizan medicaciones que intentan reducir la pérdida de calcio por la orina y la aparición de cálculos renales como los diuréticos tiazidas a dosis bajas y el citrato potásico, entre otros. Además es importante tratar a los pacientes con vitamina D activa para reducir el impacto en el hueso, evitar la aparición de raquitismo y optimizar el crecimiento. Cuando los pacientes desarrollan fallo renal, necesitan iniciar diálisis o recibir un trasplante renal, que es el único tratamiento curativo, ya que la enfermedad no vuelve a aparecer. Es importante mencionar que el trasplante renal cura la enfermedad renal, pero no tiene ningún efecto en las alteraciones oculares, en caso que estas existan.

Avances en la investigación de la enfermedad

Desde el año 2015, en el Vall d'Hebron Institut de Recerca, y bajo las directrices de la Dra. Anna Meseguer y la Dra. Gema Ariceta, se está ejecutando un proyecto de investigación cuyo objeto de estudio es la HFHNC.

El principal objetivo del proyecto es comprender el porqué de las diferencias clínicas en la intensidad y progresión de la enfermedad entre los pacientes que son tan destacables, incluso

con la misma variante genética. A la vez, y en paralelo, también se ha iniciado un camino hacia el descubrimiento de los mecanismos biológicos propios de la HFHNC, y la búsqueda de nuevos tratamientos que permitan reducir o enlentecer la progresión de la enfermedad y, en el mejor de los casos, curarla.

Para llevar a cabo el primer gran objetivo, se han abordado 2 estrategias complementarias:

1. El análisis del ADN para identificar variaciones genéticas que puedan modular la progresión de la enfermedad

Aunque una enfermedad esté causada por alteraciones en un gen determinado (en el caso de la HFHNC, *CLDN16* o *CLDN19*), se considera que variaciones en otros genes pueden modificar la expresión de la enfermedad. Incluso puede ocurrir que una variación genética no cause enfermedad en un individuo sano; pero en un paciente con alteración en un gen causante de enfermedad, esta misma variación genética puede modificar la progresión de la patología. Estos genes que pueden alterar el curso de una enfermedad se conocen como genes modificadores. En la figura 2 se ejemplifica este fenómeno. Concretamente, el Gen 1 representa el gen causante de la enfermedad y el Gen 2 el gen modificador que, en combinación con el Gen 1, hace que la enfermedad sea más severa.

En el caso de la HFHNC, con una gran variabilidad clínica de los pacientes, la existencia de genes modificadores es una posibilidad, y por eso en el laboratorio se han analizado los aproximadamente 20.000 genes contenidos en el ADN humano y se trabaja para identificar genes modificadores que están asociados con una progresión de la enfermedad renal más o menos severa.

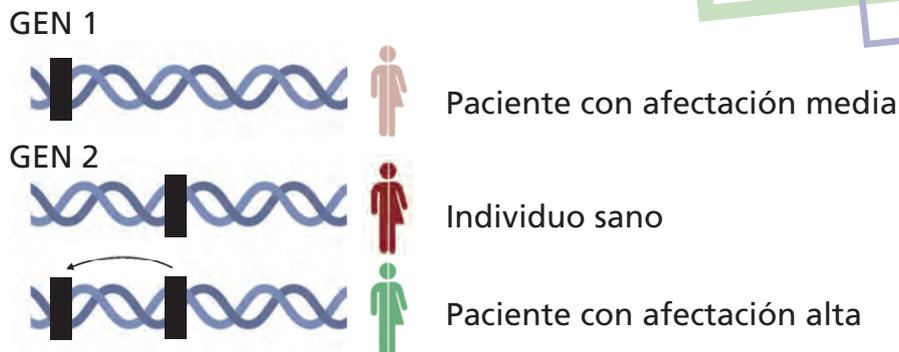


Figura 2. Definición esquematizada del efecto de los genes modificadores.

2. El análisis de unas moléculas (microARN) contenidas en unas vesículas (exosomas) que se secretan en la orina

La mejor manera de conocer qué procesos biológicos están participando en una enfermedad concreta, es disponer de una muestra del tejido (biopsia). No obstante, es un procedimiento generalmente invasivo y no siempre está indicado médicamente. Por este motivo, cuando los órganos afectados son los riñones, se conoce que la orina es una fuente de información de acceso fácil y no invasivo de lo que sucede en los riñones. En base a esto, en el laboratorio se han recogido orinas de pacientes españoles afectados de HFHNC, así como de personas sanas (e incluso muy parecidas genéticamente como son los hermanos) y se han obtenido los exosomas. Los exosomas son unas vesículas o corpúsculos muy pequeños presentes de forma natural en

la orina (también en sangre y otros fluidos corporales) y que contienen moléculas propias del órgano que las libera, incluyendo microARNs, en los que se ha focalizado en el estudio. Los microARNs son unas moléculas de ARN muy cortas que modifican o modulan el efecto de los genes de manera específica y selectiva, ya que regulan la producción de la proteína generada por el gen, tal como se muestra en la figura 3. El análisis de estos microARNs contenidos en los exosomas urinarios ha permitido deducir qué procesos biológicos están alterados en los riñones de los pacientes con HFHNC, en comparación con los de los individuos sanos. Como resultado de este estudio esperamos identificar moléculas diana, es decir, sobre las que pueda actuar un tratamiento, lo que permitirá diseñar medicaciones específicas que mejoren o, en el mejor de los casos, curen la enfermedad.

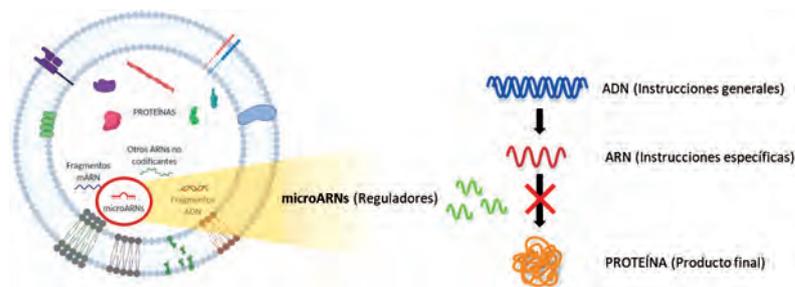


Figura 3. Exosomas y moléculas contenidas. Mecanismo de acción de los microARNs.