



# *Hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis: una tubulopatía debida a un trastorno específico en el transporte paracelular*

**M. Praga**

Servicio de Nefrología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

El intercambio de agua y solutos a través de un determinado epitelio se realiza por dos distintas vías: la transcelular y la paracelular. La primera se efectúa a través del citoplasma celular y está regulada por diversas bombas y transportadores presentes en las membranas celulares. Debido a la presencia de estos sistemas, los distintos epitelios corporales presentan una acusada especialización funcional (por ejemplo, la capacidad de los túbulos colectores renales para reabsorber agua en presencia de ADH o la de los hepatocitos para transportar ácidos biliares). El transporte transcelular es activo, presenta un alto grado de especificidad molecular y está estrechamente regulado. El epitelio tubular renal es un excelente ejemplo de estas propiedades; los mecanismos que gobiernan el transporte transcelular entre la luz tubular y la sangre han sido ampliamente estudiados. El componente paracelular del transporte epitelial presenta notables diferencias: es completamente pasivo, estableciéndose el intercambio por medio de los gradientes electro-osmóticos generados por el transporte transcelular. Asimismo, carece de la diversidad funcional y capacidad discriminante de éste. Sin embargo, en los últimos años se han producido avances de gran interés en la comprensión de los mecanismos implicados en el transporte paracelular.

El intercambio paracelular está regulado por las «tight junction», estructuras intercelulares clásicamente conocidas como «zonula occludens», en las cuales las membranas de las células epiteliales adyacentes entran en estrecho contacto. Las proteínas que constituyen estas estructuras y que determinan sus propiedades de permeabilidad y de permelecti-

vidad están siendo progresivamente identificadas<sup>1</sup>. La ocludina («occludin») fue la primera de estas proteínas específicas de las tight junctions que se identificó<sup>2</sup>. Posteriormente se identificó otro tipo de proteína, la claudina (claudin) de la que ya se conocen al menos 12 variantes<sup>3</sup>. El papel estructural y funcional de otras moléculas aparentemente específicas para estas uniones o «junturas» intercelulares está siendo rápidamente aclarado. Sin embargo, las relaciones funcionales entre estas proteínas y el intercambio paracelular de agua y solutos por el epitelio tubular renal eran totalmente desconocidas; no se conocía ninguna enfermedad que pudiera atribuirse a disfunción de las tight junctions.

La reabsorción tubular del magnesio (Mg) ajusta con enorme precisión los niveles plasmáticos del mismo. Se sabe que esta reabsorción ocurre sobre todo en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y que el flujo del catión a través del epitelio se hace por vía paracelular<sup>4</sup>. El síndrome de la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente pero extraordinariamente interesante desde el punto de vista de la fisiopatología renal. Diversos estudios clínicos (la mayoría procedentes de nuestro país) han ido delimitando su perfil clínico-evolutivo<sup>5-11</sup>: los enfermos muestran una hipomagnesemia persistente por pérdida renal de Mg, que no se corrige con la administración de Mg. Junto a ello existe hipercalciuria que no responde a la administración de diuréticos tiazídicos. Se observa una nefrocalcinosis progresiva y en paralelo un deterioro de la función renal que lleva a la mayoría de los pacientes a la necesidad de diálisis crónica en edades tempranas (2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> década de la vida). Junto a estos datos clave (hipomagnesemia por pérdida renal, hipercalciuria, nefrocalcinosis e insuficiencia renal progresiva), el cuadro clínico puede incluir polidipsia-poliuria, anomalías oculares (nistagmus, miopía grave, corioretinitis), infecciones urinarias de repetición, li-

**Correspondencia:** Dr. Manuel Praga  
Servicio de Nefrología  
Hospital Doce de Octubre  
Ctra. de Andalucía, km. 5,400  
Madrid

tiasis renal expulsiva, convulsiones, condrocalcinosis, hiperuricemia y crisis gotosas. Los pacientes que reciben un trasplante renal tras llegar a diálisis muestran una normalidad completa en el manejo renal del calcio (Ca) y del Mg<sup>11</sup>, demostrado el origen específicamente renal del trastorno. Entre los familiares con niveles sanguíneos normales de Mg existe una prevalencia elevada de hipercalciuria y parece existir una intrigante asociación con el riñón en esponja<sup>11</sup>.

Un estudio colaborativo internacional recientemente publicado ha descubierto las bases moleculares de este síndrome, abriendo perspectivas enormemente interesantes en torno a las implicaciones patogénicas de los mecanismos de transporte paracelular<sup>12</sup>. El estudio de 12 familias afectas, de distinta procedencia (España, Italia, Arabia Saudita, Líbano, Inglaterra, Australia) estableció, mediante análisis de polimorfismos genéticos, el ligamiento de la enfermedad con un segmento del cromosoma 3q. Análisis posteriores más refinados, centrados en una familia con muchos casos afectos y parentescos relativamente alejados y en otra compuesta por dos hermanas casadas con una pareja de hermanos, con dos descendientes afectos, permitieron centrar la búsqueda en un intervalo más restringido de dicho cromosoma. Uno de los genes localizados, que fue denominado paracelina-1 (PCLN-1), codificaba una proteína de 305 aminoácidos, con cuatro dominios transmembrana y dos dominios extracelulares. La secuencia y la estructura de esta proteína mostraba una acusada similitud con la familia de las claudinas, una de las proteínas específicas, previamente identificadas, de las «tight junctions».

El paso siguiente, una vez conocida la estructura completa de este gen, fue el análisis de posibles mutaciones en el mismo que se asociaran con la enfermedad; se demostraron 10 mutaciones diferentes que alteraban la proteína (terminaciones prematuras, mutaciones de significado errónea o «missense», alteraciones del procesado del mRNA) y que se asociaban con la presencia del síndrome de hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis. En un análisis de 160 cromosomas de sujetos control no se detectó ninguna mutación.

El estudio mediante Northern (RNA) blots demostró que la PCLN-1 se expresaba únicamente en el riñón, siendo negativa su presencia en hígado, pulmón, corazón, páncreas y otros varios órganos. Mediante microdissección de segmentos de nefronas se observó que la expresión de PCLN-1 estaba restringida a la porción gruesa ascendente del asa de Henle y al túbulo contorneado distal. La preparación de un anticuerpo dirigido contra la PCLN-1 demostró la presencia de esta proteína de nuevo en los seg-

mentos de la nefrona referidos y además, mediante microscopia confocal, se observó su localización específica en los espacios intercelulares («tight junctions») de dichos segmentos. La tinción concomitante con anticuerpos contra la PCLN-1 y la ocludina mostró la localización conjunta de ambas proteínas en dichas estructuras.

En resumen, el estudio demuestra que la paracelina-1 regula la reabsorción paracelular de Ca y Mg, probablemente formando un poro o canal paracelular que permite el paso de estos cationes movidos por gradientes electroquímicos. Las anomalías genéticamente determinadas (mutaciones en el gen PCLN-1) de esta proteína conducirían a una imposibilidad para la reabsorción adecuada, con la consiguiente hipomagnesemia. La reabsorción paracelular de Ca también se afectaría, pero dado que el manejo tubular de este catión está también regulado por transporte celular (regulado por la PTH), sus niveles sanguíneos permanecen dentro de la normalidad. Sin embargo, la hipercalciuria resultante conlleva consecuencias patogénicas probablemente más trascendentes que la hipermagnesiuria: nefrocalcinosis y pérdida progresiva de función renal. La importancia del estudio radica en que por primera vez se detecta una enfermedad asociada a un trastorno específico de los mecanismos de transporte paracelular. Este hallazgo abre la puerta a la posibilidad de que otras proteínas paracelulares, en concreto la ocludina y las diversas claudinas, tengan permeabilidades selectivas para el manejo de solutos por distintos epitelios<sup>13</sup>. A su vez, anomalías en la composición de estas proteínas puede originar patologías pendientes de identificar.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fanning AS, Mitc LL, Anderson JM: Transmembrane proteins in the tight junction barrier. *J Am Soc Nephrol* 10: 1337-1345, 1999.
2. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S: Occludin: A novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol* 123: 1777-1788, 1993.
3. 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* 96: 511-516, 1999.
4. Agus ZS, Wasserstein A, Goldfarb S: Disorders of calcium and magnesium homeostasis. *Am J Med* 72: 473-488, 1982.
5. Manz F, Scharer K, Janka P, Lombeck J: Renal magnesium wasting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria and nephrocalcinosis in sibilings. *Eur J Pediatr* 128: 67-79, 1978.
6. 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* 197: 39-52, 1981.
7. Castrillo JM, Rapado A, Traba ML, Esbrit P, Hernando L: Nefrocalcinosis con hipomagnesemia. *Nefrología* 3: 159-165, 1983.

## M. PRAGA

8. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M: Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1: 465-472, 1987.
9. Heras M, Izaguirre C, Garin A, Loris C: Hipomagnesemia, hiper calciuria con nefrocalcinosis y alteraciones oculares. *Nefrología* 7: 26, 1987.
10. 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* 40: 83-87, 1985.
11. Praga M, Vara J, González-Parra E, Andrés A, Alamo C, Araque A, Ortiz A, Rodicio JL. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 47: 1419-1425, 1995.
12. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velázquez H, Al-Sabban E, Praga M, Casai G, Bettinelli A, Colussi G, Rodríguez-Soriano J, McCredie D, Mildford D, Sanjad S, Lifton RP. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg<sup>2+</sup> resorption. *Science* 285: 103-106, 1999.
13. Wong W, Goodenough DA: Paracellular channels. *Science* 285: 62, 1999.

### Cambios de domicilio Revista «NEFROLOGIA»



Los suscriptores que hayan cambiado de domicilio, o que quieran que se les envíe la revista «NEFROLOGIA» a otro lugar, distinto al habitual, deben enviarnos todos los datos completos; es decir, nombre y apellidos, antiguo y nuevo domicilio. O bien, cumplimentar el boletín adjunto

Los envíos deben realizarse a:  
**Revista «NEFROLOGIA»**  
c/ Ciudad Industrial Venecia-2 Alfa III  
Oficina 160. Isabel Colbrand, 10.  
28050 MADRID.

También pueden enviarse al fax número 91 358 90 67.

(Si no caben los datos en los espacios reservados, utilice abreviaturas. Por ejemplo: Gral. por General o Sta. por Santa.

NOMBRE, 1º APELLIDO, 2º APELLIDO	
DIRECCION ANTIGUA (Calle o plaza, número, piso, letra...)	
POBLACION	CODIGO POSTAL
PROVINCIA	
NUEVA DIRECCION (Calle o plaza, número, piso, letra...)	
POBLACION	CODIGO POSTAL
PROVINCIA	