Rev Esp Endocrinol Pediatr 2018; Volumen 9. Edición 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Jul.484

Hipomagnesemia grave por mutación en el gen *TRPM6*

Severe hypomagnesemia secondary to TRPM6 gene mutation

Eva González Oliva, Carolina Torres Chazarra, Pablo Manzanera García, Fernando Aleixandre Blanquer

Pediatría. Hospital General Universitario. Elda, Alicante

Resumen

Presentamos una lactante de 7 meses de edad que presentó convulsiones repetidas por la presencia simultánea de hipocalcemia, hipomagnesemia e hipoparatirodismo secundario a la hipomagnesemia. Tras las exploraciones complementarias se concluyó que era portadora de una hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH) (OMIM 602014), que se confirmó con el hallazgo de mutaciones en heterocigosis en el gen *TRPM6*, responsable de un canal de magnesio. El tratamiento exclusivo con sales orales de magnesio la mantiene un año después asintomática y con buen estado de salud.

Palabras clave: Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Convulsión, Hipoparatiroidismo

Abstract

We report a 7-month-old infant who presented with repeated seizures due to the simultaneous presence of hypocalcemia, hypomagnesemia and hypoparathyroidism secondary to hypomagnesemia. Ancillary examinations concluded that she had hypomagnesemia with secondary hypocalcemia condition (HSH) (OMIM 602014), which was confirmed by the finding of mutations in heterozygosis in the TRPM6 gene responsible for a magnesium channel. The exclusive treatment with oral magnesium salts keeps the infant, one year later, asymptomatic and healthy.

Key Words: Hypomagnesemia, Hypocalcemia, Seizures, Hypoparathyroidism

Correspondencia:
Eva González Oliva, Pediatría
Hospital General Universitario
Carretera de Elda a Sax s/n.
03600 Elda, Alicante, Tel: 966989075
E-mail: faleixandre@gmail.com

Introducción

Comunicamos el caso de una niña lactante que a los 7 meses de edad presentó convulsiones afebriles, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipoparatiroidismo secundario y transitorio. La hipomagnesemia es una situación poco frecuente en la edad pediátrica[1,2] que obliga a realizar el diagnóstico diferencial entre causas relacionadas con una menor ingesta o aporte, redistributivas, digestivas y renales. El tratamiento puede ser urgente en casos de hipomagnesemia grave por el riesgo de desarrollar arritmias cardíacas graves o fatales[1, 3-5].

Caso clínico

Se trata de una lactante que fue fruto de embarazo espontáneo, adecuadamente controlado, con sus padres sanos y sin consanguineidad. Fue nacida a

término, con peso al nacimiento de 3330 gramos (P50%) y longitud de 50 cm (p50%). El cribado metabólico y auditivo fue normal. Fue alimentada desde el inicio con lactancia artificial y desde el primer mes de vida con suplementos de vitamina D_3 (300 UI/día). Recibió todas las vacunas del calendario obligatorio y no hubo retrasos en la aparición de los hitos del desarrollo.

La niña fue traída a las Urgencias de Pediatría a los 7 meses de vida por haber presentado en su domicilio una crisis convulsiva afebril de dos minutos de duración acompañada de versión oculocefálica y seguida de hipertonía generalizada con movimientos tónico-clónicos distales de extremidades y somnolencia postictal. El fenotipo de la niña no presentaba dismorfias, sus manos y pies eran armónicos y no había alteraciones de la línea media. El peso era de 9,315 kg (P98), la longitud de 67,5 cm (P54), el PC de 45 cm (P89), la Tª de 36,5 ºC, la FR de 60 rpm, la FC de 114 lpm, la SatO2 de 98%, la TA de 105/65 mmHg. Los resultados analíticos en el momento de su primera asistencia en urgencias fueron normales para la glucosa, la urea, la creatinina, el Na+, el K+, GOT y GPT, PCR y la gasometría.

La paciente repitió una segunda y una tercera crisis de idénticas características en el segundo y séptimo día de ingreso hospitalario, por lo que en este momento se inició el tratamiento anticomicial con levetiracetam.

En el noveno día de ingreso (día cero de la evolución) la niña volvió a presentar una convulsión afebril, encontrándose los niveles plasmáticos de levetiracetam en el rango bajo de la normalidad y en este mismo día se detectó la presencia de una grave hipocalcemia de 6,7 mg/dl acompañada de una hiperfosforemia de 7,5 mg/dl y de una hipomagnesemia de 0,33 mg/dl (valor mínimo alcanzado de 0,26 mg/dl) (valores normales en lactantes > 1,6 mg/dl y >1,4 mg/dl en niños, mayores y adultos)[2], con unas cifras de PTH de 12,0 ng/ml (Tabla 1).

La primera de nuestras sospechas diagnósticas fue la de un hipoparatiroidismo primario no sindrómico (hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperfosforemia) al carecer la paciente de signos físicos sugestivos de síndrome de Di George y por ello se trató *per os* con gluconato cálcico, sulfato de magnesio y vitamina D3 (que se sustituyó al tercer día por alfa-calcidiol). La RNM cerebral fue normal y en la ecografía renal no hubo signos de nefrocalcinosis.

Tras este primer tratamiento combinado la niña fue necesitando aumentos progresivos de los aportes orales de Mg^{++} y bolos intravenosos de sulfato de Mg^{++} cuando las cifras fueron <1 mg/dl (sulfato de Mg al 50%, 0,2 ml.kg en 30 minutos iv lentamente) para lograr normalizar la magnesemia. En la hipomagnesemia está indicado el tratamiento oral si las cifras de Mg^{++} son > 1 mg/dl, y la hipomagnesemia crónica se trata por vía oral con sales de Mg^{++} (6 - 15 mg/kg/día en tres dosis)[2].

La corrección de la hipomagnesemia se acompañó también de la normalización de la calcemia y de las cifras de PTH lo que permitió retirar los aportes orales de calcio y alfa-calcidiol, descartando de este modo el diagnóstico inicial de hipoparatiroidismo primario (Tabla 1). Actualmente está asintomática sólo con aportes de Mg^{++} oral (54 mg/kg/día de Mg^{++} elemento) que ha permitido normalizar sus cifras de Mg, P, Ca y PTH (Tabla 1).

En definitiva, ante una hipomagnesemia con pérdida renal significativa de este elemento en presencia concomitante de hipomagnesemia sérica solicitamos el estudio del gen *TRPM6*, causante de la hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH). Mediante el análisis directo del gen *TRPM6* se detectaron los siguientes cambios en heterocigosis: (-1) una transversión de un G por una A (c.2538G>A) que a nivel de proteína presumiblemente no genera ningún cambio de aminoácido (p.Thr846Thr); sin embargo, dado que el cambio involucra al último nucleótido del exón 19 lo más probable es que afecte al correcto procesamiento del ARNm y que por tanto se trate de un cambio probablemente patogénico; los programas de predicción *in silico* consideran que probablemente afecte al *splicing* y - 2) una deleción *inframe* en heterocigosis de nueve nucleótidos (c.3298_3306del) que presumiblemente genera, a nivel de la proteína, la deleción de 3 aminoácidos (p.Trp1100_Pro1102del); los programas de predicción *in silico* utilizados consideran que probablemente se trate de un cambio benigno y de significado clínico incierto.

Posteriormente al alta se comprobó en ambos progenitores la normalidad del Ca, P, Mg (madre española y padre argentino) y que cada progenitor era portador de una de las mutaciones.

En enero de 2018, sin consejo genético, nació un hermano varón que no desarrolló clínica, que tuvo cifras normales de Mg, Ca y PTH y sin ninguna alteración en el gen *TRPM6*.

Discusión y comentario

Nos enfrentábamos a una lactante con las siguientes manifestaciones clínicas: varias convulsiones afebriles repetidas asociadas a profundas alteraciones del medio interno mineral (hipocalcemia, hiperfosforemia, hipomagnesemia y valores bajos de PTH). Este perfil de alteraciones iónico-metabólicas inicialmente nos dirigió a considerar que se tratara de un hipoparatiroidismo primario[6] (Tabla 2). En es-

Tabla 1. Evolución datos analíticos y respuesta a los tratamientos.

Días Evolución	Ca^{++} (mg/dl) (8.5-10.5)	Fósforo (mg/dl) (2.5-5.0)	Mg^{++} (mg/dl) (1.6-2.55)	PTH (ng/ml) (15-65)	Ca/Cr (0.03-0.8)	Mg/Cr (0.13-0.49)	FeMg (3-5%)	25OHD (ng/ml) (30-100)	Tratamiento
0	6,70	7,50	0,33	12,0					GlucCa 10% (vo) 60mg/kg/día VitD3 600UI/día Sulf Mg (vo) 3mg/kg/día
1	6,28	7,63	0,26	17,9					"GlucCa 10% (vo) 60mg/kg/día VitD3 600UI/día Sulf Mg (vo) 40mg/kg/día"
3	7,40	7,90	0,40						"GlucCa 10% (vo) 60mg/kg/día Alfacalcidiol 1mc/Kg/día Sulf Mg (iv) 25-50mg/kg/dosis"
4	8,75	6,58	1,38	29,1					"Alfacalcidiol 1mc/Kg/día Sulf Mg (vo) 24mg/kg/día"
5	8,76	6,13	0,96	57,6					"Alfacalcidiol 1mc/Kg/día Sulf Mg (iv) 50mg/kg/dosis Sulf Mg vo: 29mg/kg/día"
6	11,16	6,41	1,49	15,8					"Sulfato Mg vo 41mg/kg/día Alfacalcidiol 1mc/Kg/día"
7	10,40	6,54	0,96	10,5					"Pidolato Mg vo 48mg/kg/día Alfacalcidiol 1mc/Kg/día"
18	10,01	5,96	1,34	14,4	1,03	0,28	5,50%		Pidolato Mg vo 54mg/kg/día **Alta Hospital**
1 mes	10,20	6,00	1,79	19,7	0,78	0,28			
3 meses	10,40	5,60	1,90	22,6			2,50%	29	Pidolato Mg vo 54 mg/kg/día
6 meses	10,27	5,4	1,80	13,2	0,008	0,3	No		
9 meses	10,26	5,21	1,93	23	0,07	0,17	4,06%	40	
12 meses	9,85	5,21	1,85	16,5	0,031	0,13	2,49%		
15 meses	9,77	-	1,88	14,1	0,04	0,05	10,0%	49	
18 meses	10,12	4,74	1,97	10,7	No		No	42	
21 meses	10,04	-	1,97	14,0	No		No	31	
34 meses	10,44	5,61	1,83	15,5	0,07	0,09	3,8%	28	

Ca^{++}: calcemia. Mg^{++}: magnesemia. PTH: hormona paratiroidea. Ca/Cr: índice renal calcio/creatinina. Mg/Cr: índice renal magnesio/creatinina. 25OHD: 25-hidroxivitamina D. $FeMg^{++}$: Fracción de excreción renal de Mg ($FeMg^{++}$ = (UMg x PCr x 0.7) / (PMg x UCr)*100 (normal 3-5% y menor del 2% si existe pérdida extrarrenal de Mg)[2]. GlucCa: gluconato de calcio intravenoso. Sulf Mg: sulfato de magnesio intravenoso. Pidolato Mg: pidolato de magnesio oral. VitD3: colecalciferol oral gotas. Para los índices Ca/Cr y Mg/Cr se muestran los valores de p5 y p95[2].

tos primeros momentos de la asistencia se excluyó el raquitismo nutricional tanto por la anamnesis como por la exploración y la radiología de los huesos largos.

Por otro lado, las cifras tan extremadamente bajas de magnesio sérico (con un valor mínimo que llegó a ser de solo 0,26 mg/dl) nos obligó a considerar aquellas situaciones de pérdidas ocultas renales e

Tabla 2. Causas de hipoparatiroidismo[6].

Hipoparatiroidismo Primario genético	• Alteraciones genéticas en la síntesis de la PTH deherencia AD, AR o RL • Hipoparatiroidismo AD asociado a sordera neurosensorial y displasia renal (síndrome HDR) • Síndrome de DiGeorge motivado en el 80-90% por deleciones en el cromosoma 22q11 (CATCH-22) que asocia defectos cardíacos, alteraciones faciales, hipoplasia tímica, alteraciones del paladar • Síndrome de Sanjad-Sakati y Kenney Caffey con retraso mental, dismorfismo facial, fallo severo del crecimiento y otras alteraciones como otoesclerosis e inmunodeficiencia • Alteraciones mitocondriales como el síndrome de Kearns Sayre, síndrome MELAS,etc
Hipoparatiroidismo Primario adquirido	• Transitorio tras tiroidectomía • Tras paratiroidectomía • Por depósitos de hierro por hemotransfusiones múltiples • Depósitos de cobre en la enfermedad de Wilson • Infecciones: SIDA, etc
Hipoparatiroidismo por alteraciones del sensor de Ca^{++}	• Hipoparatiroidismo por defectos en el receptor sensor del calcio de causa AR por mutaciones activadores del sensor del calcio (3q13, CaSR) que hace que la PTH no se libere con niveles habituales de calcemia
AD: herencia autosómica dominante. AR: herencia autosómica recesiva. ARLX: herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X.	

intestinales de este mineral, y especialmente cuando la propia evolución de la paciente nos mostró que tanto la hipomagnesemia plasmática como todas las alteraciones metabólicas se corrigieron finalmente con la única aportación de sales magnésicas por vía oral y/o intravenosa (Tabla 3).

En un segundo momento consideramos todas aquellas situaciones en las que la hipocalcemia pudiera ser causada por un hipoparatiroidismo secundario, transitorio e inducido por una profunda hipomagnesemia. Encarando las entidades que cursan con pérdida renal de magnesio las posibilidades eran: síndrome de Gitelman (hipokaliemia, hipomagnesemia, hipocalciuria asociadas a alcalosis metabólica), síndrome de Barter tipo III (hipopotasemia, alcalosis metabólica y posible hipomagnesemia), hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHN) e hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH) (Tabla 4).

El Mg^{++} es el segundo catión intracelular y su homeostasis viene regulada por el riñón que adapta su eliminación urinaria a la ingesta y a las necesidades. El 80% del magnesio sérico se filtra libremente en el glomérulo, pero menos del 5% se pierde en la orina. En el túbulo proximal se reabsorbe el 20-30%, el 70% en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y el 10-15% en el túbulo distal. La reabsorción del Mg^{++} está regulada por la PTH, el Mg^{++} intraluminal, el equilibrio ácido-base, el K^{+} y el P^{+} en plasma, la natriuresis y el volumen urinario[2].

Ante una hipomagnesemia grave como la que presentaba nuestra paciente cabría esperar una fracción de excreción de Mg^{++} [$FeMg^{++}$ = (UMg x PCr x 0,7) / (PMg x UCr)*100] baja si la paciente tuviese pérdidas extrarrenales de este elemento, pero incluso con cifras bajas de magnesio plasmático (1,24 y 1,34 mg/dl) la niña tenía $FeMg^{++}$ del 4-5,5%, lo que apoyaba la existencia de una pérdida de magnesio de origen tubular renal, ya que en situación de depleción magnésica una $FeMg^{++}$ > 2% se considera indicativa de una pérdida renal de este catión[7,8]. Ya con valores normales de Mg^{++} plasmático, la $FeMg^{++}$ fue del 10% (pérdida intensa renal de magnesio). Importa señalar que en una serie de reciente publicación de pacientes con HSH las cifras de $FeMg^{++}$ oscilaron entre 2,1-14,3%[7].

La hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH) (OMIM 602014) o hipomagnesemia intestinal primaria es un trastorno genético poco frecuente, autosómico recesivo, cuya fisiopatología radica en un defecto en la reabsorción de magnesio en el intestino y en el túbulo distal[9-13]. Está causada por mutaciones en el gen *TRPM6* (del que se han comunicado 38 mutaciones) que se encuentra situado

Tabla 3. Causas de hipomagnesemia[2].

Gastrointestinales	• Disminución de la absorción intestinal: malabsorción, intestino corto, ileostomía, diarrea prolongada, uso de laxantes, hipomagnesemia primaria intestinal (enfermedad de Paunier) • Disminución de la ingesta • Retraso del crecimiento intrauterino
Renales	• Adquiridas: defectos tubulares (diuresis postobstructiva, fase diurética postnecrosis tubular aguda o postransplante renal, drogas) • Tubulopatías congénitas pierde Mg: síndrome de Gitelman, síndrome hipomagnesia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis • Endocrinas: hipoparatiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus, hijo de madre diabética,hiperaldosteronismo • Otras: síndrome del hueso hambriento, hipercalcemia, depleción de fosfatos, expansión devolumen

Tabla 4. Tubulopatías que cursan con hipomagnesemia[2,12,13].

	Bioquímica sangre	Bioquímica orina		Lugar nefrona afectado	Gen implicado
HFHN	Mg bajo Úrico elevado	Mg elevado Ca elevado	Anomalías oculares	Rama gruesa Asa Ascendente Henle	*CLDN16 CLDN19*
S. Gitelman	Bicarbonato elevado K bajo Mg bajo	Ca bajo Mg elevado EFK elevada	Renina elevada Aldosterona elevada Defecto Concentración poco patente	TCD	*SLC12A3*
HSH	Mg bajo Ca bajo	Mg elevado		TD	*TRPM6*

HFHN: hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. HSH: hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria. Mg: magnesio. Ca: calcio. K: potasio. EFK: excreción fraccional de potasio. TCD: túbulo contorneado distal. TD: túbulo distal.

en el cromosoma 9q21.13 y que codifica para la proteína melastatina la cual actúa como un canal (expresado en las células epiteliales del intestino grueso, los túbulos contorneados distales renales, los pulmones y los testículos) que permite el paso celular de los iones de magnesio y pequeñas cantidades de iones de calcio. El transporte activo de magnesio por *TRPM6* prevalece en presencia de concentraciones intestinales bajas de magnesio y los pacientes con HSH no pueden absorberlo pese a concentraciones intracelulares bajas del mismo.

El estudio de segregación familiar mostró que ambas alteraciones, no descritas en las bases de datos y de significado clínico incierto, se encontraban en posición *trans* (cada progenitor fue portador de una de las dos mutaciones), todo ello compatible con una herencia recesiva lo que reforzaba el carácter patológico de ambas variantes. En nuestro ámbito clínico de trabajo resulta inviable, por el momento, realizar estudios funcionales de ambos cambios para conocer su patogenicidad, pero el nacimiento del hermano varón de la paciente sirvió para mostrar en esta familia la perfecta cosegregación del fenotipo con el genotipo, lo que nos sugiere la patogenicidad de esta combinación en nuestra paciente.

En resumen, la edad de nuestra paciente (4-12 meses), la grave hipomagnesemia con hipocalcemia y las manifestaciones iniciales son las descritas en la bibliografía y las más frecuentes en estas edades.

Además, en la familia existe una perfecta segregación entre los dos hermanos, sus signos y síntomas y las alteraciones genéticas halladas.

Agradecimientos

A la Dra. María García Hoyos y a la Dra. Ana Arteche López, por el estudio genético realizado en la paciente (IMEGEN. Parque Científico. Universidad de Valencia. España).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. González Pérez E, Santos Rodríguez F, Coto García E. Hemostasia del magnesio. Etiopatogenía, clínica y tratamiento de la hipomnagnesemia. A propósito de un caso. Nefrología 2009; 29(6): 518-524. http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v29n6/04_revision2.pdf

2. Aguirre Meñica M, Ariceta Iraola G. Alteraciones electrolíticas. En: Antón M, Rodríguez LM, compiladores. Nefrología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. P 27-36.

3. Herrera Gomar M, Pérez Zepeda MU, Zavala García C, Lizardi Cervera J. Cambios electrocardiográficos por hipomagnesemia. Médica Sur 2003; 10: 94-96. http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2003/ms032d.pdf.

4. Patel S, Rayanagoudar G, Gelding S. Familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. BMJ Case Reports 2016; doi:10.1136/bcr-2016-216870. http://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-216870.long.

5. Klevay LM, Milne DB. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. The American Journal of Clinical Nutrition 2002; 75: 550-554. https://academic.oup.com/ajcn/article/75/3/550/4689350.

6. Vela Desojo H, Pérez de Nanclares G, Grau G, Aguayo A, Rodríguez A, Rica I. Hipoparatiroidismo. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4 (Suppl) 119-126. doi: https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.161.

7. Astor MC, Løva K, Wolff ASB , Nedrebø B, Bratland E , Steen-Johnsen J *et al*. Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. Endocrine Connections 2015; 4: 215-222. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566842/pdf/ec-04-215.pdf.

8. Katayama K, Povalko N, Yatsuga S, Nishioka J, Kakuma T, Matsuishi T *et al*. New TRPM6 mutation and management of hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. Brain & Development 2015; 37: 292-298. http://repository.kurumeu.ac.jp/dspace/bitstream/11316/367/4/37104B2833.pdf.

9. Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S, Pechmann U, Kusch K, Pelken L *et al*. Novel TRPM6 mutaciones in 21 families with hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. J Am Soc Nephrol 2005;16 (10):3061-3069. http://jasn.asnjournals.org/content/16/10/3061.full.pdf html.

10. Laínez S, Schlingmann KP, van der Wijst J, Dworniczak B, Van Zeeland F, Konrad M *et al*. New TRPM6 missense mutations linked to hypomagnesemia with secondary hipocalcemia. European Journal of Human Genetics 2014;22;497-504. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953905/pdf/ejhg2013178a.pdf

11. Esteban-Oliva D, Pintos-Morell G, Konrad M. Long term follow-up of a patient with primary hypomagnesaemia and secondary hypocalcemia due to a novel TRPM6 mutation. Eur J Pediatr 2009; 168:439-442. https://rd.springer.com/content/pdf/10.1007/s00431-008-0767-1.pdf

12. Rodrigo Jiménez MD, Monge Zamorano M. Formas frecuentes de presentación de la patología tubular renal. En: Antón M, Rodríguez LM, compiladores. Nefrología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. P 37-44.

13. Marín Serra J, Ferrando Monleón S. Valoración de la función renal. En: Antón M, Rodríguez LM, compiladores. Nefrología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. P 59-64.