



Revisión

Enfermedades renales que cursan con hipomagnesemia. Comentarios acerca de una nueva tubulopatía hipomagnesémica de origen genético

Víctor M. García-Nieto^{a,*}, Félix Claverie-Martin^b, Teresa Moraleda-Mesa^a, Ana Perdomo-Ramírez^b, Gloria M^a Fraga-Rodríguez^c, María Isabel Luis-Yanes^a, Elena Ramos-Trujillo^{b,d} y Grupo RenalTube

^a Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^c Nefrología Pediátrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Departamento de Medicina Física y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Hipomagnesemia
Asa de Henle
Túbulo contorneado distal
Canal TRPM7
Tubulopatías

R E S U M E N

Las enfermedades renales que cursan con hipomagnesemia son un grupo complejo y variopinto de tubulopatías producidas por mutaciones en genes que codifican proteínas que se expresan en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal. En el presente artículo revisamos la descripción inicial, la expresividad clínica y la etiología de cuatro de las primeras causas de tubulopatías hipomagnesémicas que se describieron: las enfermedades de Bartter tipo 3 y Gitelman, la hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria autosómica recesiva y la hipomagnesemia familiar con hiper calciuria y nefrocalcinosis. A continuación, se describen los patrones bioquímicos básicos que se observan en las hipomagnesemias tubulares renales y las modalidades de transporte e interacción que concurren entre los transportadores implicados en la reabsorción de magnesio en el túbulo contorneado distal. Finalmente, se comunica la reciente descripción de una nueva tubulopatía hipomagnesémica, la hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria tipo 2 causada por una reducción de la actividad del canal TRPM7.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vgarcianieto@gmail.com (V.M. García-Nieto).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.02.008>

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Renal diseases that course with hypomagnesemia. Comments on a new hereditary hypomagnesemic tubulopathy

ABSTRACT

Renal diseases associated with hypomagnesemia are a complex and diverse group of tubulopathies caused by mutations in genes encoding proteins that are expressed in the thick ascending limb of the loop of Henle and in the distal convoluted tubule. In this paper, we review the initial description, the clinical expressiveness and etiology of four of the first hypomagnesemic tubulopathies described: *Type 3 Bartter* and *Gitelman diseases*, *Autosomal recessive hypomagnesemia with secondary hypocalcemia* and *Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*. The basic biochemical patterns observed in renal tubular hypomagnesemias and the modalities of transport and interaction that occur between the transporters involved in the reabsorption of magnesium in the distal convoluted tubule are described below. Finally, the recent report of a new renal disease with hypomagnesemia, *Type 2 hypomagnesemia with secondary hypocalcemia* caused by reduced TRPM7 channel activity is described.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Hypomagnesemia
Loop of Henle
Distal convoluted tubule
TRPM7 channel
Tubulopathies

Introducción

Los túbulos renales seleccionan los solutos filtrados, de tal modo que son absolutamente necesarios para mantener la homeostasis corporal. La mayoría de los solutos son reabsorbidos y retornados a la sangre; los que no son necesarios se eliminan por la orina.

En las primeras regiones tubulares la reabsorción es muy intensa (por ejemplo, 65% del sodio filtrado en el túbulo proximal y 25% en la rama ascendente del asa de Henle). Por eso, las tubulopatías que cursan con un daño intenso en esos segmentos (síndrome de Toni-Debré-Fanconi y síndrome de Bartter, por ejemplo) pueden ser muy graves y difíciles de tratar por la dificultad de compensar las pérdidas de solutos inherentes a las mismas.

Por tanto, corresponde al túbulo distal y al ducto colector «afinar», dar los últimos «retoques» en la recuperación de los solutos necesarios para el organismo y que no deben perderse por la orina. Esta tarea es muy compleja para lo que se necesita una especialización adecuada.

El túbulo contorneado distal

Para resaltar su importancia, baste recordar el interés funcional de la mácula densa como sensor de la concentración del sodio intratubular dentro de la estructura del aparato yuxtaglomerular. Baste insistir, asimismo, que en el túbulo distal existe el único canal específico renal destinado a la reabsorción de calcio (ECaC) cuya función está modulada por diversas hormonas y que la regulación del transportador de cloruro de sodio (NaCl) sensible a tiazidas es muy compleja, como se advierte al estudiar la fisiopatología del síndrome de Gordon. Además, el túbulo distal tiene un compromiso funcional importante en la reabsorción de calcio y magnesio (Mg^{2+}) y tiene la actividad más elevada de Na^+ , K^+ -ATPasa de la nefrona

que se sitúa en la membrana basolateral y suministra la energía necesaria para el transporte iónico en este segmento. La complejidad de la regulación de la reabsorción tubular de Mg^{2+} se manifiesta en el gran número y diversidad de las tubulopatías hipomagnesémicas.

Fisiología del manejo tubular renal del Mg^{2+}

El Mg^{2+} se filtra en el glomérulo. En el túbulo proximal, entre 10 y 25% de la carga inicialmente filtrada se reabsorbe a través de una ruta paracelular pasiva que es poco conocida. La rama gruesa ascendente del asa de Henle reabsorbe aproximadamente entre 50 y 70% de la carga filtrada de Mg^{2+} mediante un transporte paracelular pasivo. El 5 a 10% restante del Mg^{2+} filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado distal a través de una ruta transcelular activa. Por ello, las causas de hipomagnesemia de origen renal se localizan en el asa de Henle y en el túbulo distal. Al final, más de 96% del Mg^{2+} filtrado se reabsorbe a lo largo de la nefrona.

Descripción histórica de las principales causas de hipomagnesemia

a) En 1962, Bartter et al. comunicaron los datos clínicos y bioquímicos observados en dos pacientes varones de cinco y 25 años, respectivamente, afectados de una nueva enfermedad caracterizada por retraso del crecimiento, hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, hiperaldosteronismo, presión arterial normal, alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica y defecto en la capacidad de concentración renal resistente a la acción de la pitresina¹. Con el tiempo se ha sabido que dentro del término *síndrome de Bartter* se incluyen hasta cinco enfermedades que tienen en común una reabsorción defectuosa de sal, potasio, calcio y agua en la rama ascendente del asa de Henle. Se establecieron

dos patrones clínicos que permiten distinguir entre una forma grave de presentación antenatal (Bartter neonatal que corresponde a los tipos I y II) y una forma de aparición más tardía durante los primeros años de la vida (Bartter clásico o tipo III).

- b) En 1966, Gitelman, et al. publicaron los datos clínicos de tres pacientes adultos, dos de ellos hermanos, afectos de hipopotasemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica². Durante muchos años, los pacientes con estas características fueron diagnosticados erróneamente de una variante de síndrome de Bartter. La presencia de hiperreninemia e hiperaldosteronismo, contribuyó a esa confusión. El inicio de la clínica suele aparecer en la adolescencia, generalmente, con síntomas neuromusculares leves. El espectro de manifestaciones, no obstante, es amplio. Así, la enfermedad puede ser asintomática o expresarse con síntomas leves y, a veces, intermitentes (debilidad muscular, calambres, fatiga, poliuria, nicturia o dolor articular) o más graves (tetania, convulsiones). Frecuentemente, ocurren parestesias, especialmente en la cara. La avidez por la sal es habitual y los valores de presión arterial están más reducidos que en la población general. El crecimiento no suele verse afectado, aunque se ha descrito fallo de medro y talla baja en una minoría de casos. La hipomagnesemia y la hipopotasemia prolongan la repolarización ventricular que predispone a que surjan arritmias graves.
- c) En 1968, Paunier et al. comunicaron el caso de un lactante varón que a las seis semanas de edad debutó con convulsiones generalizadas y tetania asociadas a hipomagnesemia e hipocalcemia³. La hipomagnesemia se relacionó con una excreción fraccional de Mg^{2+} elevada. El tratamiento con Mg^{2+} corregía la tetania y normalizaba la calcemia. En la biopsia renal se observó hialinización de algunos glomérulos, fibrosis intersticial y depósito de sales de calcio. Fue el primer caso de lo que más tarde se conoció con el nombre de *hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria*. Poco después, se publicó otro caso en un lactante de cinco meses con tetania debida a hipomagnesemia e hipocalcemia secundarias⁴. El tratamiento con vitamina D corrigió la hipocalcemia sin modificar la situación clínica. El niño falleció poco después; la anatomía patológica mostró calcinosis del miocardio, de los riñones y de una de las arterias cerebrales⁴. Más tarde, en otra familia se describió la asociación con acidosis tubular renal distal incompleta⁵. En los casos descritos posteriormente coincidieron calambres musculares y convulsiones.
- d) Aunque previamente se habían informado algunos casos que combinaban hipomagnesemia y nefrocalcinosis⁶⁻⁸, en 1979 se publicó el primer artículo en el que se relacionó la presencia de hipomagnesemia y nefrocalcinosis con hiper calciuria y coloboma macular bilateral⁹. Los autores creyeron que el cuadro que padecían los dos hermanos afectos podría encuadrarse en una nueva variante del síndrome óculo-renal por tener algunas concordancias con el síndrome de Lowe⁹.

Posteriormente, se fueron publicando algunos casos de hipomagnesemia tubular aislada de causa desconocida. Así, las hipomagnesemias de origen tubular renal estaban sin sistematizar bien entrados los años 80. El nefrólogo pediátrico

español Juan Rodríguez Soriano y sus colaboradores describieron en 1987 en un artículo antológico que, al menos, debían considerarse tres enfermedades hereditarias que cursaban con hipomagnesemia y que estaban causadas por sendos defectos en la reabsorción tubular renal de Mg^{2+} , a saber, la hipomagnesemia aislada familiar, la hipomagnesemia-hipopotasemia familiar o enfermedad de Gitelman y la hipomagnesemia-hipercalciuria familiar¹⁰. De esta última se habían descrito, al menos, 15 pacientes, a los que los autores añadieron tres nuevos casos. Sobre esa última entidad, los autores escribieron que «la hipomagnesemia se acompañaba siempre de hiper calciuria y nefrocalcinosis y de anomalías oculares tales como la miopía y el nistagmus horizontal que estaban, a menudo, presentes. La hipermagnesiuria era de una mayor relevancia que en las entidades previas y reflejaba un transporte máximo (Tm) de reabsorción de Mg^{2+} reducido». Además, destacaron que «el defecto debía estar situado en la rama ascendente del asa de Henle y debía implicar el transporte tubular tanto de calcio como de Mg^{2+} »¹⁰.

En 1995, Manuel Praga et al., miembros del Hospital 12 de octubre de Madrid, publicaron los datos clínicos y bioquímicos correspondientes a ocho pacientes pertenecientes a cinco familias con *hipomagnesemia-hipercalciuria familiar*. Los autores comprobaron que, en esta tubulopatía de herencia autosómica recesiva, existe un deterioro progresivo de la función glomerular renal y que el daño tubular no recidivaba tras el trasplante. El título de su artículo es el que ha pasado a la posteridad dando el nombre definitivo a la enfermedad, es decir, *hipomagnesemia familiar con hiper calciuria y nefrocalcinosis*¹¹.

La genética molecular describe la etiología de las cuatro tubulopatías mencionadas

Desde mediados de los años 90 y en un plazo de siete años se conoció la etiología de las cuatro causas de hipomagnesemia antes mencionadas. Después, se descubrirían otras variantes que han sido revisadas recientemente por nuestro grupo¹².

a) *La enfermedad de Bartter tipo III* está causada por mutaciones recesivas que originan una pérdida de función del gen *CLCNKB* que codifica un canal de Cl^- (ClC-Kb) que se expresa en la membrana basolateral de las células de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal¹³ (fig. 1). La pérdida de función de ClC-Kb altera la regulación intracelular de la concentración de Cl^- lo que, posteriormente, interfiere con la generación del potencial lumen-positivo que da lugar a pérdida de sal y, posiblemente, a hipomagnesemia. Los pacientes afectos de este subtipo desarrollan reducción de los niveles de Mg^{2+} durante la infancia o más adelante en el tiempo¹⁴.

b) En pacientes con *enfermedad de Gitelman* la observación tanto de que las anomalías electrolíticas se asemejaban a los efectos producidos por la administración crónica de tiazidas¹⁵, como los resultados obtenidos en los estudios de aclaramientos¹⁶, apuntaron a que el defecto debía residir en el transporte tubular distal de sodio y cloro sensible a tiazidas. En efecto, en 1996, se estableció que la enfermedad de Gitelman es producida por una reducción en el transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal debido a la existencia de mutaciones en el gen *SLC12A3* que codifica el cotransportador de

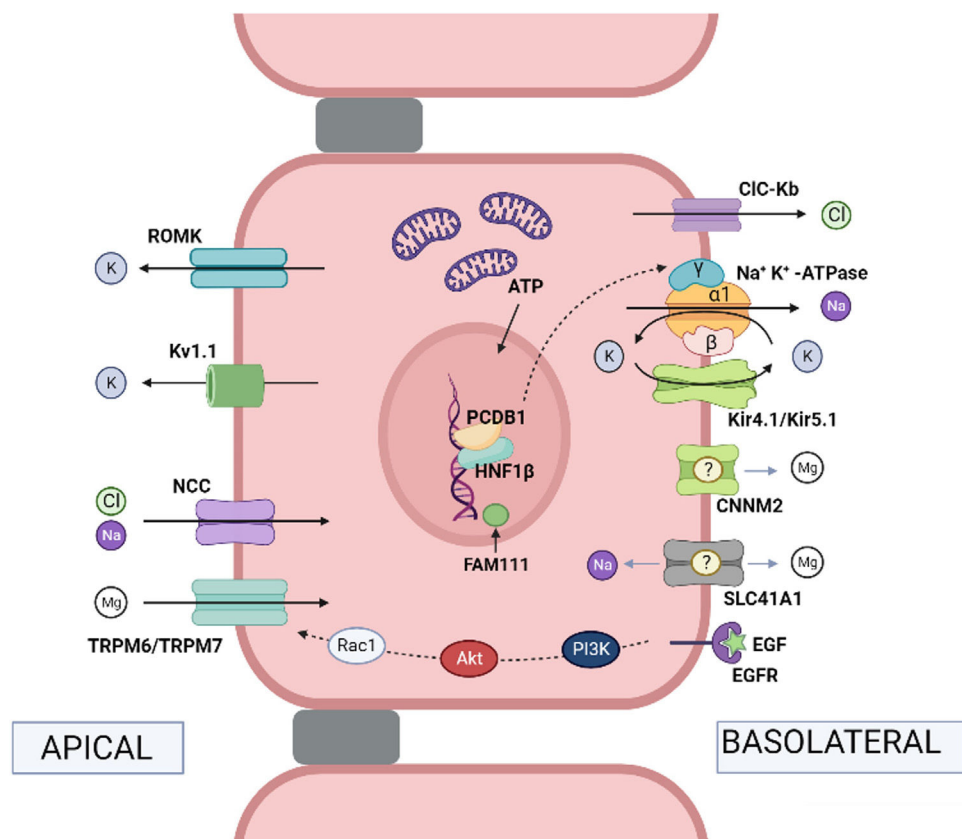


Figura 1 – Mecanismos fisiológicos de transporte en el túbulo contorneado distal. Na^+ y Cl^- pasan desde la luz tubular al interior de la célula mediante el cotransportador de NaCl sensible a tiazidas (NCC) (mutaciones en el gen codificante producen la *enfermedad de Gitelman*). El Cl^- sale de la célula mediante el canal de cloro ClC-Kb (mutaciones en el gen producen la *enfermedad de Bartter tipo III*). El Na^+ sale de la célula mediante la Na^+ , K^+ -ATPasa (mutaciones en el gen que codifica la subunidad γ de la Na^+ , K^+ -ATPasa producen la *hipomagnesemia autosómica dominante con hipocalciuria* y las que codifican la subunidad α producen la *hipomagnesemia con convulsiones y discapacidad intelectual tipo 2*). El factor de transcripción nuclear 1 del hepatocito (HNF1 β) regula la transcripción del gen que codifica la subunidad γ de la Na^+ , K^+ -ATPasa (mutaciones en el gen codificante producen la *nefropatía HNF1 β*). El coactivador *pterin-4- α -carbinolamine dehidratase 1* (PCBD1) es un cofactor de HNF1 β e incrementa la actividad transcripcional de la subunidad γ de la Na^+ , K^+ -ATPasa (mutaciones en el gen codificante producen la *hiperfenilalaninemia neonatal transitoria con primapterinuria*). FAM111A es un regulador de determinados factores de transcripción nucleares (mutaciones heterocigotas missense en el gen codificante son causa del *síndrome de Kenny-Caffey tipo 2* que puede cursar con hipomagnesemia). En el túbulo distal, la reabsorción de Mg^{2+} es un proceso de transporte activo por rutas transcelulares, impulsado por la diferencia de potencial existente entre la luz tubular y el interior de la célula. Los iones Mg^{2+} pasan desde la luz tubular al citosol mediante el canal apical TRPM6/TRPM7 (mutaciones en los genes codificantes de TRPM6 y TRPM7 producen la *hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria autosómica recesiva tipo 1 y tipo 2, respectivamente*). Posiblemente salen de la célula mediante CNNM2 (mutaciones en el gen codificante producen la *hipomagnesemia con convulsiones y discapacidad intelectual tipo 1*) y el intercambiador de $\text{Mg}^{2+}/\text{Na}^+$ SLC41A1 (mutaciones en el gen codificante producen un fenotipo tipo *nefronoptosis*). *Epidermal growth factor* (EGF) es un activador del canal TRPM6 (mutaciones en el gen codificante producen la *hipomagnesemia autosómica recesiva*; mutaciones en el receptor de EGF [EGFR] produce la *enfermedad inflamatoria neonatal de la piel y el intestino tipo 2*). La fuerza apical necesaria para el transporte de Mg^{2+} es creada por la acción cooperativa de la Na^+ , K^+ -ATPasa basolateral, el canal de cloro ClC-Kb, el canal heteromérico Kir4.1/Kir5.1 que recicla K^+ (mutaciones en el gen que codifica Kir 4.1 producen el *síndrome EAST/SeSAME*), el NCC y los canales extrusores de K^+ , ROMK (Kir1.1) (mutaciones en el gen codificante producen la *enfermedad de Bartter tipo II*) y Kv1.1 (mutaciones en el gen codificante producen la *hipomagnesemia autosómica dominante o ataxia episódica tipo 1*). Nota: No se incluyen los nombres de los genes codificantes ya que figuran en el texto.

NaCl sensible a tiazidas (NCC) que se localiza en la membrana luminal de las células del túbulo contorneado distal¹⁷ (fig. 1). Se ha sugerido que la hipomagnesemia en esta enfermedad es

secundaria a una reducción de la actividad del canal epitelial de Mg^{2+} TRPM6 localizado, asimismo, en la membrana apical del túbulo contorneado distal¹⁸ (fig. 1).

c) En 2002, dos grupos independientes demostraron que la *hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria* es una entidad de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *Transient receptor potential melastatin type 6 (TRPM6)*^{19,20}. Poco después, se describieron nuevas mutaciones en ese gen^{21,22}. La proteína TRPM6 es un canal permeable al Ca²⁺ y al Mg²⁺ que se expresa en las membranas luminales del epitelio intestinal y de las células del túbulo contorneado distal y del ducto colector (fig. 1). Las mutaciones inactivantes de TRPM6 combinan un impedimento en la absorción intestinal del Mg²⁺ y una excesiva pérdida renal del mismo²³.

La hipocalcemia que está asociada a la hipomagnesemia se debe fundamentalmente a una disminución de la síntesis y liberación de parathormona como consecuencia de una disminución de la actividad del receptor sensible a calcio (CaSR), así como a un incremento de la resistencia del receptor de la parathormona en el tejido óseo. Por ello, los niveles de parathormona están inapropiadamente descendidos para los valores de calcemia. El tratamiento requiere altas dosis de Mg²⁺ oral si son toleradas, ya que el transporte paracelular pasivo y no saturable de Mg²⁺ a nivel del intestino es normal.

d) En 1999, Simon et al. describieron la existencia de una proteína, la paracelina-1, que es necesaria para la reabsorción tubular paracelular de Mg²⁺²⁴. Esta proteína está localizada en las zonas de unión estrechas (*tight junction*) de las células de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. En ese trabajo se estableció que mutaciones en el gen *PCLN-1* que codifica la paracelina-1 eran las causantes de la *hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis*²⁴. Al comprobarse que la paracelina-1 es un miembro de la familia de las claudinas, pasó a denominarse claudina-16 (gen *CLDN16*). Poco después se observó que existían sujetos con la enfermedad que no portaban mutaciones en el gen *CLDN16*. En este sentido, fue llamativo el hecho de que los pacientes españoles, excepto muy pocos²⁵, no tenían mutaciones en dicho gen²⁶. En 2006, Konrad et al. resolvieron la cuestión al identificar sujetos portadores de mutaciones en un nuevo gen, *CLDN19*, otro miembro de la familia multigénica de las claudinas, que padecían hipomagnesemia, enfermedad renal crónica y anomalías oculares graves²⁷. El producto del gen, la claudina-19, realiza su función, como la claudina-16, en las uniones estrechas del túbulo renal y la retina. En condiciones fisiológicas, la claudina-19 actúa como una barrera selectiva a los cationes en las *tight junction* y regula la permeabilidad a los cationes monovalentes y divalentes²⁸. En 2008, Hou et al. demostraron que la claudina-16 interactúa con la claudina-19²⁹, de tal modo que esta asociación confiere a las uniones estrechas la capacidad de contener un mecanismo selectivo en la reabsorción de cationes³⁰. Nuestro grupo demostró que la mayoría de los pacientes españoles son portadores de la misma mutación (p.G20D) localizada en el gen *CLDN19*, lo que facilita el diagnóstico molecular de la enfermedad en nuestro país³¹⁻³³.

Patrones bioquímicos básicos en las hipomagnesemias tubulares renales (figura 1)

En la actualidad se conocen más de 15 causas genéticas de hipomagnesemia tubular renal. Según criterios bioquímicos pueden clasificarse en tres subtipos¹²:

Tubulopatías con hipotasemia y alcalosis metabólica. La proteína anómala puede radicarse en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y/o el túbulo contorneado distal. En este subgrupo se incluyen, entre otras, el *síndrome de Bartter tipo III*^{1,13,14}, la enfermedad de Gitelman^{2,15-18}, el síndrome convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, discapacidad intelectual, tubulopatía (EAST/SeSAME)³⁴⁻³⁶ y la nefropatía HFN1β (malformaciones de los tractos urinario y genital, quistes renales, gota, pérdida urinaria de Mg²⁺, elevación de las enzimas hepáticas y diabetes juvenil tipo MODY)³⁷⁻³⁹. Los datos bioquímicos renales del síndrome EAST/SeSAME y de la nefropatía HFN1β son similares a los de la enfermedad de Gitelman, incluida la hipocalciuria.

Tubulopatías con hipercalcemia. En este subgrupo se incluyen entidades en las que las proteínas anómalas se expresan en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Nos referimos a las dos variantes de *hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis*^{6-11,24-33} y a las mutaciones heterocigotas «de ganancia de función» en el gen *CASR* que codifica el receptor sensible a calcio CaSR y que producen la *hipocalcemia autosómica dominante con hipercalcemia*^{40,41}. En este caso, el CaSR ubicado en la paratiroides se vuelve más sensible y detectará la hipocalcemia como una calcemia normal y no estimulará la secreción de hormona paratiroidea. La hipocalcemia es leve a moderada y puede ser sintomática en aproximadamente la mitad de casos (parestias, espasmo carpopedal y convulsiones). La activación de CaSR que está presente en la membrana basolateral de la rama ascendente del asa de Henle inhibe la actividad del canal ROMK luminal (Kir 1.1) y produce un cuadro de pseudo-Bartter. Secundariamente, se reduce la reabsorción de NaCl y la permeabilidad catiónica del canal claudina-16/claudina-19 con la consecuencia de pérdida salina, hipercalcemia, hipermagnesuria y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Puede existir alcalosis hipopotasémica.

Tubulopatías sin hipercalcemia ni alcalosis metabólica hipopotasémica. En este subgrupo, las proteínas anómalas se expresan en el túbulo contorneado distal. Son hipomagnesemias aisladas poco frecuentes que, en algunos casos, cursan con síntomas neurológicos⁴²⁻⁴⁶. Además de la *hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria*^{3-5,19-23} en este subgrupo se incluyen, entre otras, la *hipomagnesemia autosómica dominante con hipocalcemia* caracterizada por una disfunción de la subunidad y de la Na⁺,K⁺-ATPasa causada por mutaciones en el gen *FXYD2*^{42,43}, la *hipomagnesemia autosómica recesiva* causada por mutaciones en el gen *epidermal growth factor* o factor de crecimiento epidérmico (EGF)^{44,45} y la *hipomagnesemia con convulsiones* y discapacidad intelectual tipo 1 causada por mutaciones en el gen *CNNM2* que codifica la ciclina M2⁴⁶.

Tubulopatías multisistémicas. En este subgrupo se incluyen algunas enfermedades producidas por mutaciones en genes mitocondriales en las que puede existir, también, pérdida urinaria de Mg²⁺. Tales son los casos del síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva, retinosis pigmentaria, pérdida auditiva, ataxia cerebelosa y bloqueo cardíaco con debut clínico antes de los 20 años de edad) y el síndrome HUPRA definido por un acrónimo: Hiperuricemia (HU), hipertensión pulmonar (P), fallo renal (R) y alcalosis metabólica (A) (gen SARS2).

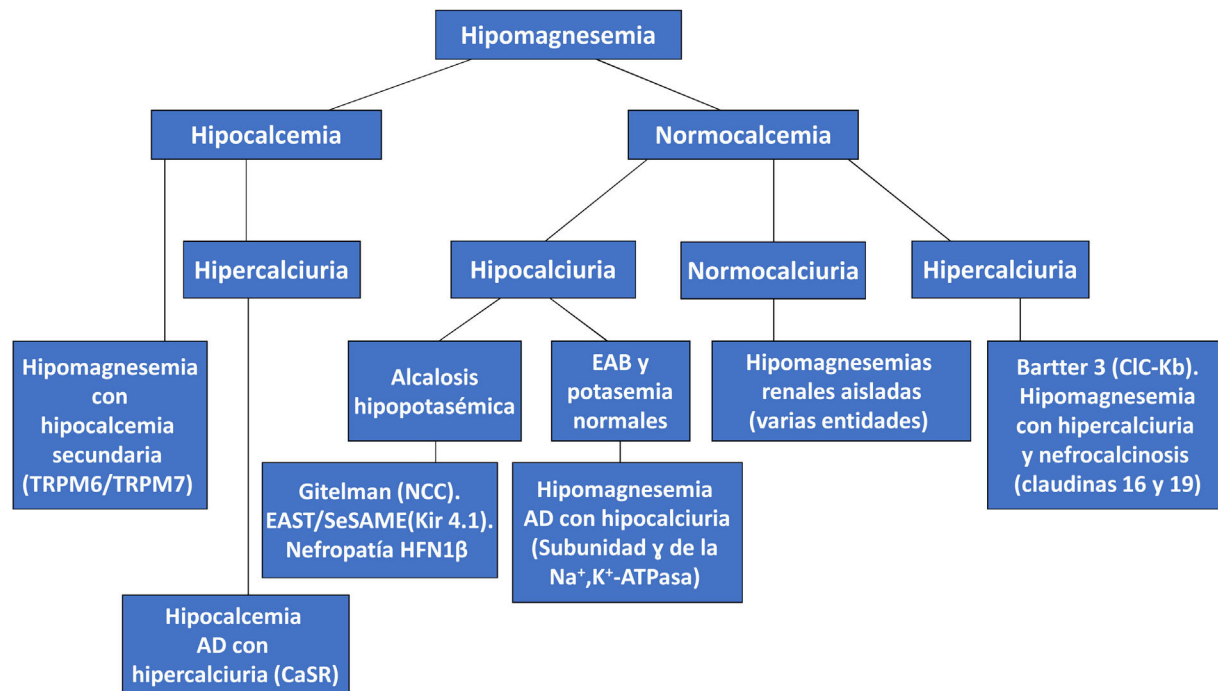


Figura 2 – Algoritmo diagnóstico de las hipomagnesemias a partir de los niveles de calcemia y de calciuria. Entre paréntesis figuran, en la mayoría de los casos, los transportadores anómalos (AD: autosómico dominante; EAB: equilibrio ácido-base).

En la figura 2 se muestra un algoritmo diagnóstico de las hipomagnesemias que se ha configurado a partir de los niveles de calcemia y de calciuria.

Modalidades de transporte e interacción entre los transportadores implicados en la reabsorción de Mg^{2+} en el túbulo contorneado distal (fig. 1).

Transportadores de Mg^{2+} . El principal es el canal epitelial de Mg^{2+} TRPM6 que, como se ha indicado, se localiza en la membrana apical del túbulo contorneado distal e introduce Mg^{2+} desde la luz tubular hacia el citosol¹⁹⁻²³. El Mg^{2+} se cree que sale de la célula gracias a la acción del intercambiador de Mg^{2+} /sodio solute carrier family 41, member 1 (SLC41A1) que está localizado en la membrana basolateral. Las mutaciones en el gen SLC41A1 dan como resultado un cuadro *nephronophthisis-like*⁴⁷⁻⁴⁹. La pérdida de actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa dificulta la actividad del intercambiador Mg^{2+} - Na^+ ya que la extrusión de Mg^{2+} en el lado basolateral depende del gradiente de Na^+ . La ciclina M2 (CNNM2) es un candidato a la salida basolateral de Mg^{2+} o un regulador del transporte de Mg^{2+} , pero aún no se ha confirmado experimentalmente⁴⁶.

Un regulador de la actividad del canal de Mg^{2+} TRPM6. El EGF codificado por el gen EGF^{44,45} se une con gran afinidad a su receptor EGFR (codificado por el gen EGFR) que se encuentra en la membrana basolateral del túbulo contorneado distal con lo que se inicia una cascada de señalización para la activación de Rac1 mediada por Akt, lo que se traduce en un aumento de los canales TRPM6.

Canales y proteínas implicados en el transporte de Mg^{2+} al favorecer la reabsorción de NaCl. La reabsorción de Mg^{2+} se beneficia al generarse un gradiente en la membrana apical que hace posible que el cotransportador NCC transporte sodio al citosol. A la inversa, en condiciones patológicas, si se reduce la

salida de sodio en la membrana basolateral, se eleva la concentración intracelular de Na^+ y se inhibe la actividad del transportador NCC y, secundariamente, se reduce la del canal de Mg^{2+} TRPM6. En la membrana basolateral intervienen conjuntamente la bomba Na^+ , K^+ -ATPasa, el canal de Cl^- ClC-Kb y el canal heteromérico Kir4.1/Kir5.1 (Kir: *inwardly rectifying potassium*). La función adecuada de las subunidades α^{50} y $\gamma^{42,43}$ de la bomba Na^+ , K^+ -ATPasa es necesaria para la reabsorción de Mg^{2+} . Kir4.1/Kir5.1 es un canal rectificador de la concentración intracelular de potasio que participa en un mecanismo de reciclado de K^+ junto a la Na^+ - K^+ -ATPasa («*pump-leak coupling*»: «acoplamiento bomba-fuga»). Una alteración de la función de Kir4.1 favorece que el mecanismo de reciclado de K^+ se desacople y se reduzca la actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa, con la consiguiente inhibición de la actividad del cotransportador NCC³⁴⁻³⁶. Es lo que ocurre en síndrome EAST/SeSAME. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica Kir 5.1 que originan la asociación de una tubulopatía distal (hipopotasemia, pérdida salina) y proximal (acidosis tubular renal proximal) con sordera sensorineural; solo uno de los pacientes estudiados tenía hipomagnesemia^{51,52}.

Canales secretores de K^+ dirigidos hacia la luz tubular que están localizados en la membrana apical. En condiciones fisiológicas, el potasio que entra en la célula por medio de la Na^+ , K^+ -ATPasa basolateral y que escapa del mecanismo de reciclado de K^+ mencionado más arriba, sale hacia la luz tubular mediante la acción de los canales Kv1.1 y ROMK (Kir 1.1). El canal de K^+ activado por voltaje Kv1.1 y codificado por el gen KCNA1 regula directamente la actividad del canal de Mg^{2+} TRPM6. Así, cuando Kv1.1 no es funcional se pierde el potencial de membrana luminal y se reduce la actividad de TRPM6^{53,54}.

Un factor de transcripción, un cofactor de dimerización y un regulador transcripcional. El factor de transcripción nuclear 1 del hepatocito (HNF1 β) codificado por el gen *hepatocyte nuclear factor-1 β* (TCF2)^{37,38} regula la transcripción del gen *FXYD2* que codifica la subunidad γ de la Na⁺, K⁺-ATPasa que, en el lado basolateral, extrae Na⁺ de la célula en intercambio con K⁺. Se trata de una subunidad que adapta las propiedades funcionales de dicha bomba a los requerimientos celulares^{42,43}.

El coactivador *pterin-4-alpha-carbinolamine dehydratase 1* (PCBD1) es un cofactor de dimerización de HNF1 β que incrementa la actividad transcripcional de la subunidad γ de la Na⁺, K⁺-ATPasa. Varias mutaciones en el gen *PCBD1* causan una actividad reducida del promotor del gen *FXYD2* y originan una pérdida renal de Mg²⁺ e hipomagnesemia⁵⁵. Se ha descrito su asociación con hiperfenilalaninemia transitoria neonatal y primapterinuria en un cuadro neonatal benigno sin secuelas a largo plazo.

FAM111A, serina proteasa nuclear similar a la tripsina, está implicada en la regulación de la producción de la PTH, la homeostasis del calcio y el desarrollo y el crecimiento de los huesos. Su localización nuclear sugiere que podría estar involucrado en la regulación transcripcional. Mutaciones heterocigotas *missense* en el gen *FAM111A* que son causa del *síndrome de Kenny-Caffey tipo 2* producen una hiperactivación de su actividad proteásica intrínseca que podría causar una degradación anormal de las proteínas de unión al ADN^{56,57}. El síndrome de Kenny-Caffey es un cuadro dismorfológico raro caracterizado por baja estatura proporcionada con tallas inferiores a 150 cm. al llegar a la edad adulta, engrosamiento cortical y estenosis medular de los huesos tubulares, retraso en el cierre de la fontanela anterior, anomalías oculares, hipomagnesemia, hipoparatiroidismo e hipocalcemia⁵⁸. La hipomagnesemia en pacientes con *síndrome de Kenny-Caffey tipo 2* podría atribuirse a la degradación de los factores de transcripción implicados en la homeostasis del Mg²⁺¹².

La descripción de una nueva tubulopatía hipomagnesémica

TRPM6 interactúa específicamente con su homólogo más cercano, el canal de cationes permeable a Mg²⁺ *Transient receptor potential melastatin 7* (TRPM7), lo que da como resultado el ensamblaje de complejos funcionales TRPM6/TRPM7 formando heterotetrámeros en la membrana celular luminal⁵⁹. Hasta ahora, se había comunicado que el canal TRPM7 favorece la muerte neuronal por sobrecarga de calcio no dependiente de glutamato durante la lesión isquémica por hipoxia. Además, en animales de experimentación se ha establecido la relación entre el canal TRPM7 y una lesión tisular en un modelo de isquemia cerebral⁶⁰.

Como se ha indicado, la *hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria* de herencia autosómica recesiva está relacionada con mutaciones en el gen *TRPM6*, pero, hasta ahora, no se habían descrito variantes en el gen *TRPM7* en pacientes con hipomagnesemia.

En un trabajo colaborativo internacional, nuestro grupo ha participado en el estudio de dos familias afectas de hipomagnesemia e hipocalcemia que no eran portadoras de mutaciones en *TRPM6* en las que se demostró por primera

vez que tenían mutaciones en el gen *TRPM7*. Los pacientes sufrían convulsiones y calambres musculares asociados a hipomagnesemia (0,25-0,51 mmol/L; normal: 0,70-1 mmol/L) e hipocalcemia (0,94-1,1 mmol/L; normal: 2,13-2,55 mmol/L). En la primera familia, una variante en el sitio de empalme indujo la incorporación de secuencias del intrón 1 en el ARN mensajero (ARNm) de *TRPM7* y generó un codón de parada prematuro. Los fibroblastos procedentes de uno de los pacientes mostraron un crecimiento celular reducido. En la segunda familia, una variante heterocigota *missense* en el dominio del poro condujo a una disminución de la actividad del canal *TRPM7*⁶¹.

Unas semanas después, Lei et al. confirmaron nuestros hallazgos. Esos autores estudiaron un paciente con ataques de migraña recurrente hemipléjica que se acompañaban de «hipomagnesemia intratable» (0,41-0,54 mmol/L). El valor de excreción fraccional de Mg²⁺ era de 9,7% (normal:<4%) y los niveles de calcemia de 1,1 mmol/L. Los autores localizaron una mutación heterocigota en el gen *TRPM7* que produce una variante en la región transmembrana de la proteína *TRPM7* que, posiblemente, sea crucial para el funcionamiento normal del canal iónico⁶². Tanto en este caso como en la segunda familia incluida en nuestra publicación se trataba de mutaciones *de novo*. Al ser en ambos casos variantes heterocigotas es por lo que creemos que es una nueva tubulopatía, a saber, la *hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria tipo 2* posiblemente de herencia autosómica dominante.

Financiación

Este trabajo fue financiado por el proyecto PI20/00652, integrado en el Plan Nacional de I+D+I 2013-2016 y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa».

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of the yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med.* 1962;33:811-28, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(62\)90214-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(62)90214-0).
2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966;79:221-35.
3. Paunier L, Radde IC, Kooh SW, Conen PE, Fraser D. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. *Pediatrics.* 1968;41:385-402.
4. Vaincel M, Vandeveld G, Smulders J, Vosters M, Hubain P, Loeb H. Tetany due to hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. *Arch Dis Child.* 1970;45:254-8, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.45.240.254>.
5. Passer J. Incomplete distal renal tubular acidosis in hypomagnesemia-dependent hypocalcemia. *Arch Intern Med.* 1976;136:462-6.

6. Alfrey A, Jenkins D. Magnesium losing nephropathy associated with hypomagnesemic tetany and nephrocalcinosis. *Clin Res.* 1969;17:128.
7. Michelis MF, Drash AL, Linarelli LG, De Rubertis FR, Davis BB. Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal renal tubular acidosis (evaluation of the pathophysiologic role of parathyroid hormone). *Metabolism.* 1972;21:905–20, [http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495\(72\)90025-x](http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495(72)90025-x).
8. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00496992>.
9. Meier W, Blumberg A, Imahorn W, De Luca F, Wildberger H, Oetliker O. Idiopathic hypercalciuria with bilateral macular colobomata: a new variant of oculo-renal syndrome. *Helv Paediatr Acta.* 1979;34:257–69.
10. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol.* 1987;1:465–72, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00849255>.
11. Praga M, Vara J, González-Parra E, Andrés A, Álamo C, Araque A, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 1995;47:1419–25, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.199>.
12. Claverie-Martin F, Perdomo-Ramirez A, Garcia-Nieto V. Hereditary kidney diseases associated with hypomagnesemia. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40:512–26, <http://dx.doi.org/10.23876/j.krpp.21.112>.
13. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet.* 1997;17:171–8, <http://dx.doi.org/10.1038/ng1097-171>.
14. Seys E, Andrini O, Keck M, Mansour-Hendili L, Courand PY, Simian C, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2540–52, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016101057>.
15. Gesek FA, Friedman PA. Mechanism of calcium transport stimulated by chlorothiazide in mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest.* 1992;90:429–38, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI115878>.
16. Sutton RAL, Marichak V, Halebe A, Wilkins GE. Bartter's syndrome: Evidence suggesting a distal tubular defect in a hypocalciuric variant of the syndrome. *Miner Electrolyte Metab.* 1992;18:43–51.
17. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996;12:24–30, <http://dx.doi.org/10.1038/ng0196-24>.
18. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2005;115:1651–8, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI24134>.
19. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet.* 2002;31:166–70, <http://dx.doi.org/10.1038/ng889>.
20. Walder RY, Landau D, Meyer P, Shalev H, Tsoia M, Borochowitz Z, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet.* 2002;31:171–4, <http://dx.doi.org/10.1038/ng901>.
21. Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S, Pechmann U, Kusch K, Pelken L, et al. Novel TRPM6 mutations in 21 families with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3061–9, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004110989>.
22. Chubanov V, Schlingmann KP, Wäring J, Heinzinger J, Kaske S, Waldegger S, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia due to a missense mutation in the putative pore-forming region of TRPM6. *J Biol Chem.* 2007;282:7656–67, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M611117200>.
23. Schlingmann KP, Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol.* 2005;566:301–8, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2004.080200>.
24. 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⁺ resorption. *Science.* 1999;285:103–6, <http://dx.doi.org/10.1126/science.285.5424.103>.
25. Müller D, Kausalya J, Claverie-Martin F, Meij IC, Eggert P, García-Nieto V, et al. A novel claudin 16 mutation associated with childhood hypercalciuria abolished binding to ZO-1 and results in lysosomal mistargeting. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1293–301, <http://dx.doi.org/10.1086/380418>.
26. García Nieto V, González Acosta H, Vega Hernández MC, Luis Yanes MI, Espinosa L, Claverie Martín F. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis non associated to mutations in gene CLDN16. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1069.
27. Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN 19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet.* 2006;79:949–57, <http://dx.doi.org/10.1086/508617>.
28. Angeloz S, El-Husseini R, Kanzawa SA, Yu AS. Renal localization and function of the tight junction protein, claudin-19. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F166–77, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00087.2007>.
29. Hou J, Renigunta A, Konrad M, Gomes AS, Schneeberger EE, Paul DL, et al. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest.* 2008;118:619–28, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI33970>.
30. Denker BM, Sabath E. The biology of epithelial cell tight junctions in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:622–5, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010090922>.
31. Claverie-Martin F, García-Nieto V, Loris C, Ariceta G, Nadal I, Espinosa L, et al. Claudin-19 mutations and clinical phenotype in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *PLoS One.* 2013;8:e53151, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053151>.
32. Martín-Nuñez E, Córdoba-Lanus E, González-Acosta H, Oliet A, Izquierdo E, Claverie-Martin F. Haplotype analysis of CLDN19 single nucleotide polymorphisms in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *World J Pediatr.* 2015;11:272–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-014-0528-3>.
33. García Nieto VM, Claverie-Martin F, Loris Pablo C. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. Su historia. *Nefrología.* 2014;34:5–10, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12230>.
34. Tanemoto M, Kittaka N, Inanobe A, Kurachi Y. In vivo formation of a proton-sensitive K⁺ channel by heteromeric subunit assembly of Kir5.1 with Kir4.1. *J Physiol.* 2000;525:587–92, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00587.x>.
35. Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC, Bandulik S, Zdebik AA, Reichold M, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med.* 2009;360:1960–70, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810276>.
36. Scholl UI, Choi M, Liu T, Ramaekers VT, Häusler MG, Grimmer J, et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome)

- caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:5842–7, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0901749106>.
37. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*. 1997;17:384–5, <http://dx.doi.org/10.1038/ng1297-384>.
38. Bingham C, Bulman MP, Ellard S, Allen LI, Lipkin GW, Hoff WG, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 β gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet*. 2001;68:219–24, <http://dx.doi.org/10.1086/316945>.
39. Luis Yanes ML, Tejera Carreño P, Moraleda Mesa T, Madariaga L, García Castaño A, García Nieto VM. Nefropatía HNF1 β . Otra causa de pérdida renal distal de cloro y potasio (CC17). *Vox Paediatrica*. 2019;26 Supl 1:165.
40. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet*. 2002;360:692–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09842-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09842-2).
41. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaitre X, Paillard M, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *Am Soc Nephrol*. 2002;13:2259–66, <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000025781.16723.68>.
42. Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H, Assink KF, Groenestege WT, de Pont JJ, et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na(+)/K(+)-ATPase gamma-subunit. *Nat Genet*. 2000;26:265–6, <http://dx.doi.org/10.1038/81543>.
43. de Baaij JH, Dorresteyn EM, Hennekam EA, Kamsteeg EJ, Meijer R, Dahan K, et al. Recurrent FXD2 p.Gly41Arg mutation in patients with isolated dominant hypomagnesaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:952–7, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv014>.
44. Groenestege WM, Thebault S, van der Wijst J, van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 2007;117:2260–7, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI31680>.
45. Thebault S, Alexander RT, Tiel Groenestege WM, Hoenderop JG, Bindels RJ. EGF increases TRPM6 activity and surface expression. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:78–85, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008030327>.
46. Stuver M, Lainez S, Will C, Terryn S, Gunzel D, Debaix H, et al. CNNM2, encoding a basolateral protein required for renal Mg²⁺ handling, is mutated in dominant hypomagnesemia. *Am J Hum Genet*. 2011;88:333–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.02.005>.
47. Kolisek M, Nestler A, Vormann J, Schweigel-Röntgen M. Human gene SLC41A1 encodes for the Na⁺/Mg²⁺ exchanger. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302:C318–26, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00289.2011>.
48. Hurd TW, Otto EA, Mishima E, Gee HY, Inoue H, Inazu M, et al. Mutation of the Mg²⁺ transporter SLC41A1 results in a nephronophthisis-like phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:967–77.
49. Arjona FJ, Latta F, Mohammed SG, Thomassen M, van Wijk E, Bindels RJM, et al. SLC41A1 is essential for magnesium homeostasis in vivo. *Pflugers Arch*. 2019;471:845–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-018-2234-9>.
50. Schlingmann KP, Bandulik S, Mammen C, Tarailo-Graovac M, Holm R, Baumann M, et al. Germline de novo mutations in ATP1A1 cause renal hypomagnesemia, refractory seizures, and intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2018;103:808–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.10.004>.
51. Liu Y, McKenna E, Figueroa DJ, Blevins R, Austin CP, Bennett PB, et al. The human inward rectifier K(+) channel subunit kir5.1 (KCNJ16) maps to chromosome 17q25 and is expressed in kidney and pancreas. *Cytogenet Cell Genet*. 2000;90:60–3, <http://dx.doi.org/10.1159/000015662>.
52. Schlingmann KP, Renigunta A, Hoorn EJ, Forst AL, Renigunta V, Atanasov V, et al. Defects in KCNJ16 cause a novel tubulopathy with hypokalemia. Salt wasting, disturbed acid-base homeostasis, and sensorineural deafness. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:1498–512, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020111587>.
53. Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, Brunt ER, Smith EA, Kramer P, et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene KCNA1. *Nat Genet*. 1994;8:136–40, <http://dx.doi.org/10.1038/ng1094-136>.
54. Glaudemans B, van der Wijst J, Scola RH, Lorenzoni PJ, Heister A, van der Kemp AW, et al. A missense mutation in the Kv1.1 voltage-gated potassium channel-encoding gene KCNA1 is linked to human autosomal dominant hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 2009;119:936–42, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI36948>.
55. Ferrè S, de Baaij JH, Ferreira P, Germann R, de Klerk JB, Lavrijsen M, et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:574–86, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013040337>.
56. Unger S, Górna MW, Le Bécheq A, Do Vale-Pereira S, Bedeschi MF, Geiberger S, et al. FAM111A mutations result in hypoparathyroidism and impaired skeletal development. *Am J Hum Genet*. 2013;92:990–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.020>.
57. Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhira E, Yasoda A, et al. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res*. 2014;29:992–8, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2091>.
58. Sarria A, Toledo F, Toledo J, Vega ML, López S, Bueno M. Estenosis tubular diafisaria (síndrome de Kenny-Caffey). *An Esp Pediatr*. 1980;13:373–80.
59. Chubanov V, Waldegger S, Mederos, Schnitzler M, Vitzthum H, Sassen MC, et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:2894–9, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0305252101>.
60. Zhao L, Wang Y, Sun N, Liu X, Li L, Shi J. Electroacupuncture regulates TRPM7 expression through the trkA/PI3K pathway after cerebral ischemia reperfusion in rats. *Life Sci*. 2007;81:1211–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2007.08.034>.
61. Vargas-Poussou R, Claverie-Martin F, Prot-Bertoye C, Carotti V, van der Wijst J, Perdomo-Ramirez A, et al. Possible role for rare TRPM7 variants in patients with hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;gfac182, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac182>.
62. Lei M, Wang P, Li H, Liu X, Shu J, Zhang Q, et al. Case report: Recurrent hemiplegic migraine attacks accompanied by intractable hypomagnesemia due to a de novo TRPM7 gene variant. *Front Pediatr*. 2022;10:880242, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.880242>.