

Enfermedades renales hereditarias asociadas a la hipomagnesemia

Felix Claverie-Martin¹, Ana Perdomo-Ramirez¹, Victor Garcia-Nieto²

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain

²Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de, Tenerife, Spain

En el riñón, un conjunto de proteínas expresadas en las células epiteliales de la rama gruesa ascendente del Asa de Henle y del túbulo contorneado distal desempeñan, directa o indirectamente, un papel importante en la regulación de los niveles de magnesio. La reabsorción de magnesio en la rama gruesa ascendente del Asa de Henle se produce a través de una vía paracelular pasiva, mientras que en el túbulo contorneado distal, la concentración final de magnesio se establece a través de una vía transcelular activa. Los actores implicados en la reabsorción de magnesio incluyen proteínas con diversas funciones, como las proteínas de la unión estrecha, los canales de cationes y aniones, el cotransportador de cloruro de sodio, el receptor sensor de calcio, el factor de crecimiento epidérmico, la ciclina M2, las subunidades de la adenosina trifosfatasa de sodio y potasio, los factores de transcripción, una proteasa de serina y las proteínas implicadas en la función mitocondrial. Las mutaciones en los genes que codifican estas proteínas afectan a su función y causan diferentes enfermedades raras asociadas a la hipomagnesemia, que pueden provocar calambres musculares, fatiga, ataques epilépticos, discapacidad intelectual, arritmias cardíacas y enfermedad renal crónica. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y genéticas de estas enfermedades renales hereditarias y los resultados actuales de la investigación sobre las bases fisiopatológicas de estas enfermedades.

Palabras clave: Hipomagnesemia, Tratamiento del magnesio, Mutación, Enfermedades raras, Tubulopatías renales

Introducción

Magnesio (Mg^{2+}), el segundo más abundante catión intracelular, es un ión indispensable para muchas funciones celulares incluyendo el metabolismo energético y la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas [1]. Mg^{2+} es también un regulador de los canales de sodio, potasio, y calcio. Por lo tanto, los niveles séricos de Mg^{2+} , que suelen ser de 0,70 a 1,1 mmol/L, deben ser controlados con precisión. La hipomagnesemia se define como un nivel sérico de Mg^{2+} inferior a 0,7 mmol/L. Las pruebas de laboratorio predominantes utilizadas para el diagnóstico de la

hipomagnesemia son la concentración sérica de Mg^{2+} y las pruebas de Mg^{2+} en orina de 24 horas. En los casos en los que el nivel de Mg^{2+} en suero es bajo, un Mg^{2+} en orina de 24 horas superior a 24 mg/día sugiere que la causa de la hipomagnesemia es el desaprovechamiento renal de Mg^{2+} , mientras que los valores inferiores a 24 mg/día indican una ingesta deficiente de Mg^{2+} y/o pérdidas gastrointestinales. La homeostasis del magnesio viene determinada por la absorción intestinal, la reabsorción renal y el almacenamiento óseo. En el riñón y el intestino, estos procesos implican una combinación de rutas de transporte epitelial paracelular y transcelular.

Recibido: 24 de mayo, 2021; **Revisado:** 16 de junio, 2021; **Aceptado:** 20 de junio, 2021 **Editor:** Sungjin Chung, Universidad Católica de Korea, Seúl, República de Korea **Correspondencia:** Felix Claverie-Martin
Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Carretera del Rosario 145, 38010 Santa Cruz de Tenerife, España. E-mail: fclamar@gobiernodecanarias.org, fclamar@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2468-3267>

Copyright © 2021 por la Sociedad Koreana de Nefrología

© Este es un artículo de acceso abierto que se distribuye bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution Non-Commercial and No Derivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) que permite el uso no comercial sin restricciones, la distribución del material sin ninguna modificación y su reproducción en cualquier medio, siempre que se citen las obras originales de forma adecuada.

La hipomagnesemia puede provocar calambres musculares, fatiga, pérdida de apetito y trastornos en la homeostasis del calcio y el potasio [1]. La hipomagnesemia aguda puede tener consecuencias más graves, como ataques epilépticos, discapacidad intelectual y arritmias cardíacas. Las causas de la hipomagnesemia incluyen la diabetes de tipo 2, las enfermedades gastrointestinales, el alcoholismo, el uso de diuréticos u otros medicamentos, la deficiencia dietética y los defectos genéticos. En las dos últimas décadas, los estudios clínicos y genéticos de pacientes con trastornos hereditarios poco frecuentes del tratamiento del Mg^{2+} han permitido identificar componentes importantes del transporte epitelial de Mg^{2+} en el riñón [2].

Tras pasar el filtro glomerular, entre el 90% y el 95% del Mg^{2+} filtrado se reabsorbe posteriormente a lo largo de la nefrona [1]. Aproximadamente entre el 10% y el 25% del Mg^{2+} es reabsorbido por el túbulo proximal (TP), entre el 50% y el 70% es reabsorbido por la rama gruesa ascendente del Asa de Henle (TAL), y entre el 5% y el 10% es reabsorbido por el túbulo contorneado distal (DCT) (Fig. 1). En el PT, la reabsorción de Mg^{2+} se produce de forma paracelular pasiva. Los mecanismos que controlan este proceso son desconocidos. En el TAL, la reabsorción de Mg^{2+} también tiene lugar a través

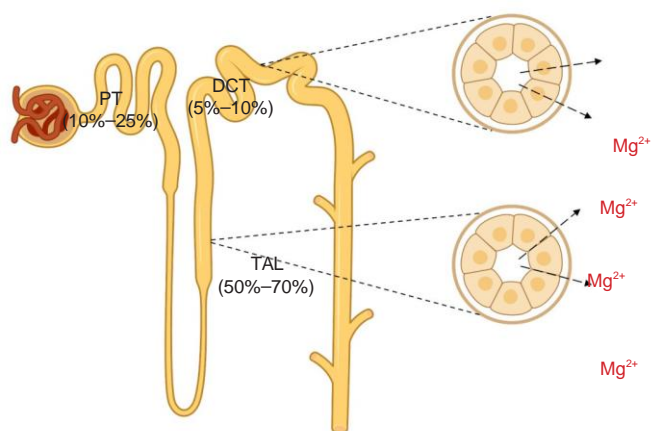


Figura 1. Dibujo esquemático de la reabsorción de Mg^{2+} por diferentes segmentos de la nefrona. El Mg^{2+} se filtra en el glomérulo. En el túbulo proximal (PT), entre el 10% y el 25% de la carga inicialmente filtrada de Mg^{2+} se reabsorbe a través de una ruta paracelular pasiva que sigue siendo poco conocida. La rama gruesa ascendente del Asa de Henle (TAL) reabsorbe aproximadamente entre el 50% y el 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 (DCT) a través de una ruta transcelular activa. Aproximadamente el 95% del Mg^{2+} filtrado se reabsorbe a lo largo de la nefrona.

de una vía paracelular pasiva, que se ve facilitada por las proteínas de unión estrecha claudina-16 y claudina-19 (Fig. 2) [3,4]. El receptor sensor de calcio basolateral (CaSR) controla el transporte paracelular de calcio (Ca^{2+}) y Mg^{2+} regulando la función del canal claudina-16/claudina-19 a través de una vía de señalización [5]. Por el contrario, el principal canal secretor de K^+ en el riñón, el canal de K^+ medular externo renal (ROMK), que se localiza en la membrana apical de la TAL, desempeña un papel clave en la generación del potencial lumen-positivo en la TAL [1]. El canal de cloro (Cl^-) renal CIC-Kb, que está localizado en la membrana basolateral del TAL y también en el DCT, facilita el flujo de Cl^- al intersticio [6]. El DCT establece la concentración final de Mg^{2+} a través de la reabsorción transcelular activa, la cual es altamente

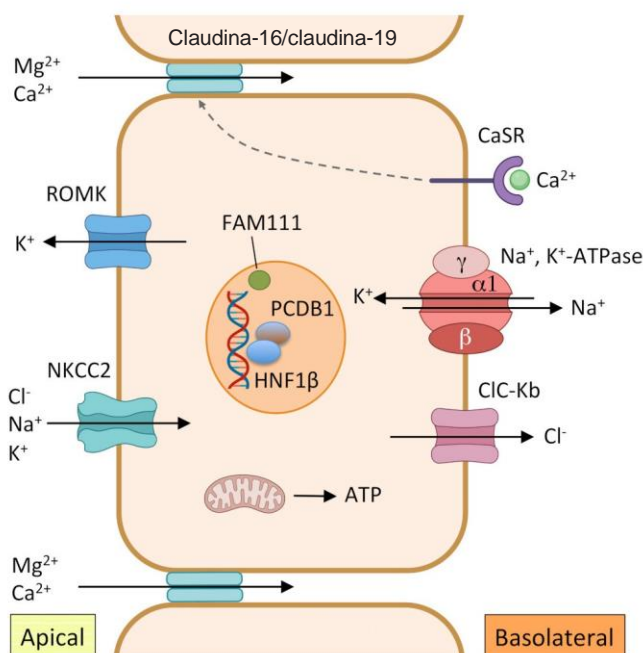


Figura 2. Reabsorción del Mg^{2+} en el TAL. En este segmento de la nefrona, la reabsorción de Mg^{2+} tiene lugar a través de una vía paracelular pasiva a través de los canales de claudina-16/claudina-19 situados en las uniones estrechas. Este transporte depende de la fuerza motriz generada por la acción conjunta de la Na^+ , la K^+ -adenosina trifosfatasa (ATPase) y el canal de Cl^- CIC-Kb, ambos situados en la membrana basolateral, y el Na^+ - K^+ -2Cl-cotransportador (NKCC2) y el canal de K^+ medular externo renal (ROMK), el principal canal secretor de K^+ en el riñón, situado en la membrana apical. El receptor sensor de calcio basolateral (CaSR) regula indirectamente el transporte paracelular de cationes divalentes y el transporte transcelular de NaCl en el TAL. ATP, trifostato de adenosina; HNF1 β , factor nuclear hepatocitario-1 beta; PCBD1, pterina-4 α -carbinolamina deshidratasa; TAL, la rama gruesa ascendente del Asa de Henle.

regulada, a través de los canales de Mg^{2+} de potencial receptor transitorio tipo 6 (TRPM6) situados en la membrana apical [7] (Fig. 3). TRPM6 necesita formar heterotetrámeros con su homólogo cercano TRPM7 para funcionar [8]. No se ha identificado la(s) proteína(s) que facilita(n) el eflujo de Mg^{2+} desde la cara basolateral al compartimento sanguíneo [9]. La ciclina M2 (CNNM2) y el miembro de la familia de transportadores de solutos A1 (SLC41A1) han sido propuestos como posibles candidatos para esta función, pero este tema continúa siendo debatido [10–12]. Otras proteínas implicadas de forma indirecta en

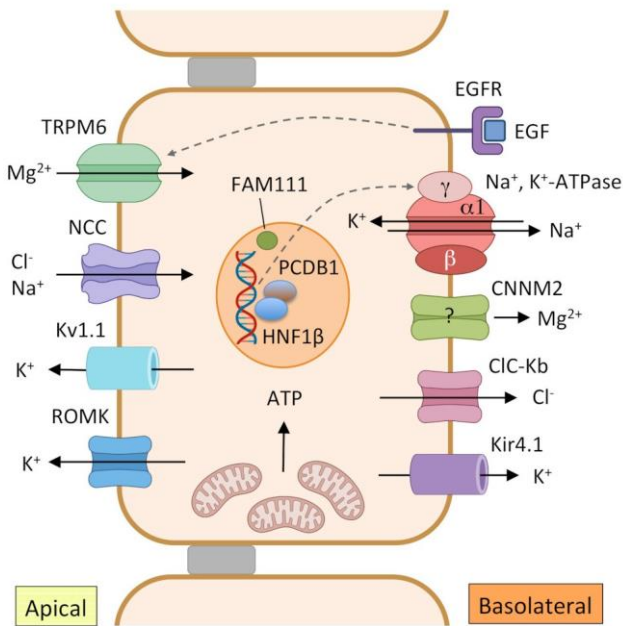


Figura 3. Reabsorción de Mg^{2+} en el DCT. En este segmento tubular, el Mg^{2+} se reabsorbe a través de una vía transcelular. El canal apical de Mg^{2+} de potencial receptor transitorio de melastatina tipo 6 (TRPM6) facilita el transporte de Mg^{2+} desde el lumen hasta la célula epitelial. La fuerza motriz necesaria para el transporte de Mg^{2+} es generada por las acciones conjuntas de la Na^+ , K^+ -adenosina trifosfatasa (ATPase), el canal de Cl^- ClC-Kb y el canal de K^+ Kir4.1 en la membrana basolateral y el cotransportador Na^+ - Cl^- (NCC) y los canales secretores de K^+ Kv1.1 y el canal de K^+ medular externo renal (ROMK) en la membrana apical. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) está implicado en la regulación de la reabsorción de Mg^{2+} a través de TRPM6. El HNF1 β con el coactivador pterin-4 α -carbinolamina deshidratasa (PCBD1) aumentan la transcripción de la subunidad γ de la Na^+ , K^+ -ATPase. La ciclina M2 (CNNM2) es un candidato a la extrusión basolateral de Mg^{2+} o un regulador del transporte de Mg^{2+} , pero esto no se ha confirmado experimentalmente.

ATP: trifosfato de adenosina; DCT: túbulo contorneado distal; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; HNF1 β : factor nuclear hepatocitario-1 beta

el transporte de Mg^{2+} en el DCT incluyen el factor de crecimiento epidérmico (EGF), una hormona que regula la expresión de TRPM6 en la membrana apical, basolateral Na^+ , K^+ -trifosfatasa de adenosina (ATPase), el canal de K^+ Kir4.1, y el canal de K^+ apical Kv1.1 y Na^+ Cl^- cotransportador (NCC) [13–16]. Las cuatro últimas proteínas participan en la generación de la fuerza motriz necesaria para el transporte de Mg^{2+} [9]. Se ha demostrado que las mutaciones en cualquiera de las proteínas mencionadas, excepto la SLC41A1, que participan directa o indirectamente en el transporte de Mg^{2+} , causan hipomagnesemia (Tabla 1).

En este estudio, presentamos los conocimientos actuales sobre las enfermedades renales hereditarias asociadas a la hipomagnesemia. Discutimos las características clínicas y la información genética de cada enfermedad y describimos las bases fisiopatológicas que se han propuesto para algunas de las enfermedades, aunque en general éstas siguen siendo parcialmente desconocidas. Hemos clasificado las hipomagnesemias en tres grupos según los genes implicados (Tabla 1). El grupo 1 incluye las hipomagnesemias asociadas a los genes que codifican las proteínas directamente implicadas en el transporte de Mg^{2+} y las proteínas reguladoras. El grupo 2 contiene hipomagnesemias asociadas a genes que codifican proteínas implicadas en el transporte de otros iones o sus reguladores, que afectan indirectamente al manejo del Mg^{2+} . El grupo 3 incluye las hipomagnesemias asociadas a los genes necesarios para la función mitocondrial, que también provocan indirectamente la pérdida de Mg^{2+} .

Hipomagnesemias grupo 1

Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis tipos 1 y 2

La hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis (FHHNC) es un raro trastorno tubular autosómico recesivo que se caracteriza por una excesiva pérdida urinaria de Mg^{2+} y Ca^{2+} , nefrocalcinosis bilateral y enfermedad renal crónica (ERC) progresiva [17]. Los pacientes con FHHNC suelen presentarse durante la primera infancia o antes de la adolescencia con infecciones recurrentes del tracto urinario, poliuria, polidipsia, nefrolitiasis y retraso en el desarrollo [18–21]. Los pacientes con FHHNC pueden mostrar un descenso pronunciado de la tasa de filtración glomerular en el momento del diagnóstico, y aproximadamente un tercio de los casos evolu-

Tabla 1. Enfermedades hereditarias asociadas a la hipomagnesemia

Transtorno	Gen asociado	Proteína ^a	Herencia	OMIM #
Grupo 1				
FHHNC tipo 1	<i>CLDN16</i>	Claudina-16	AR	248250
FHHNC tipo 2	<i>CLDN19</i>	Claudina-19	AR	248190
Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria	<i>TRPM6</i>	Mg ²⁺ canal TRPM6	AR	602014
Hipomagnesemia recesiva aislada	<i>EGF</i>	Factor de crecimiento epidérmico	AR	611718
NISBD2	<i>EGFR</i>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	AR	616069
HSMR tipo 1	<i>CNNM2</i>	Ciclina M2	AD/AR	616418/613882
Grupo 2				
Síndrome de Bartter tipo 3	<i>CLCNKB</i>	Canal de Cl ⁻ ClC-Kb	AR	607364
Síndrome de Gitelman	<i>SLC12A3</i>	Cotransportador Na ⁺ Cl ⁻	AR	263800
Hipocalcemia autosómica dominante con hipercalciuria	<i>CASR</i>	Receptor sensor de calcio CaSR	AD	601198
Ataxia episódica tipo 1	<i>KCNA1</i>	Canal de K ⁺ activado por voltaje Kv1.1	AD	160120
Hipomagnesemia dominante aislada	<i>FXYD2</i>	Subunidad γ de la Na ⁺ , K ⁺ -ATPase	AD	154020
HSMR tipo 2	<i>ATP1A1</i>	Subunidad α 1 de la Na ⁺ , K ⁺ -ATPase	AD	618314
Síndrome EAST/SeSAME	<i>KCNJ10</i>	Canal de K ⁺ Kir4.1	AR	612780
ADTKD- <i>HNF1B</i>	<i>HNF1B</i>	Factor de transcripción HNF1 β	AD	137920
TNHP	<i>PCBD1</i>	PCBD1, cofactor de dimerización de HNF1 β	AR	264070
Síndrome de Kenny-Caffey tipo 2	<i>FAM111A</i>	Serina proteasa nuclear FAM111A	AD	127000
Grupo 3				
Síndrome HHH	<i>MT-TI</i>	tRNA de isoleucina	Mitocondrial	500005
Síndrome de Kearns-Sayre	Grandes supresiones	-	Mitocondrial	530000
Síndrome HUPRA	<i>SARS2</i>	seril-tRNA sintetasa	AR	613845

AD, autosómico dominante; ADTKD-*HNF1B*, enfermedad renal tubulointerstitial autosómica dominante subtipo HNF1B; AR, autosómico recesivo; EAST/SeSAME, epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial y síndrome de tubulopatía/convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, retraso mental y desequilibrio electrolítico; FHHNC, hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis; HHH, hipertensión, hipercolesterolemia e hipomagnesemia; HSMR, hipomagnesemia, convulsiones y trastorno de retraso mental; HUPRA, hiperuricemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y alcalosis; NISBD2, enfermedad inflamatoria neonatal de la piel y el intestino tipo 2; TNHP, hiperfenilalaninemia neonatal transitoria y primapterinuria; tRNA, ARN de transferencia.

^aTodos los genes asociados a las hipomagnesemias hereditarias codifican proteínas, excepto el MT-TI, que codifica un tRNA.

evoluciona hacia la insuficiencia renal crónica durante la infancia o la adolescencia [21,22]. A diferencia de los pacientes con otras hipomagnesemias, los pacientes con FHHNC tienen niveles séricos elevados de hormona paratiroidea (PTH) antes de la aparición de la insuficiencia renal crónica [1,19,23]. En algunos casos, los pacientes presentan amelogénesis imperfecta [24,25]. Los signos clínicos de hipomagnesemia grave, como las convulsiones y la tetania muscular, son poco frecuentes.

El FHHNC está causado por mutaciones recesivas en *CLDN16* (FHHNC tipo 1, OMIM #248250) o *CLDN19* (FHHNC tipo 2, OMIM #248190) [3,4]. Los pacientes con mutaciones en *CLDN19* también presentan anomalías oculares como miopía severa, nistagmo y colobamata macular [4,21,26]. *CLDN16* y *CLDN19* codifican las proteínas de unión estrecha claudina-16 y claudina-19, respectivamente, que se presentan en el riñón [3,4]. La claudina-19 también se manifiesta en las neuronas periféricas y en la retina [4,27]. Claudina-16 y claudina-19

forman canales de cationes paracelulares heteroméricos en el TAL que regulan el transporte de Ca²⁺ y Mg²⁺ [28,29]. La reabsorción de Mg²⁺ depende en gran medida del potencial transepitelial como fuerza motriz, que se crea mediante un gradiente de concentración de NaCl transepitelial. Se ha demostrado que las mutaciones en *CLDN16* y *CLDN19* perjudican la función de permeabilidad de estos canales, lo que resulta en una reducción del potencial lumen-positivo y la pérdida simultánea de la fuerza motriz para la reabsorción de Mg²⁺ [22,28].

Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria

La hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HSH, OMIM #602014) es un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por una grave hipomagnesemia asociada a hipocalcemia. Los niveles de Mg²⁺ en suero en pacientes con HSH suelen ser mucho más bajos que en

pacientes con otros tipos de hipomagnesemias hereditarias [30]. La enfermedad suele presentarse en la primera infancia, con síntomas neurológicos que incluyen tetania y convulsiones graves que son refractarias al tratamiento anticonvulsivo [30,31]. Los pacientes con HSH tienen niveles séricos muy bajos de PTH. Los niveles persistentemente bajos de Mg^{2+} en suero probablemente causan hipocalcemia secundaria al inhibir la secreción de PTH e inducir resistencia en los sitios receptores [30]. El principal defecto en la HSH es una reducción de la absorción intestinal de Mg^{2+} , que contrasta con todas las demás hipomagnesemias hereditarias identificadas, junto con una reducción de la reabsorción de Mg^{2+} en el TCM con pérdida renal de Mg^{2+} [31,32].

La HSH está causada por mutaciones recesivas de pérdida de función en el gen TRPM6, que codifica el canal catiónico TRPM6 [31,32]. El TRPM6 se expresa predominantemente en la membrana apical de las células epiteliales del DCT intestinal y renal, donde participa en la reabsorción de Mg^{2+} [7]. Su actividad y expresión están reguladas por varios factores, como el EGF y el trifosfato de adenosina (ATP) [14]. Las mutaciones del TRPM6 identificadas en pacientes con HSH interrumpen la conductancia de Mg^{2+} a través del canal, tanto en el colon como en el DCT, causando hipomagnesemia [7]. Sin embargo, los mecanismos que conducen a esta enfermedad no son del todo conocidos. El TRPM6 interactúa con su homólogo cercano, el TRPM7, para formar canales de Mg^{2+} heteroméricos TRPM6/TRPM7 funcionales [8]. TRPM6 y TRPM7 contienen un segmento de canal iónico transmembrana unido covalentemente a un dominio de proteína quinasa serina/treonina citosólica en el extremo carboxi. El dominio quinasa se escinde del segmento del canal y, tras su translocación al núcleo, regula la transcripción de muchos genes implicados en el desarrollo [33]. Por lo tanto, se ha sugerido que el TRPM6 puede desempeñar un papel mucho más amplio en la célula que sólo en la homeostasis del Mg^{2+} [33].

Hipomagnesemia recesiva aislada

La hipomagnesemia renal recesiva aislada es un trastorno raro caracterizado por hipomagnesemia y normocalciuria [34]. La hipomagnesemia se debe al desgaste renal de Mg^{2+} . Los pacientes presentan convulsiones y retraso en el desarrollo neurológico durante la infancia. Sólo se ha informado de dos niñas afectadas de una familia consanguínea, y no se identificaron otras anomalías bioquímicas en estas pacientes.

Se identificó como defecto genético subyacente una mutación homocigótica sin sentido en el gen EGF que codifica el pro-EGF [34]. El pro-EGF es una proteína precursora de tipo I unida a la membrana que se escinde proteolíticamente para generar la hormona peptídica EGF soluble. El EGF se une con gran afinidad al receptor del factor de crecimiento epidérmico renal (EGFR) en la membrana basolateral del SES. La activación del EGFR desencadena una cascada de señalización que conduce a un aumento de los canales TRPM6 en la membrana apical y a una mayor reabsorción de Mg^{2+} [14]. La mutación del EGF causante de la enfermedad da lugar a una disminución de la clasificación del pro-EGF, previniendo la secreción adecuada de la hormona EGF [34]. Esto conduce a una estimulación inadecuada del EGFR y, por lo tanto, a una activación insuficiente del canal TRPM6, lo que resulta en una menor reabsorción de Mg^{2+} .

Enfermedad inflamatoria neonatal de la piel y el intestino de tipo 2

Mediante la secuenciación del exoma completo, se identificó una rara mutación homocigótica sin sentido (p.Gly428Asp) en el EGFR en un niño con un síndrome inflamatorio que afectaba a la piel, el intestino y los pulmones (OMIM #616069) [35]. El embarazo se complicó con polihidramnios y el niño nació prematuramente. Las pruebas de laboratorio revelaron niveles séricos bajos de magnesio. El niño mostró un retraso en el crecimiento y murió a los 2,5 años de edad por infecciones cutáneas y pulmonares generalizadas, además de un desequilibrio electrolítico. Los resultados de una biopsia de piel y los estudios de microscopía de inmunofluorescencia revelaron que la mutación p.Gly428Asp reduce la localización del EGFR en la membrana plasmática [35].

Hipomagnesemia, convulsiones y retraso mental de tipo 1

La hipomagnesemia, las convulsiones y el retraso mental (HSMR) tipo 1 es una enfermedad compleja y poco frecuente que se caracteriza por la pérdida renal de Mg^{2+} y que provoca hipomagnesemia, convulsiones epilépticas infantiles o juveniles y discapacidad intelectual [36,37]. Los pacientes también muestran rasgos autistas, comportamiento agresivo, grados variables de retraso en el desarrollo psicomotor, limitaciones en el habla, deterioro de las habilidades motoras y, en algunos casos, obesidad [37,38]. El HSMR tipo 1 está causado por mutaciones de pérdida de función en el gen

CNNM2, que codifica la proteína transmembrana CNNM2 [36-38]. La mayoría de los pacientes con HSMR tipo 1 son portadores de mutaciones heterocigotas que se generan *de novo* o se heredan con un patrón autosómico dominante (OMIM #616418) [36-38]. Sin embargo, se ha informado de un modo de herencia recesivo en varias familias [37,39]. Los pacientes con mutaciones recesivas en CNNM2 muestran un fenotipo grave, que incluye malformaciones cerebrales, epilepsia refractaria y discapacidad intelectual aguda (OMIM #613882). CNNM2 está presente en muchos órganos y tejidos, incluidos el cerebro y el riñón. En el riñón, CNNM2 está presente predominantemente en la membrana basolateral de las células DCT, donde se asocia con la reabsorción de Mg^{2+} [36,40]. No está claro si CNNM2 es en sí mismo un transportador de Mg^{2+} o un regulador del transporte de Mg^{2+} [11]. Sin embargo, las mutaciones patogénicas de CNNM2 reducen su expresión en la membrana plasmática, dando lugar a una reabsorción defectuosa de Mg^{2+} y a un desgaste de Mg^{2+} [11,38].

Además, estudios recientes han revelado que la unión de Mg^{2+} -ATP al extremo C intracelular de CNNM2 es necesaria para la dimerización de la proteína y el flujo de Mg^{2+} [41]. Las mutaciones causantes de la enfermedad que se localizan en el sitio de unión al Mg^{2+} -ATP suprimen la unión al ATP y la actividad de eflujo de Mg^{2+} . La base de los defectos neurológicos sigue siendo desconocida.

Hipomagnesemias grupo 2

Síndrome de Bartter tipo 3

El síndrome de Bartter (SB) incluye un grupo de varias tubulopatías que se caracterizan por el desgaste renal de la sal, la hipocalemia, la alcalosis metabólica hipoclorémica, la hiperreninemia, el hiperaldosteronismo y una presión arterial de baja a normal [42,43]. Los pacientes suelen presentarse durante los primeros años de vida con retraso en el crecimiento, poliuria y polidipsia. El principal mecanismo patogénico de estas tubulopatías es la reabsorción defectuosa de sal, predominantemente en la RAT. Se han identificado cinco tipos diferentes de EB en función del gen implicado [43]. Los pacientes con BS tipo 3 o BS clásico (OMIM #607364) desarrollan hipomagnesemia durante la infancia o más tarde en la vida [44]. Este trastorno se caracteriza por una gran variabilidad clínica, y existe una correlación entre la gravedad de las mutaciones y la menor edad en el momento del diagnóstico [44,45].

La SB tipo 3 está causada por mutaciones recesivas de pérdida de función del gen *CLCNKB*, que codifica el canal ClC-Kb, específico del riñón, que participa en la reabsorción de NaCl en el túbulo renal [6]. La proteína ClC-Kb se expresa en la membrana basolateral de las células epiteliales en el TAL y el DCT. En estos segmentos tubulares, el Cl⁻ sale de la célula a través de los canales ClC-Ka y ClC-Kb. Las mutaciones en *CLCNKB* alteran la regulación intracelular del Cl⁻, lo que posteriormente interfiere en la generación del potencial positivo del lumen y da lugar a la pérdida de sal y posiblemente a la hipomagnesemia.

Síndrome de Gitelman

El síndrome de Gitelman (GS, OMIM #263800) es una tubulopatía perdedora de sal autosómica recesiva caracterizada por alcalosis metabólica hipocalémica, presión arterial baja o normal, hipocalciuria e hipomagnesemia con pérdida renal de Mg^{2+} [46]. La GS es la causa más común de hipomagnesemia hereditaria y suele detectarse durante la adolescencia o la edad adulta. La GS puede ser asintomática o estar asociada a síntomas leves, como fatiga crónica, debilidad muscular, sed, ansia de sal, nicturia y calambres, que pueden reducir considerablemente la calidad de vida [47]. En algunos casos se han notificado complicaciones graves, como arritmias cardíacas [46].

El GS está causado por mutaciones inactivadoras recesivas del gen *SLC12A3* que codifica el NCC sensible a las tiazidas, que se localiza en la membrana apical de las células del SES, donde desempeña un papel fundamental en la reabsorción de Na⁺ y Cl⁻ [48,49]. Las mutaciones del NCC conducen a una reabsorción reducida, lo que resulta en un desgaste de Na⁺ y Cl⁻, hipovolemia y el subsiguiente hiperaldosteronismo con alcalosis metabólica [50]. La patogénesis de la hipocalciuria y la hipomagnesemia puede explicarse por la reabsorción paracelular compensatoria de Na⁺ y Ca²⁺ en el TP debido a la reducción de volumen y por la disminución de la expresión apical de TRPM6 [51]. Existe una variabilidad fenotípica en la GS, incluso en pacientes con la misma mutación *SLC12A3*.

Hipocalcemia autosómica dominante con hipercalcemia

La hipocalcemia autosómica dominante con hipercalcemia (ADHH, OMIM #601198) es un raro trastorno de la homeostasis del calcio caracterizado por niveles variables de hipocalcemia y niveles séricos bajos o normales de PTH [52].

Los pacientes también presentan hipomagnesemia, hipermagnesuria, hiperfosfatemia e hipercalcemia [52,53]. La hipocalcemia es un efecto derivado de la hipomagnesemia como resultado de la insuficiencia paratiroidea o de la resistencia a la PTH [30]. Los pacientes con ADHH pueden desarrollar síntomas de hipocalcemia (parestias, espasmo carpopedal y convulsiones), y algunos presentan calcificaciones renales y de los ganglios basales, pero otros son asintomáticos [52].

La ADHH está causada por mutaciones heterocigotas de ganancia de función en el gen CASR [52,54]. Este gen codifica el CaSR extracelular, un receptor acoplado a proteínas G que se expresa en gran medida en las glándulas paratiroides y en los riñones [53]. En el riñón, el CaSR está altamente expresado en la membrana basolateral del TAL, donde regula la reabsorción de Ca^{2+} independientemente de la PTH [53,55]. Una vía de señalización que incluye dos microRNAs y las proteínas de unión estrecha claudina-14 y claudina-16 media el efecto del CaSR en la excreción renal de Ca^{2+} y Mg^{2+} [5]. Las mutaciones activadoras del CaSR aumentan la expresión de la claudina-14, que se une a la claudina-16 y bloquea la permeabilidad catiónica del canal claudina-16/claudina-19.

Ataxia episódica tipo 1

Las mutaciones de pérdida de función en el gen KCNA1 suelen estar asociadas a un trastorno neurológico autosómico dominante denominado ataxia episódica tipo 1 (EA1, OMIM #160120), que se caracteriza por episodios recurrentes de ataxia y mioquimia desde la primera infancia [13]. El fenotipo clínico de los pacientes con EA1 puede incluir convulsiones, epilepsia y, en algunos casos, discinesia paroxística cinesigénica, cataplexia, mioquimia e hipomagnesemia [56]. Estos síntomas pueden aparecer solos o en combinación con la EA1. Un análisis de correlación genotipo-fenotipo en una gran cohorte de pacientes con EA1 reveló una alta variabilidad inter e intrafamiliar de los síntomas, pero no se ha evaluado la penetración de la hipomagnesemia [57].

El gen KCNA1 codifica la subunidad α del canal de potasio dependiente de voltaje Kv1.1, que se expresa abundantemente en neuronas específicas y desempeña un papel importante en la regulación de la excitabilidad neuronal en el sistema nervioso central y periférico [57]. En el riñón, KCNA1 se expresa exclusivamente en la membrana apical de las células DCT junto con el transportador de Mg^{2+} TRPM6

[58]. Estudios anteriores sugieren que la secreción de potasio (K^+) a través de Kv1.1 proporciona el gradiente electroquímico necesario para la reabsorción de Mg^{2+} por el canal TRPM6 [58,59]. Curiosamente, dos mutaciones heterocigotas específicas de KCNA1, p.Asn255Asp y p.Leu328Val, se han asociado a la hipomagnesemia, que provoca calambres musculares y episodios tetánicos [58,59]. Los análisis electrofisiológicos demostraron que ambas sustituciones de aminoácidos dan lugar a canales Kv1.1 no funcionales [58-60]. La reducción de la conductancia de K^+ despolariza la membrana apical de las células del SES, reduciendo la fuerza motriz eléctrica y conduciendo a la pérdida renal de Mg^{2+} .

La frecuencia de la hipomagnesemia en pacientes con mutaciones en KCNA1 puede ser mayor de lo que se ha informado, ya que no se han examinado los niveles séricos de Mg^{2+} en todos los pacientes con EA1. Se necesitan investigaciones adicionales para comprender la asociación de las mutaciones de KCNA1 con la hipomagnesemia.

Hipomagnesemia dominante aislada

La hipomagnesemia dominante aislada es un raro trastorno autosómico dominante caracterizado por hipomagnesemia, hipercalcemia y, ocasionalmente, condrocalcinosis (OMIM #154020) [61]. Algunos pacientes sufren calambres musculares, episodios de convulsiones o condrocalcinosis [61,62]. Esta enfermedad se ha identificado en sólo tres familias que portan la misma mutación sin sentido, p.Gly41Arg, en el gen FXYD2 y parecen ser descendientes de un ancestro común [62,63]. FXYD2 codifica la subunidad γ reguladora específica del riñón de la Na^+ , K^+ -ATPasa basolateral, que está compuesta por una subunidad α catalítica y una subunidad β auxiliar. El complejo Na^+ , K^+ -ATPasa mantiene los gradientes electroquímicos de Na^+ y K^+ a través de la membrana plasmática basolateral que proporcionan la fuerza motriz para el transporte transepitelial de Mg^{2+} particularmente en el DCT [15]. Existen dos variantes de empalme de la subunidad γ : FXYD2a, que se expresa principalmente en el TAL y el PT, y FXYD2b, que se expresa exclusivamente en la membrana basolateral del DCT y el conducto colector [64]. Los estudios de expresión demostraron que la mutación p.Gly41Arg provoca un tráfico incorrecto de la subunidad γ FXYD2b mutante, impidiendo su interacción con las subunidades α y β Na^+ , K^+ -ATPasa [62]. Esto conduce a la desestabilización y a la reducción de la actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa en el SES, lo que finalmente resulta en una disminución de la captación de Mg^{2+} y en la pérdida renal de Mg^{2+} .

Hipomagnesemia, convulsiones y trastorno de retraso mental tipo 2

Recientemente, se ha informado de tres niños de familias no consanguíneas que presentaron convulsiones generalizadas en la infancia, asociadas a una discapacidad intelectual grave, pérdida renal masiva de Mg^{2+} e hipomagnesemia (HSMR tipo 2; OMIM #618314) [65]. Otros hallazgos incluyen un retraso significativo en el desarrollo y habilidades motoras limitadas. El análisis mutacional identificó mutaciones heterocigotas *de novo* en el gen ATP1A1 que codifica la subunidad catalítica $\alpha 1$ de la Na^+ , K^+ -ATPasa [65]. Esta subunidad de expresión ubicua es la principal isoforma α en el riñón y está presente en prácticamente todos los tipos de células del sistema nervioso central [15]. Las mutaciones dominantes y *de novo* en ATP1A1 son también la causa de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (CMT2) autosómica dominante [66]. Hasta donde sabemos, no se han estudiado los niveles séricos de Mg^{2+} en pacientes con CMT2. Los estudios funcionales de las subunidades mutantes de la Na^+ , K^+ -ATPasa $\alpha 1$ revelaron la pérdida de la actividad de la bomba y la permeabilidad anómala de los cationes, lo que conduce a la despolarización de la membrana [65]. Estos descubrimientos enfatizan la tarea esencial de la subunidad catalítica $\alpha 1$ de la Na^+ , K^+ -ATPasa en el transporte tubular renal de Mg^{2+} y en la actividad neuronal. Dado que la ATP1A1 se expresa en el TAL y el DCT, podría afectar al transporte en ambos segmentos tubulares.

Epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial y tubulopatía /convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, retraso mental y síndrome de desequilibrio electrolítico

El síndrome de epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial y tubulopatía (EAST) o síndrome de convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, retraso mental y desequilibrio electrolítico (SeSA- ME) (OMIM #612780) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por epilepsia de inicio temprano, retraso en el desarrollo psicomotor, ataxia, sordera neurosensorial y una tubulopatía por pérdida de sal con o sin retraso mental [67,68]. El fenotipo renal se desarrolla durante el curso de la enfermedad y comprende poliuria, hipocalemia, alcalosis metabólica, hipocalciuria e hipomagnesemia [69,70]. Los niveles de renina y aldosterona en el plasma están aumentados y la presión arterial está en el extremo inferior del rango normal. Los residuos urinarios incluyen pérdida de K^+ , Mg^{2+} y Na^+ .

Este complejo trastorno está causado por mutaciones de pérdida de función en el gen KCNJ10 que codifica el Kir4.1,

uno de los componentes del canal de K^+ de rectificación interna Kir4.1/ Kir5.1 [16,67,68]. KCNJ10 se expresa principalmente en las células gliales del cerebro, la estría vascular del oído interno y el riñón [69]. El fenotipo renal de los pacientes con el síndrome EAST/SeS- AME se parece mucho al de los pacientes con GS, lo que sugiere que las mutaciones de KCNJ10 perjudican principalmente el transporte en el SES. En el riñón, Kir4.1 se expresa en la membrana basolateral del SES y participa en el reciclaje de K^+ , que es necesario para la actividad de la Na^+ , K^+ -ATPasa, y la generación de un potencial transmembrana negativo [16]. Las mutaciones que inactivan la función de Kir4.1 conducen a una despolarización de la membrana basolateral y a una reducción de la fuerza motriz para los canales aniónicos y los intercambiadores acoplados al Na^+ . Esta alteración del voltaje de la membrana podría afectar también a otros procesos de transporte, como los de Cl^- y Mg^{2+} , lo que podría explicar la pérdida de Mg^{2+} detectada en pacientes con síndrome EAST/ SeSAME.

Enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante causada por mutaciones en HNF1B

La enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante (ADTKD) comprende un grupo de trastornos renales raros caracterizados por daño tubular y fibrosis intersticial sin lesiones glomerulares [71]. Los individuos afectados suelen desarrollar ERC y enfermedad renal terminal en la edad adulta. Las mutaciones heterocigotas en varios genes causan la ADTKD, y esta enfermedad se subdivide en varios subtipos en función del gen mutado [71].

El subtipo HNF1B de la ADTKD (ADTKD-HNF1B, OMIM #137920) está asociado a la hipomagnesemia [72,73]. Los fenotipos detectados en pacientes con ADTKD-HNF1B son muy heterogéneos y pueden aparecer durante el embarazo, en la infancia o en la edad adulta [73]. Los síntomas incluyen quistes renales, malformaciones renales, anomalías del tracto genital y del hígado, y diabetes de inicio de la madurez en los jóvenes (MODY) tipo 5 [72,74]. Se observa hipomagnesemia e hipermagnesuria en aproximadamente el 50% de los pacientes [72,73].

La ADTKD-HNF1B está causada por mutaciones heterocigotas del gen HNF1B, que codifica el factor de transcripción hepatocitario-1 β (HNF1 β) regulado por el desarrollo [72,74,75]. Estas mutaciones se heredan con un patrón de herencia dominante o aparecen *de novo*. El HNF1 β regula la expresión génica específica de cada tejido en las células epiteliales de varios órganos, como los riñones, el páncreas, el hígado y el tracto urogenital [76]. En el riñón adulto, HNF1 β se expresa en las células epite-

liales de todos los segmentos tubulares. Sin embargo, su papel en la reabsorción renal de Mg^{2+} parece tener lugar en el TCM, ya que la hipomagnesemia en pacientes con ADTKD-HNF1B se acompaña frecuentemente de hipocalciuria [72,73]. Se han identificado varias dianas transcripcionales de HNF1 β , entre ellas el gen FXYD2 [72], que está implicado en la reabsorción de Mg^{2+} en el DCT, como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, las mutaciones inactivadoras de HNF1 β conducirían a la reducción de la expresión de FXYD2 y, en consecuencia, al desgaste renal de Mg^{2+} y a la hipomagnesemia [72]. HNF1 β también regula la transcripción de KCNJ10, un gen que puede afectar al transporte de Mg^{2+} en el SES, como se ha descrito anteriormente [77].

Hiperfenilalaninemia neonatal transitoria y primariterinuria

La hiperfenilalaninemia neonatal transitoria y primariterinuria (TNHP, OMIM #264070) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por una hiperfenilalaninemia transitoria leve y niveles elevados de 7-biopterina en la orina [78]. Los individuos afectados son asintomáticos y presentan un desarrollo psicomotor normal. Un estudio de seguimiento de pacientes con TNHP mostró que los pacientes también pueden desarrollar hipomagnesemia con pérdida renal de Mg^{2+} y diabetes tipo MODY [79]. La TNHP está causada por mutaciones en el gen PCBD1, que codifica la proteína bifuncional pterina-4 α -carbinolamina deshidratasa (PCBD1). La PCBD1 funciona como una enzima citosólica que está implicada en la regeneración del cofactor esencial tetrahydrobiopterina, así como un coactivador de la transcripción mediada por HNF1 β dentro del núcleo [80]. Los estudios de expresión génica combinados con el análisis inmunohistoquímico mostraron que en el riñón, PCBD1 se expresa predominantemente en el SES [79]. PCBD1 interactúa con el dominio de dimerización de HNF1 β y regula la formación de un complejo tetramérico transcripcionalmente activo [81]. La unión de PCBD1 a HNF1 β estimula el promotor de FXYD2 en el DCT, y las mutaciones de PCBD1 identificadas en pacientes con TNHP causan una dimerización y degradación defectuosas de la proteína PCBD1, lo que conduce a una disminución de la actividad del promotor de FXYD2 [79]. La expresión reducida de FXYD2 causaría hipomagnesemia en estos pacientes.

Síndrome de Kenny-Caffey tipo 2

El síndrome de Kenny-Caffey tipo 2 (KCS tipo 2, #OMIM 127000) se caracteriza por una baja estatura severa, un desarrollo esquelético alterado, anomalías oculares, hipomagnesemia e hipoparatiroidismo [82,83]. Los pacientes con KCS tipo 2 también pueden tener episodios frecuentes de niveles bajos de Ca^{2+} en el suero desencadenados por el hipoparatiroidismo. Esta enfermedad multisistémica está causada por mutaciones heterocigotas sin sentido en el gen FAM111A, que codifica la serina proteasa nuclear similar a la tripsina FAM111A [82,83]. FAM111A está implicado en la regulación de la producción de PTH, la homeostasis del calcio, el desarrollo y el crecimiento de los huesos, pero no se han determinado los mecanismos específicos [82,83]. Las mutaciones de FAM111A identificadas en pacientes suelen aparecer *de novo*, pero se han descrito algunos casos con herencia autosómica dominante [84]. Estas mutaciones afectan al dominio de la peptidasa de FAM111A y pueden perjudicar su actividad catalítica [83,85].

FAM111A, identificado por primera vez como un factor de restricción antiviral, se expresa de forma ubicua, y su localización nuclear sugiere que podría estar involucrado en la regulación transcripcional [82,83,86]. Las mutaciones de FAM111A resultan en la hiperactivación de la actividad proteásica intrínseca de FAM111A, que podría causar una degradación anormal de las proteínas de unión al ADN o el agotamiento de FAM111A a través de la escisión hiperauto-proteolítica [87-89]. El FAM111A hiperactivo es citotóxico, alterando la estructura nuclear y la distribución de los poros de forma dependiente de la proteasa [89]. Los objetivos de la actividad de la proteasa FAM111A se han identificado recientemente e incluyen las nucleoporinas y el factor de transcripción/replicación de la proteína nuclear asociada al centro germinal [89]. La hipomagnesemia en pacientes con KCS tipo 2 podría atribuirse a la degradación de los factores de transcripción implicados en la homeostasis del magnesio. Tan et al. [90] sugirieron un posible papel de FAM111A en la regulación del CaSR, ya que el KCS tipo 2 comparte características fenotípicas con la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo tipo ADHH.

Hipomagnesemias grupo 3

Las mitocondrias son abundantes en los riñones, ya que el riñón requiere grandes cantidades de energía para permitir la reabsorción de iones en los diferentes segmentos tubulares [91]. La disfunción mitocondrial conduce a la reducción de la síntesis de ATP y a la pérdida de la función renal. Dado que la función y la biogénesis de las mitocondrias están bajo el control

genético tanto del ADN mitocondrial (ADNmt) como del ADN nuclear, las mutaciones en cualquiera de los dos genomas pueden ser la causa de la enfermedad [92]. Las mutaciones del ADNmt suelen heredarse de la madre del paciente, pero también pueden aparecer *de novo*. Las características clínicas de estos pacientes pueden ser muy variables ya que dependen no sólo del tipo de mutación sino también del número de mitocondrias afectadas [92,93]. Las enfermedades mitocondriales se manifiestan en la infancia y son multisistémicas, y no hay opciones de tratamiento eficaces para los pacientes. Algunas enfermedades mitocondriales se asocian a la hipomagnesemia, pero el mecanismo por el que causan la hipomagnesemia sigue sin resolverse. Estas enfermedades pueden afectar al TAL, al DCT o a ambos.

Hipertensión, hipercolesterolemia, e hipomagnesemia

Este trastorno se identificó en un gran pedigrí e incluye hipertensión, hipercolesterolemia e hipomagnesemia (OMIM #500005) [94]. Los individuos afectados también presentan hipocalciuria e hipocalcemia. Cada uno de estos rasgos se transmite por vía materna con un patrón que indica herencia mitocondrial. Otras características clínicas son las migrañas, la pérdida de audición neurosensorial y la cardiomiopatía hipertrofica, todas ellas generalmente asociadas a la disfunción mitocondrial. El análisis de la secuencia del genoma mitocondrial en el linaje materno del pedigrí identificó una transición de C a T en el gen MT-TI, que codifica el ARN de transferencia de isoleucina (tRNA^{Ile}) [94]. El análisis posterior de los miembros afectados reveló que todas las copias del ADNmt contienen esta mutación. La C afectada está situada inmediatamente 5' del anticodón del tRNA^{Ile}, y los estudios bioquímicos mostraron que la sustitución de la T debilita significativamente la unión al ribosoma [95]. Estos estudios sugieren que esta mutación provoca la pérdida de la función mitocondrial. La hipomagnesemia asociada a la hipocalciuria apunta a un defecto primario en el SES [96].

Síndrome de Kearns-Sayre

El síndrome de Kearns-Sayre (KSS, OMIM #530000) es una rara enfermedad multisistémica progresiva caracterizada por oftalmoparesia/ptosis y retinopatía pigmentaria. El inicio suele ser antes de los 20 años de edad, y los pacientes suelen presentar uno de los siguientes síntomas: ataxia cerebelosa, defectos de conducción cardíaca, sordera, baja estatura, afectación cognitiva, temblor y cardiomiopatía [97]. Algunos casos desarrollan hipoparatiroidismo y disfunción tubular

renal que da lugar a hipomagnesemia grave, hipocalcemia con hipermagnesuria e hipocalcemia [98,99]. El KSS está causado por grandes deleciones en el ADNmt, que pueden reducir considerablemente la producción de ATP [93]. En la mayoría de los casos, las deleciones surgen *de novo*, pero algunas se transmiten por herencia materna. Las células de los pacientes suelen contener una mezcla de moléculas de ADNmt salvaje y mutante en cantidades variables, lo que es fundamental para determinar el nivel de disfunción celular [92]. Un defecto en la reabsorción de Mg²⁺ en el TAL o el DCT, debido a la depleción de ATP, podría ser la causa de la hipomagnesemia en estos pacientes.

Hiperuricemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y síndrome de alcalosis

El síndrome de hiperuricemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y alcalosis (HUPRA) (OMIM #613845) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una insuficiencia renal progresiva de inicio temprano, hiperuricemia, alcalosis metabólica, hipertensión pulmonar, retraso en el desarrollo y, en algunos casos, hipomagnesemia [100]. Este raro trastorno sólo se ha diagnosticado en seis niños de tres familias y está causado por una mutación homocigótica sin sentido en SARS2 en el cromosoma 19, que codifica la seril-ARNt sintetasa mitocondrial (SARS2) [100,101]. La SARS2 cataliza la aminoacilación de serina de dos ARNt mitocondriales. Sólo se han identificado dos mutaciones en pacientes con síndrome HUPRA, p.Asp390Gly y p.Arg402His. La mutación p.Asp390Gly reduce significativamente la aminoacilación de un ARNt mitocondrial, lo que conduce a su degradación, lo que provocaría alteraciones en la síntesis de proteínas mitocondriales y, en consecuencia, en el suministro de energía [100]. La disminución de la producción de energía puede explicar la disminución de la actividad de la Na⁺, K⁺-ATPasa en el TAL y el DCT, lo que podría explicar el desgaste de sal y la hipomagnesemia observados en los pacientes con HUPRA.

Observaciones finales

El Mg²⁺ es un ion esencial que desempeña un papel clave en la regulación de muchas funciones celulares. En el riñón, las proteínas que se expresan en las membranas apical y basolateral del TAL y el DCT mantienen los niveles séricos de Mg²⁺ dentro de un estrecho rango fisiológico. Las mutaciones en los genes que codifican estas proteínas causan diferentes tipos de hipomagnesemia. Por consiguiente, los niveles séricos de Mg²⁺ deben determinarse en los pacientes que presentan convulsiones, calambres musculares y arritmias.

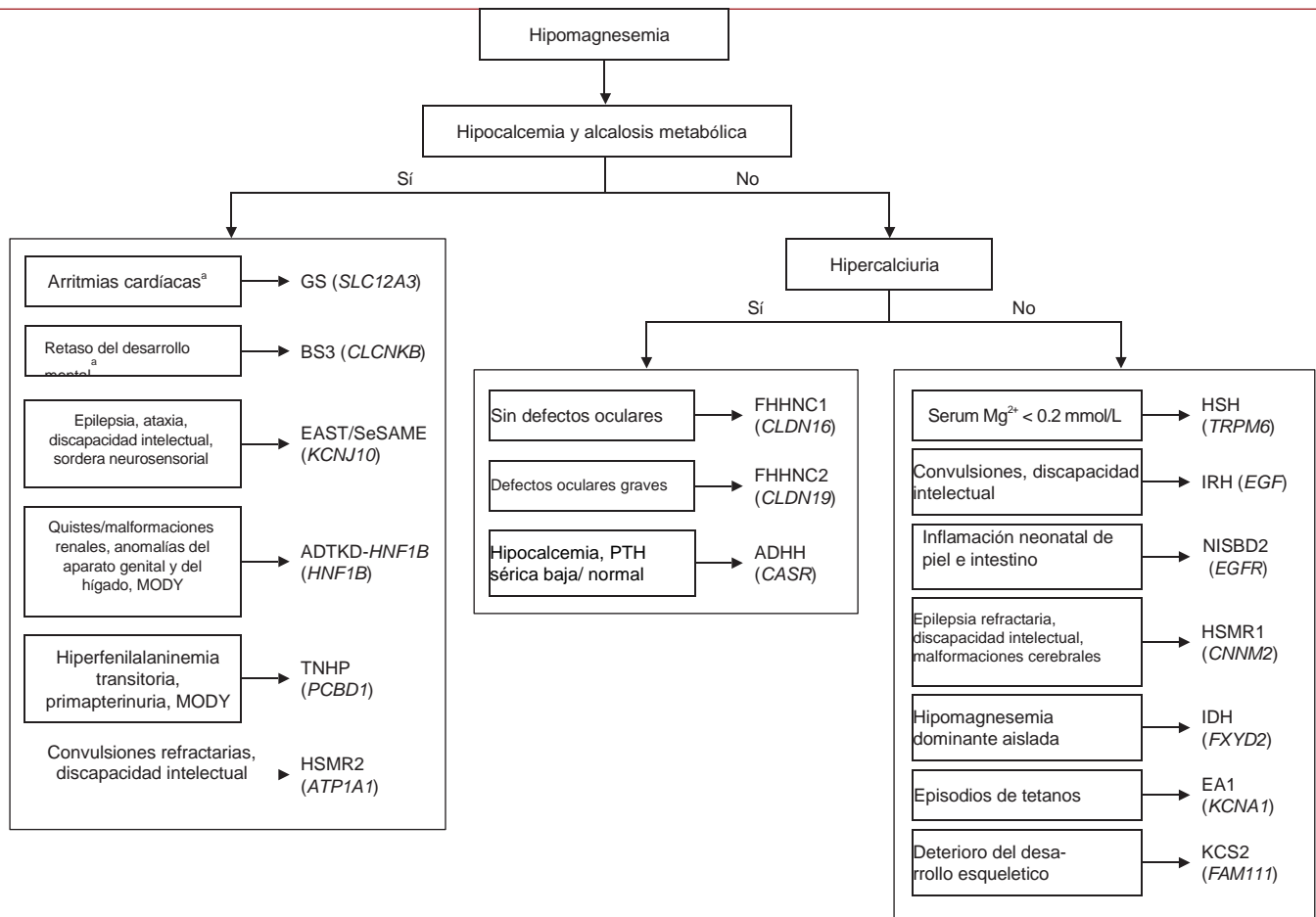


Figura 4. Diagrama de flujo para la diagnosis de las hipomagnesemias hereditarias. Hipomagnesemias del grupo 3 no están incluidas debido a que las características clínicas de estos pacientes son extremadamente variables.

ADHH, hipocalcemia autosómica dominante con hipercalciuria; ADTKD-HNF1B, enfermedad renal tubulointerstitial autosómica dominante subtipo HNF1B; BS3, síndrome de Bartter tipo 3; EA1, ataxia episódica tipo 1; EAST, epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial y tubulopatía; FHHNC1, hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis tipo 1; FHHNC2, hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis tipo 2; GS, síndrome de Gitelman; HNF1B, factor nuclear hepatocitario-1 beta; HSH, hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria; HSMR1, hipomagnesemia, convulsiones y retraso mental tipo 1; HSMR2, hipomagnesemia, convulsiones y retraso mental tipo 2; IDH, hipomagnesemia dominante aislada; IRH, hipomagnesemia recesiva aislada; KCS2, síndrome de Kenny-Caffey tipo 2; MODY, diabetes juvenil de inicio en la madurez; NISBD2, enfermedad inflamatoria neonatal de la piel y el intestino tipo 2; SeSAME, convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, retraso mental y desequilibrio electrolítico; TNHP, hiperfenilalaninemia neonatal transitoria y primapterinuria. ^aEstos signos clínicos no aparecen en todos los pacientes.

En esta revisión, hemos descrito los resultados actuales de la investigación sobre las hipomagnesemias hereditarias. Algunas de estas enfermedades comparten características comunes y, por tanto, el diagnóstico preciso requiere la identificación de la mutación causante. Por lo tanto, sugerimos una aproximación diagnóstica para los clínicos basada en datos previamente reportados [2,102] (Fig. 4). Todavía hay muchas preguntas sin responder. Por ejemplo, los mecanismos subyacentes de la hipomagnesemia en la mayoría de las enfermedades hereditarias aún no están claros. Además, las funciones fisiológicas de CNNM2 y SLC41A1 siguen sin aclararse. La identificación de la(s)

proteína(s) que facilita(n) la extrusión basolateral de Mg²⁺ mejorará en gran medida nuestra comprensión del transporte de Mg²⁺ en el SES. Se necesita un mejor conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades para desarrollar estrategias terapéuticas específicas. Hasta ahora, la única opción terapéutica para tratar la hipomagnesemia en pacientes con GS, BS tipo 3, EAST/SeSAME, HSH o hipomagnesemia dominante aislada es esencialmente de apoyo e implica la administración de suplementos de magnesio por vía oral o intravenosa. Sin embargo, este enfoque ha resultado infructuoso en pacientes con otras hipomagnesemias como FHHNC, HSMR y ADTKD-HNF1B.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por el “Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación” y el Fondo Europeo del Desarrollo Regional “Another way to build Europe” (número de subvención PI20/00652, ProjectRenalTube).

Divulgación

Las figuras se crearon con la aplicación web BioRender.com.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Todos los autores

Redacción del borrador original: FCM, APR

Revisión y edición: Todos los autores

Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

ORCID

Felix Claverie-Martin, <https://orcid.org/0000-0003-2468-3267>

Ana Perdomo-Ramirez, <https://orcid.org/0000-0002-2562-2119>

Victor Garcia-Nieto, <https://orcid.org/0000-0003-1890-7076>

Referencias

- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95:1–46.
- Viering DH, de Baaij JH, Walsh SB, Kleta R, Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1123–1135.
- Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science* 1999;285:103–106.
- Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006;79:949–957.
- Gong Y, Renigunta V, Himmerkus N, et al. Claudin-14 regulates renal Ca⁺⁺ transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J* 2012;31:1999–2012.
- Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter’s syndrome type III. *Nat Genet* 1997;17:171–178.
- Voets T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg²⁺-influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem* 2004;279:19–25.
- Chubanov V, Waldegger S, Mederos y Schnitzler M, 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;101:2894–2899.
- Franken GA, Adella A, Bindels RJ, de Baaij JH. Mechanisms coupling sodium and magnesium reabsorption in the distal convoluted tubule of the kidney. *Acta Physiol (Oxf)* 2021;231:e13528.
- 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–C326.
- Arjona FJ, de Baaij JH. CrossTalk opposing view: CNNM proteins are not Na⁺ /Mg²⁺ exchangers but Mg²⁺ transport regulators playing a central role in transepithelial Mg²⁺ (re)absorption. *J Physiol* 2018;596:747–750.
- Arjona FJ, Latta F, Mohammed SG, et al. SLC41A1 is essential for magnesium homeostasis in vivo. *Pflugers Arch* 2019;471:845–860.
- Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 1994;8:136–140.
- 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.
- Mayan H, Farfel Z, Karlsh SJ. Renal Mg handling, FXD2 and the central role of the Na,K-ATPase. *Physiol Rep* 2018;6:e13843.
- Su XT, Ellison DH, Wang WH. Kir4.1/Kir5.1 in the DCT plays a role in the regulation of renal K⁺ excretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316:F582–F586.
- Claverie-Martin F. Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: clinical and molecular characteristics. *Clin Kidney J* 2015;8:656–664.
- Praga M, Vara J, González-Parra E, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995;47:1419–1425.
- Weber S, Schneider L, Peters M, et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1872–

- 1881.
20. Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 2001;59:2206–2215.
 21. Claverie-Martín F, García-Nieto V, Loris C, et al. Claudin-19 mutations and clinical phenotype in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *PLoS One* 2013;8:e53151.
 22. Konrad M, Hou J, Weber S, et al. CLDN16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:171–181.
 - Vall-Palomar M, Burbulla C, Claverie-Martín F, Meseguer A, Ariceta G. Heterogeneity is a common ground in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis caused by CLDN19 gene mutations. *J Nephrol* 2021 Apr 30 [Epub]. DOI: 10.1007/s40620-021-01054-6.
 23. Yamaguti PM, Neves FA, Hotton D, et al. Amelogenesis imperfecta in familial hypomagnesaemia and hypercalciuria with nephrocalcinosis caused by CLDN19 gene mutations. *J Med Genet* 2017;54:26–37.
 24. Bardet C, Courson F, Wu Y, et al. Claudin-16 deficiency impairs tight junction function in ameloblasts, leading to abnormal enamel formation. *J Bone Miner Res* 2016;31:498–513.
 25. Godron A, Harambat J, Boccio V, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with CLDN16 or CLDN19 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:801–809.
 26. Miyamoto T, Morita K, Takemoto D, et al. Tight junctions in Schwann cells of peripheral myelinated axons: a lesson from claudin-19-deficient mice. *J Cell Biol* 2005;169:527–538.
 27. Hou J, Renigunta A, Konrad M, et al. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest* 2008;118:619–628.
 28. Hou J, Renigunta A, Gomes AS, et al. Claudin-16 and claudin-19 interaction is required for their assembly into tight junctions and for renal reabsorption of magnesium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:15350–15355.
 29. Schlingmann KP, Sassen MC, Weber S, et al. Novel TRPM6 mutations in 21 families with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3061–3069.
 30. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet* 2002;31:166–170.
 31. Walder RY, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet* 2002;31:171–174.
 32. Krapivinsky G, Krapivinsky L, Renthal NE, Santa-Cruz A, Manasian Y, Clapham DE. Histone phosphorylation by TRPM6's cleaved kinase attenuates adjacent arginine methylation to regulate gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E7092–E7100.
 33. Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2007;117:2260–2267.
 34. Campbell P, Morton PE, Takeichi T, et al. Epithelial inflammation resulting from an inherited loss-of-function mutation in EGFR. *J Invest Dermatol* 2014;134:2570–2578.
 35. Stuijver M, Lainez S, Will C, et al. CNNM2, encoding a basolateral protein required for renal Mg²⁺ handling, is mutated in dominant hypomagnesemia. *Am J Hum Genet* 2011;88:333–343.
 36. Arjona FJ, de Baaij JH, Schlingmann KP, et al. CNNM2 mutations cause impaired brain development and seizures in patients with hypomagnesemia. *PLoS Genet* 2014;10:e1004267.
 37. Franken GA, Müller D, Mignot C, et al. The phenotypic and genetic spectrum of patients with heterozygous mutations in cyclin M2 (CNNM2). *Hum Mutat* 2021;42:473–486.
 38. Accogli A, Scala M, Calcagno A, et al. CNNM2 homozygous mutations cause severe refractory hypomagnesemia, epileptic encephalopathy and brain malformations. *Eur J Med Genet* 2019;62:198–203.
 39. de Baaij JH, Stuijver M, Meij IC, et al. Membrane topology and intracellular processing of cyclin M2 (CNNM2). *J Biol Chem* 2012;287:13644–13655.
 40. Chen YS, Kozlov G, Fakhri R, et al. Mg²⁺-ATP sensing in CNNM, a putative magnesium transporter. *Structure* 2020;28:324–335.
 41. Rodríguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315–327.
 42. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int* 2021;99:324–335.
 43. Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2540–2552.
 44. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1449–1459.
 45. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Im-

- proving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:24–33.
46. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB; Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001;59:710–717.
 47. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, 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.
 48. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:693–703.
 49. McCormick JA, Ellison DH. Distal convoluted tubule. *Compr Physiol* 2015;5:45–98.
 50. 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 hypocalcemia and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005;115:1651–1658.
 51. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996;335:1115–1122.
 52. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018;15:33–51.
 53. Pollak MR, Brown EM, Estep HL, et al. Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca(2+)-sensing receptor gene mutation. *Nat Genet* 1994;8:303–307.
 54. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B, et al. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor. *J Clin Invest* 2012;122:3355–3367.
 55. Paulhus K, Ammerman L, Glasscock E. Clinical spectrum of KCNA1 mutations: new insights into episodic ataxia and epilepsy comorbidity. *Int J Mol Sci* 2020;21:2802.
 56. Graves TD, Cha YH, Hahn AF, et al. Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype-phenotype correlation. *Brain* 2014;137(Pt 4):1009–1018.
 57. Glaudemans B, van der Wijst J, Scola RH, 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;119:936–942.
 58. van der Wijst J, Konrad M, Verkaart SA, et al. A de novo KCNA1 mutation in a patient with tetany and hypomagnesemia. *Nephron* 2018;139:359–366.
 59. van der Wijst J, Glaudemans B, Venselaar H, et al. Functional analysis of the Kv1.1 N255D mutation associated with autosomal dominant hypomagnesemia. *J Biol Chem* 2010;285:171–178.
 60. Geven WB, Monnens LA, Willems JL, Buijs W, Hamel CJ. Isolated autosomal recessive renal magnesium loss in two sisters. *Clin Genet* 1987;32:398–402.
 61. Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H, et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na(+),K(+)-ATPase gamma-subunit. *Nat Genet* 2000;26:265–266.
 62. de Baaij JH, Dorresteijn EM, Hennekam EA, et al. Recurrent FXD2 p.Gly41Arg mutation in patients with isolated dominant hypomagnesaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:952–957.
 63. Arystarkhova E, Sweadner KJ. Splice variants of the gamma subunit (FXD2) and their significance in regulation of the Na, K-ATPase in kidney. *J Bioenerg Biomembr* 2005;37:381–386.
 64. Schlingmann KP, Bandulik S, Mammen C, et al. Germline de novo mutations in ATP1A1 cause renal hypomagnesemia, refractory seizures, and intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2018;103:808–816.
 65. Lassuthova P, Rebelo AP, Ravenscroft G, et al. Mutations in ATP1A1 cause dominant charcot-marie-tooth type 2. *Am J Hum Genet* 2018;102:505–514.
 66. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009;360:1960–1970.
 67. Scholl UI, Choi M, Liu T, et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:5842–5847.
 68. Bandulik S, Schmidt K, Bockenhauer D, et al. The salt-wasting phenotype of EAST syndrome, a disease with multifaceted symptoms linked to the KCNJ10 K⁺ channel. *Pflugers Arch* 2011;461:423–435.
 69. Scholl UI, Dave HB, Lu M, et al. SeSAME/EAST syndrome--phenotypic variability and delayed activity of the distal convoluted tubule. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2081–2090.
 70. Devuyt O, Olinger E, Weber S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:60.
 71. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1123–1131.
 72. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int* 2011 Oct;80:768–776.
 73. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384–385.

74. Bingham C, Bulman MP, Ellard S, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001;68:219–224.
75. Ferrè S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1 β in kidney (patho)physiology. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1325–1335.
76. Kompatscher A, de Baaij JHF, Aboudehen K, et al. Loss of transcriptional activation of the potassium channel Kir5.1 by HNF1 β drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int* 2017;92:1145–1156.
77. Thöny B, Neuheiser F, Kierat L, et al. Hyperphenylalaninemia with high levels of 7-biopterin is associated with mutations in the PCBD gene encoding the bifunctional protein pterin-4a-carbinolamine dehydratase and transcriptional coactivator (DCoH). *Am J Hum Genet* 1998;62:1302–1311.
78. Ferrè S, de Baaij JH, Ferreira P, et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:574–586.
79. Johnen G, Kaufman S. Studies on the enzymatic and transcriptional activity of the dimerization cofactor for hepatocyte nuclear factor 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13469–13474.
80. Mendel DB, Khavari PA, Conley PB, et al. Characterization of a cofactor that regulates dimerization of a mammalian homeodomain protein. *Science* 1991;254:1762–1767.
81. Unger S, Góna MW, Le Béhec A, et al. FAM111A mutations result in hypoparathyroidism and impaired skeletal development. *Am J Hum Genet* 2013;92:990–995.
82. Isojima T, Doi K, Mitsui J, et al. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res* 2014;29:992–998.
83. Nikkel SM, Ahmed A, Smith A, Marcadier J, Bulman DE, Boycott KM. Mother-to-daughter transmission of Kenny-Caffey syndrome associated with the recurrent, dominant FAM111A mutation p.Arg569His. *Clin Genet* 2014;86:394–395.
84. Cheng SS, Chan PK, Luk HM, Mok MT, Lo IF. Adult Chinese twins with Kenny-Caffey syndrome type 2: a potential age-dependent phenotype and review of literature. *Am J Med Genet A* 2021;185:636–646.
85. Fine DA, Rozenblatt-Rosen O, Padi M, et al. Identification of FAM111A as an SV40 host range restriction and adenovirus helper factor. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002949.
86. Kojima Y, Machida Y, Palani S, et al. FAM111A protects replication forks from protein obstacles via its trypsin-like domain. *Nat Commun* 2020;11:1318.
87. Hoffmann S, Pentakota S, Mund A, et al. FAM111 protease activity undermines cellular fitness and is amplified by gain-of-function mutations in human disease. *EMBO Rep* 2020;21:e50662.
88. Nie M, Oravcová M, Jami-Alahmadi Y, et al. FAM111A induces nuclear dysfunction in disease and viral restriction. *EMBO Rep* 2021;22:e50803.
89. Tan RS, Lee CH, Dimke H, Todd Alexander R. The role of calcium-sensing receptor signaling in regulating transepithelial calcium transport. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021 Apr 29 [Epub]. DOI: 10.1177/15353702211010415.
90. Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:629–646.
91. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16080.
92. Govers LP, Toka HR, Hariri A, Walsh SB, Bockenbauer D. Mitochondrial DNA mutations in renal disease: an overview. *Pediatr Nephrol* 2021;36:9–17.
93. Wilson FH, Hariri A, Farhi A, et al. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science* 2004;306:1190–1194.
94. Ashraf SS, Ansari G, Guenther R, Sochacka E, Malkiewicz A, Agris PF. The uridine in “U-turn”: contributions to tRNA-ribosomal binding. *RNA* 1999;5:503–511.
95. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F599–F605.
96. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. *J Neurol* 2015;262:1301–1309.
97. Katsanos KH, Elisaf M, Bairaktari E, Tsianos EV. Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism in Kearns-Sayre syndrome. *Am J Nephrol* 2001;21:150–153.
98. Emma F, Pizzini C, Tessa A, et al. “Bartter-like” phenotype in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:355–360.
99. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C, et al. Mutations in the mitochondrial seryl-tRNA synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, HUPRA syndrome. *Am J Hum Genet* 2011;88:193–200.
100. Rivera H, Martín-Hernández E, Delmiro A, et al. A new mutation in the gene encoding mitochondrial seryl-tRNA synthetase as a cause of HUPRA syndrome. *BMC Nephrol* 2013;14:195.
101. Horinouchi T, Nozu K, Kamiyoshi N, et al. Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:1003–1010.