



Neonato con hipomagnesemia familiar, hiper calciuria y nefrocalcinosis o síndrome de Michelis-Castrillo

Rodolfo Gordillo-de Anda^{1,*}

¹ Nefrólogo Pediatra. Médica Sur.

RESUMEN

Las tubulopatías renales son enfermedades hereditarias por mutaciones en los genes que codifican proteínas transportadoras de elementos específicos; esta alteración ocasiona alteraciones variadas. El síndrome de Michelis-Castrillo es una rara tubulopatía renal con alteración en las claudinas 16 y 19, que son dos proteínas de las uniones intercelulares apretadas y localizadas en la rama ascendente del asa de Henle. Estas uniones están involucradas en el transporte de los iones dibásicos el calcio y el magnesio, por lo que se traduce en hiper calciuria e hipermagnesuria con nefrocalcinosis e insuficiencia renal crónica progresiva. Se informa el caso de un neonato en quien se detectó nefrocalcinosis en un ultrasonido prenatal realizado a la madre gestante, por existir también calcificaciones placentarias e insuficiencia placentaria se decidió interrumpir el embarazo. Al nacer se estableció diagnóstico y tratamiento; reportamos los hallazgos iniciales, diagnóstico diferencial, tratamiento establecido, evolución en cinco años de seguimiento y revisión de la literatura.

Palabras clave: Hipomagnesemia, hiper calciuria, nefrocalcinosis, síndrome Michelis-Castrillo.

ABSTRACT

Renal tubulopathies are hereditary diseases due to mutations on genes that codify transport proteins for specific elements, resulting in a variety of alterations. Michelis-Castrillo syndrome is a rare renal tubulopathy where alterations in claudins 16 and 19, two tight junction proteins located in the thick ascending loop of Henle and involved in the transport of the dibasic ions calcium and magnesium resulting in hyper calciuria, hypermagnesuria with nephrocalcinosis and renal chronic insufficiency. We report an unborn baby girl in whom nephrocalcinosis was detected in an ultrasound performed to the gravid mother and due to the presence of placental calcification and placental insufficiency it was decided to interrupt the pregnancy. As newborn diagnosis and treatment were established, we report initial findings, differential diagnosis, established therapy and follow up for five years and review of the recent literature.

Newborn with familial hypomagnesemia, hyper calciuria and nephrocalcinosis or Michelis-Castrillo syndrome

Key words: Hypomagnesemia, hyper calciuria, nephrocalcinosis, Michelis-Castrillo syndrome.

Es sabido que en los epitelios y endotelios existen uniones intercelulares comprimidas que actúan como protectoras, también se conoce que hay canales para-

celulares que transportan solutos específicos, por otra parte, las claudinas han sido el grupo de proteínas más estudiado,^{1,2} ya que éstas tienen cuatro hélices transmembrana y una muy corta secuencia intracelular aminoterminal y una cola carboxiterminal un poco más larga. La expresión de claudinas³ (Figura 1) y su unión con otras proteínas de otros tejidos, conforman los poros paracelulares:⁴ a través de los que las sustancias iónicas y quizá los solutos no-iónicos, son transportados. En cuanto a la función renal para

* **Correspondencia:** RGA, rodolfogordillo2000@yahoo.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen conflicto de interés alguno.

Citar como: Gordillo-de Anda R. Neonato con hipomagnesemia familiar, hiper calciuria y nefrocalcinosis o síndrome de Michelis-Castrillo. Rev Mex Pediatr 2015; 82(1):24-31.

Financiamiento: No hubo financiamiento.

mantener la homeostasis, involucra la expresión de canales paracelulares y transportadores, que permiten recuperar los solutos vitales (*Figura 1*), a su vez, muchas de las tubulopatías son producto de mutaciones genéticas⁵⁻⁷ que alteran a estas proteínas: desde una simple sustitución de un aminoácido por otro, hasta delección de porciones de la molécula transportadora o la ausencia completa de alguna cadena que lo conforma, perdiendo así su funcionalidad; en otras ocasiones hay errores de postraducción, ocurriendo “errores de tráfico” en los que el transportador es estructural y funcionalmente normal, pero su anómala localización en la membrana (en el borde apical en vez del borde lateral) impide que funcione.

Una rara tubulopatía es conocida como síndrome de Michelis-Castrillo: en el que las claudinas 16 y 19 están alteradas ocasionando hipercalcemia con hipermagnesuria y nefrocalcinosis familiar, según lo descrito por Michelis en 1972, mostrando que aunado a las alteraciones anteriores los enfermos desarrollan insuficiencia renal crónica progresiva,⁸ conociéndose actualmente dos variedades de ésta: el tipo I debida a mutaciones en el gen localizado en el cromosoma

3q27-29 que codifica a la claudina 16 (paracelina-1) (*Figura 2*) la que es una proteína de la unión apretada en la rama gruesa ascendente del asa de Henle;⁹ en cuanto al tipo II es debido a mutaciones en el gen del cromosoma 1p34.2 que codifica a la claudina 19 que además de expresarse en los túbulos renales lo hace en la retina, por lo que estos enfermos manifiestan alteraciones oftalmológicas (miopía magna, nistagmo horizontal, coloboma macular) y dan lugar a alteraciones electroencefalográficas.¹⁰

CASO CLÍNICO

Interconsulta solicitada por un neonatólogo para valorar una niña, por haber encontrado en la madre gestante nefrocalcinosis bilateral en el ultrasonido de control; encontrando además calcificaciones diseminadas en la placenta con datos sugestivos de insuficiencia placentaria, razón por la que se decide interrumpir el embarazo mediante cesárea; al nacer la niña sin hipoxia y con un Apgar de 9 al primer minuto de vida y a los cinco minutos; su peso fue de 3.05 kg, longitud de 50 cm y con un Silverman de 0, evoluciona estable y

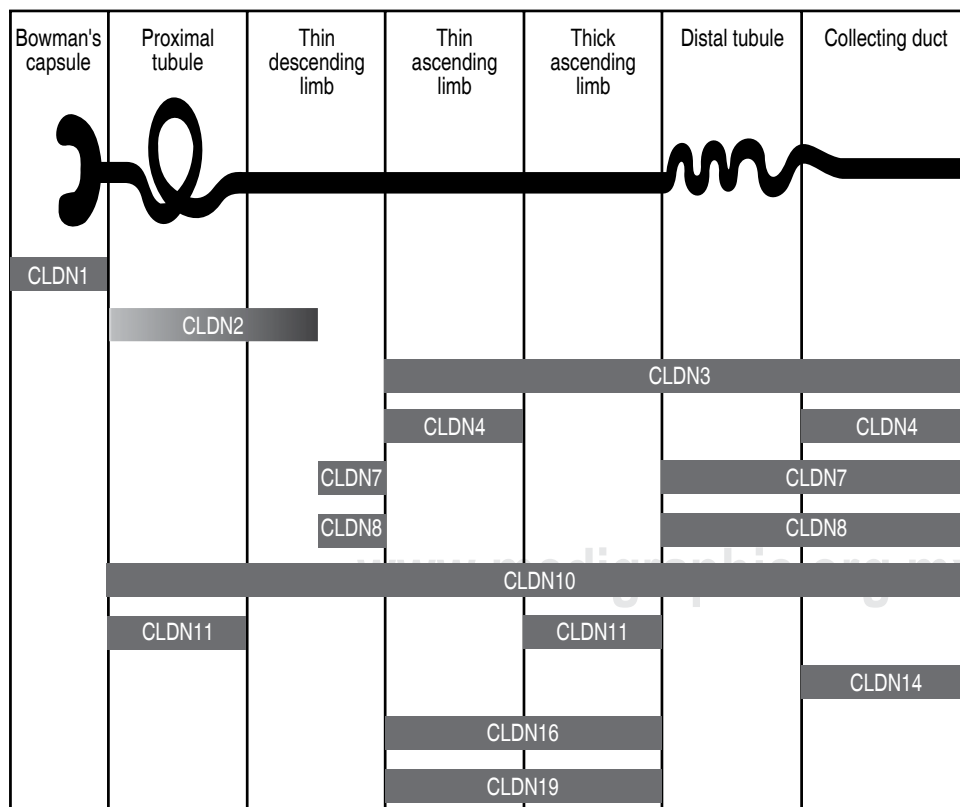


Figura 1.

Expresión de claudinas en el tejido renal del ratón adulto.

Angelow S. and A.S.L. Yu. Claudins a paracellular transport: an update Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007, 16:459-464 (reproducido con permiso del Dr. Alan SL Yu, Division of Nephrology, University of Southern California, USA)

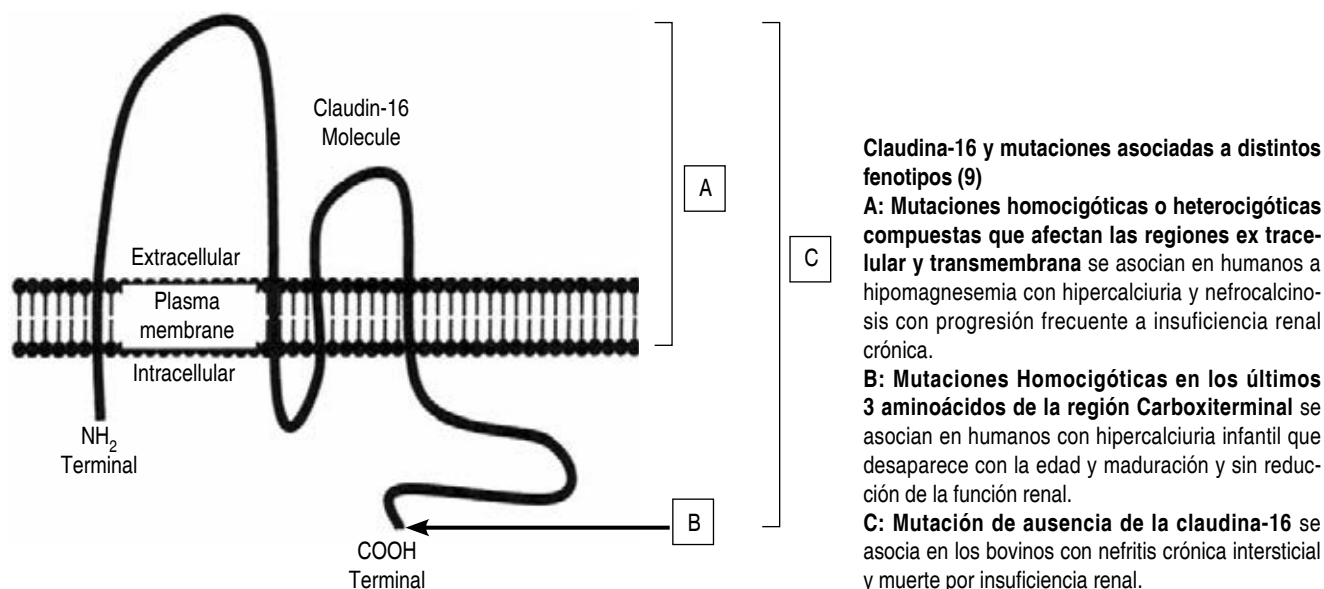


Figura 2. Diagrama de la claudina-16 con sus dominios extracelulares, transmembrana, intracelular y regiones amino y carboxiterminal.

al día siguiente se le hace un ultrasonido renal, el que reporta nefrocalcinosis bilateral incipiente; al primer día de vida los estudios de laboratorio informaron: calcio sérico 5.1 mol/L (1.3 mg/dL), fósforo 2.58 mmol/L (8 mg/dL), magnesio 0.75 mmol/L (1.83 mg/dL), sodio 132 mmol/L, potasio 5.64 mmol/L, glucosa 3.94 mmol/L (71 mg/dL), creatinina 44.2 mol/L (0.5 mg/dL), urea 2.66 mmol/L (16 mg/dL), parathormona molécula intacta 72 pg/mL (normal hasta 50 pg/mL). Se hicieron pruebas de función tubular reportando: excreción tubular de sodio filtrado (FENa) de 0.59% (normal < 1%), potasio (FEK) 27.6% (normal hasta 15%), reabsorción tubular de fosfatos 83.75% (normal > 80%), magnesio (FEMg) 45% (normal hasta 15%), la gasometría capilar arterial con pH de 7.42 pCO₂ 32.3, pO₂ 43.9 HCO₃ 20.7 mmol/L exceso de base -3.3 mmol/L, hiato aniónico 12 (normal de 6-8), relación urinaria calcio/creatinina 0.8 (hiper calciuria cuando ≥ 0.2), depuración de creatinina (derivada Schwartz) 58.5 mL/min/L .73 m² S.C., EGO pH 6.0 densidad 1.005, presencia de hematuria con hemoglobina 3(+), eritrocitos 4-5/campo, eritrocitos lisados y abundantes bacterias.

Para corregir la hipomagnesemia, se empleó sulfato de magnesio endovenoso y al mes de edad aún persistía hiper calciuria, por lo que se le inició hidroclorotiazida a dosis de 1.5 mg/kg/día; para la acidosis metabólica con hiato aniónico elevado, sugestivo de acidosis renal tubular distal, se le administró por vía oral una doble solución de citratos a razón de 5 mmol/kg/día y solución

de gluconato de calcio al 6%, en dosis de 10 mL (600 mg)/día. A los seis meses de edad su peso y longitud eran de 6.91 kg y 66 cm, por estudios de laboratorio se encontró: que el calcio sérico era de 5.25 mol/L (10.5 mg/dL), el fósforo 1.92 mmol/L (6 mg/dL), sodio 139 mmol/L, potasio 4.7 mmol/L, cloro 105 mmol/L, BUN 5.7 mmol/L (8 mg/dL), urea 2.9 mmol/L (17.44 mg/dL), creatinina 26.52 mol/L (0.3 mg/dL); la gasometría capilar arterial fue compatible con acidosis metabólica compensada: con pH 7.4 pCO₂ 29.1, pO₂ 45, HCO₃ 19.7 mmol/L, E -4.3 mmol/L, el EGO con pH 9.0, d. 1.005, proteína, glucosa, hemoglobina y nitritos negativos, relación calcio/creatinina urinarias 0.25 indicando persistencia de hiper calciuria.

Se le hizo una gammagrafía con tecnecio-99 DTPA encontrando perfusión renal bilateral, normal, con filtración glomerular de 90 mL/min/1.73 m² S.C., se ajustó la dosis de solución de citratos según el peso actual quedando a 5 mEq/kg/día, la hidroclorotiazida se ajustó a 2 mg/kg/día y se continuó el gluconato de calcio a 600 mg/día (85 mg/kg/día), dos meses después, su peso fue de 7.3 kg y longitud de 67 cm; la PTH disminuyó de 72 a 16 pg/dL (reducción del 78%), la FEMg baja de 45.4 a 2.9%, la FEK baja de 27.6 a 15.2%, la FECa baja de 3.85 a 0.2% y la relación calcio/creatinina urinarias pasó de 0.25 a 0.05, y aún tenía acidosis metabólica, pero el déficit de base pasó de -4.3 a -3.0.

A los 10 meses, su peso se ubicaba en el percentil 3, en tanto que la longitud y el perímetro cefálico estaban

La niña evolucionó satisfactoriamente con desarrollo psicomotriz normal; a los tres años de edad se le encuentra con peso de 12 kg y talla de 94 cm (*Figura 3*), sus estudios con calcio 2.37 mmol/L (9.5 mg/dL), magnesio 0.82 mmol/L (2.0 mg/dL), fósforo 1.48 mmol/L

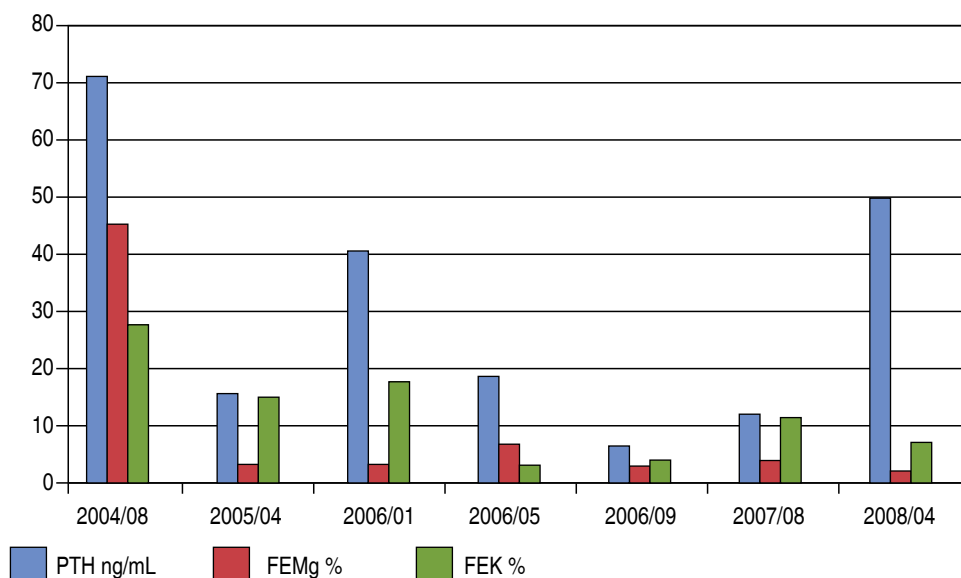


Figura 4.

Evolución de los parámetros bioquímicos, caso MLMF durante el tratamiento y seguimiento.

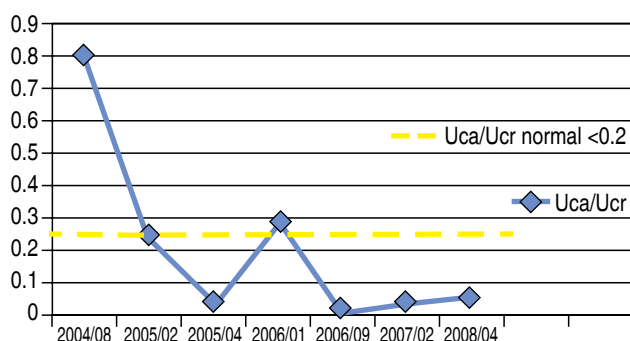


Figura 5. Evolución en la excreción de calcio, evaluada mediante la relación calcio/creatinina urinarias (Uca/Ucr) durante el tratamiento y seguimiento.

(4.6 mg/dL), sodio 139 mmol/L, potasio 3.6 mmol/L, urea 2.83 mmol/L (17 mg/dL), creatinina 26.5 mol/L (0.3 mg/dL), PTH 13 pg/mL, FEMg 3.8%, FEK 12.5%, FECa 0.17%, $RTPO_4$ 79%, relación calcio/creatinina urinarias 0.05. A los tres años cinco meses de edad se realiza gammagrafía renal con tecnecio 99 DTPA encontrando una filtración glomerular aún no corregida: con 68.3 mL/min y de 200 mL/min/1.73 m² SC. En la última visita de seguimiento, a los tres años ocho meses de edad, su peso era de 13.2 kg, estaba debajo del percentil 3, su talla era de 96.5 cm y estaba entre los percentiles 10 y 25, su edad ósea era de una niña de dos años nueve meses, discretamente retrasada, en cuanto a la gasometría capilar era de pH 7.44 HCO_3 21.9 mmol/L EB -1.1, sodio 138 mmol/L, potasio 4.2 mmol/L, calcio 2.4 mol/L (9.7 mg/dL), fósforo 1.83 mmol/L (5.7 mg/dL),

FEMg 2.1%, FEK 7.38%, FECa 0.18%, $RTPO_4$ 94.7%, relación de calcio/creatinina urinarias 0.06, PTH 50 ng/mL (Figuras 4 y 5).

DISCUSIÓN

La nefrocalcinosis se puede encontrar en niños con trastornos renales de acidificación, como en la acidosis renal distal Tipo I,^{11,12} o en el síndrome de Bartter en su variante antenatal, o en el hipoparatiroidismo autosómico dominante; la acidosis tubular distal generalmente no se manifiesta con nefrocalcinosis antenatal sino en los primeros años de vida; además la acidosis metabólica es mucho más severa como en este caso y la excreción fraccional de bicarbonato es mucho más elevada. El síndrome de Bartter antenatal es una tubulopatía renal que cursa con alcalosis metabólica hipokalémica e hipoclorémica y no se trata de una sola enfermedad, ya que cuenta cuando menos con seis fenotipos diferentes, de ellos cuatro variantes son antenatales, denominadas hipercalcúricas o síndromes de hiperprostaglandina-E, que se heredan en forma autosómica recesiva y cursan con polihidramnios por: poliuria fetal, prematuridad, deshidratación al nacimiento y nefrocalcinosis;¹³ en este caso la madre no cursó con polihidramnios y la niña al nacer en vez de alcalosis metabólica e hipokalemia, presentó acidosis metabólica e hiperkalemia y aunque en el Bartter hay hipercalcúria no hay hipermagnesuria como ocurrió en esta niña; por otra parte no en todas las variantes de Bartter antenatal hay nefrocalcinosis, como en el caso del Bartter antenatal

con sordera neurosensorial (tipo 4), además en todas las variantes de Bartter el magnesio sérico es normal y no existe hipermagnesuria, por lo cual descartamos dicho diagnóstico, también era necesario descartar la enfermedad de Dent que es una tubulopatía proximal heredada en forma recesiva ligada al cromosoma X causada por hasta 85 diferentes mutaciones de inactivación del gen localizado en la región Xp11.22 que codifica al CLC-5, uno de los nueve canales de cloro regulados por voltaje que se expresa en el túbulo-proximal y en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, cursa con hiperfosfaturia, hiperaminoaciduria, glucosuria y ocurre en la infancia o en la adolescencia,¹⁴⁻¹⁷ por lo que esto fue descartado; como diagnóstico diferencial se pensó en un hipoparatiroidismo autosómico dominante, que es debido a una mutación de activación en el receptor sensor de calcio/magnesio, se hereda en forma autosómica dominante y es debido a una mutación localizada en el cromosoma 3q13.3-21, estos enfermos cursan con un pH sérico normal o acidosis metabólica, el potasio sérico es normal, hay hipocalcemia y la mitad de los casos cursan con hipomagnesemia; hipercalcemia, hipermagnesuria leve nefrocalcinosis y el PTH anormalmente bajo.^{18,19} Lo anterior, en contraposición con este caso en el que la hipermagnesuria fue severa igual que la kaluresis, y el calcio sérico era normal, además este síndrome no es antenatal ya que se manifiesta en la infancia por lo que queda descartado. Otra consideración diagnóstica es con respecto al síndrome de Gitelman, tubulopatía renal heredada en forma autosómica recesiva, por mutación genética localizada en la región 16q, que codifica una proteína cotransportadora de sodio y cloro, localizada en el túbulo contorneado distal denominada NCCT, hay alcalosis metabólica con hipokalemia e hipermagnesuria, pero al contrario de este caso no hay hipercalcemia y por ende no hay nefrocalcinosis, además la edad de presentación es durante la niñez tardía y la adolescencia, siendo las manifestaciones más comunes: apetito de sal, nicturia y parestesias.²⁰⁻²²

Otra enfermedad a considerar es la hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria: trastorno primario en el transporte de magnesio a nivel intestinal heredado en forma autosómica recesiva por una mutación en el gen 9q12-22.2 que codifica una proteína que forma el canal iónico putativo TRPM6 que se expresa a lo largo del intestino delgado y grueso y en distintos segmentos del túbulo contorneado distal, se le considera un defecto severo de escape de magnesio presente aún en condiciones de hipomagnesemia,²¹ no es antenatal pero puede presentarse en los primeros tres meses de vida, cursan con pH sérico normal, hipocalcemia, hipomagnesemia,

potasio sérico normal o bajo, hipermagnesuria leve sin hipercalcemia y sin nefrocalcinosis, los síntomas más frecuentes son neurológicos incluyendo convulsiones, tetania y espasmos musculares, sin tratamiento pueden presentar daño neurológico permanente y muerte, lo que descartamos por no coincidir con este caso. Finalmente, consideramos la posibilidad de que se tratase de una hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis FHHN (por sus siglas en inglés) y con la clasificación OMIM 248250 o síndrome de Michelis-Castrillo, o «tubulopatía heredada» (forma autosómica recesiva) que puede ser por dos alteraciones genéticas diferentes: la **tipo I** por mutaciones en el gen del cromosoma **3q27-29** el que codifica la claudina 16 (paracelina-1) proteína de la unión celular apretada de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y la **tipo II** por mutaciones en el gen de la región **1p.34.2** que codifica la claudina 19²²⁻²⁴ también, proteína de la “unión apretada” de los túbulos renales incluyendo el asa de Henle que también se expresa en la retina, lo que es característico por alteraciones oftalmológicas: como miopía magna, nistagmo horizontal y coloboma macular, las que también cursan con alteraciones electroencefalográficas.²⁵⁻²⁸ En el síndrome de Michelis-Castrillo ocurren múltiples mutaciones, de las que la última variante reportada recientemente, debida a la sustitución de treonina por arginina en la posición 233, ocasiona una inadecuada enrutación de la claudina 16 hacia la membrana lisosomal en lugar del borde apical de las uniones apretadas de la rama ascendente del asa de Henle, se presenta con hipomagnesemia leve o con magnesio sérico en el límite normal inferior, cursa con hipercalcemia e hipermagnesuria así como nefrocalcinosis leves, éstos son los únicos casos del síndrome de Michelis-Castrillo que pueden ser reversibles, desapareciendo la hipercalcemia en un periodo aproximado de cinco a seis años, en ellos la filtración glomerular se mantiene normal durante ese tiempo sin progresión e incluso regresión de la nefrocalcinosis,²⁹⁻³¹ es por esto que en este caso pensamos que este enfermo puede presentar variante, ya que la diferencia entre la generalidad de los enfermos se expresa con esta tubulopatía, en las que el empleo de tiacidas dan pocos resultados pero en este caso sí fue de utilidad y además, debido a la disminución progresiva de la hipercalcemia la dosis de tiacidas fue disminuida en forma progresiva hasta su completa suspensión, también por presentar hipomagnesemia e hipermagnesuria leves sólo se usaron suplementos de magnesio en baja cantidad muy al inicio y no hubo necesidad de emplearlo. La nefrocalcinosis no sólo no progresó sino que

disminuyó y hasta la última consulta del seguimiento de su función renal fue normal, su talla es cerca del percentil 50 (normal), con un peso también normal en el percentil 10 y hay ligero retraso en su edad ósea, sin osteoporosis ni hipercalciuria.

CONCLUSIÓN

Hay numerosas tubulopatías renales hereditarias, algunas simples y otras complejas que afectan los diferentes segmentos de la nefrona variando así sus manifestaciones clínicas, pocas se manifiestan en forma antenatal, en el caso del síndrome Michelis-Castrillo hay dos variantes por mutaciones en los genes que codifican la claudina 16 y 19 dos proteínas de la unión apretada presentes en la rama ascendente del asa de Henle porción de la nefrona en donde se reabsorben primordialmente los iones dibásicos calcio y magnesio, el hecho de que pueda haber una mutación aislada en cualquiera de las dos claudinas y ocasione el síndrome sugiere que ambas claudinas no sólo se expresan en la misma región de la nefrona sino que al parecer se ensamblan juntas como un heteromultímero para formar así un canal fisiológico relevante para la absorción de los cationes divalentes³² aunque puede haber casos como el nuestro: con variantes leves del síndrome secundarias a sustituciones puntuales de aminoácidos.

Finalmente, aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de la génesis de esta tubulopatía, el tratamiento continúa siendo elusivo, pues en la mayoría de los casos las pérdidas urinarias de magnesio son tan severas que dificultan la terapia de remplazo con grandes cantidades de magnesio por vía oral para intentar la corrección del magnesio sérico, tampoco se ha logrado corregir la hipercalciuria con el uso de tiacidas y su respuesta es muy variable. Por otra parte en la mayoría de los casos, éstos son graves con progresión de la enfermedad renal hasta llegar a la insuficiencia renal crónica y, si son candidatos para trasplante renal y de ser éste exitoso, se pueden restaurar las funciones tubulares renales,³³ por otra parte aunque más raras hay variantes menos graves que incluso pueden ser temporales y que responden al tratamiento habitual,³⁴⁻³⁶ lo que debe motivarnos a tratar de establecer un diagnóstico lo más exacto posible para poder brindar un tratamiento óptimo, ya que al tratar la acidosis metabólica, reducir la hipercalciuria y tratar el hiperparatiroidismo secundario en forma adecuada se previene mayor nefrocalcinosis así como el desarrollo de otras complicaciones en el metabolismo mineral como la nefrolitiasis y osteoporosis y se permite mantener

un crecimiento y desarrollo adecuado en estos niños. Hoy se sabe que las alteraciones en los canales iónicos transcelulares pueden afectar una gran variedad de órganos y sistemas y a nivel renal incluye no sólo las tubulopatías ya mencionadas sino además incluyen otras patologías como los riñones poliquísticos en su variedad autosómica dominante³⁷ y otra como la glomeruloesclerosis familiar segmentaria y focal³⁸ y otras más que afectan a los podocitos, las investigaciones a nivel genético y molecular nos brindan esperanzas no sólo de entender mejor estas canalopatías sino además encontrar opciones para su diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno.

REFERENCIAS

1. Förster C. Tight junction and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol*. 2008; 130: 55-70.
2. Scheiman S, Guay-Woodford L et al. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med*. 2004; 340(15): 1177-1187.
3. Jenssch T, Hübern A, Furhman J. Ion channels: function unraveled by dysfunction. *Nature Cell Biol*. 2004; 6(11): 1039-1047.
4. Angelow S, Yu SL. Claudins and paracellular transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007; 16: 459-464.
5. Chadha V, Alon SU. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol*. 2009; 29(4): 399-411.
6. Pearce SHS. Straightening out the renal tubule: advances in the molecular basis of the inherited tubulopathies. *QJM*. 1988; 91: 5-12.
7. Mullin J, Angostino N, Rendon-Huerta E, Thorton J. Epithelial and endothelial barriers in human diseases. *Drug Discovery Today*. 2005; 10(06): 395-408.
8. Reyes JL, Martín D. Expresión y distribución de las proteínas de las uniones intercelulares en el riñón durante el desarrollo. *Arch Latin Nefr Ped*. 2004; 4(3): 155-160.
9. Vargas-Poussou R. Aspectos moleculares de las tubulopatías. *Arch Latin Nefr Ped*. 2004; 4(3): 143-149.
10. Benigno V, Canonica C, Bettinelli A et al. Hypomagnesemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: a report of nine cases and review. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 605-610.
11. Hübern A, Jenssch TJ. Ion channel diseases. *Hum Mol Genet*. 2002; 11: 2435-2445.
12. Kass R. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J Clin Invest*. 2005; 115(8): 1986-1989.
13. Guay-Woodford LM. *Renal tubular disorders*. Chap. 12. In: Glassock RJ, Cohen AH, Grünfeld JP. Atlas of diseases of the kidney. Vol. 2. ISN Current Medicine Inc; 1999: pp. 12.1-12.16.
14. Ariceta G, Rodríguez-Soriano J. Inherited renal tubulopathies associated with metabolic alkalosis: effects on blood pressure. *Semin Nephrol*. 2006; 26: 422-433.
15. Chadha V, Alon U. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol*. 2009; 29(4): 399-411.
16. Málaga S, Santos F, Orejas G, Cobo A. Metodología diagnóstica y manejo terapéutico en tubulopatías primarias. *Nefrología*. 1996; 16:391-402. Disponible en: [ewww.revistadenefrologia.com](http://www.revistadenefrologia.com)
17. Knohl SJ, Scheinman SJ. Inherited hypercalciuric syndromes: Dent's disease (CLC-5) and familial hypomagnesemia with hypercalciuria (paracellin-1). *Semin Nephrol*. 2004; 24(1): 55-60.
18. Brown E. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor.

- Nature Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(2): 122-133.
19. Hauache OM. Extracellular calcium-sensing-receptor: structural and functional features and association with diseases. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34: 577-584.
 20. VAM-Knoers N, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphan J of Rare Dis.* 2008; 3: 22. Available in: www.ojrd.com/content/3/1/22.
 21. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 693-703.
 22. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ et al. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kid Int.* 2001; 59: 710-717.
 23. Walder RY, Landau D, Meyer P, Shalev H, Tsolia M, Borochowitz Z et al. Mutations of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet.* 2002; 31: 166-170.
 24. Cole D, Quame G. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 1937-1947.
 25. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium losing disorders. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 249-260.
 26. Hampson G, Konrad MA, Scoble J. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC): compound heterozygous mutation in the claudin 16 (CLD16) gene. *BMC Nephrol.* 2008; 9 12. doi: 10.1186/1471-2369.
 27. Michelis MF, Dras AL, Liarelli LG, De Rubertis FR, Davis BB. Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sib with distal tubular acidosis. *Metabolism.* 1972; 21: 905-920.
 28. Meire W, Blumerg A, Imanhorn W, De Luca F et al. Idiopathic hypercalciuria with bilateral macular colobomata: a new variant of oculo-renal syndrome. *Helv Pediatr Acta.* 1979; 34: 257-269.
 29. Kiselyov K, Soyombo A, Muallem SH. TRpathies. *J Physiol.* 2007; 578: 641-653.
 30. Wagner C. Disorders of renal magnesium handling explain renal magnesium transport. *J Nephrol.* 2007; 20: 507-510.
 31. Konrad M, Schaller A, Sellow D, Pandey A, Waldegger S, Lesslauer A et al. Mutations the tight junction gene claudin-19 (CLDN19) are associated with renal wasting, renal failure and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet.* 2006; 79: 949-957.
 32. Müller D, Kausalaya P, Claverie-Martin FR et al. A novel claudin 16 mutation associated with childhood hypercalciuria abolishes binding to ZO-1 and results in lysosomal mistargeting. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 1293-1301.
 33. Sanjad SA, Hariri A, Habbal Z. A novel PCLN-1 mutation in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and atypical phenotype. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 503-508.
 34. Hou J, Renigunta A, Konrad M, Gomes A, Schneeberger E et al. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest.* 2008; 118(2): 619-627.
 35. Praga M, Vara J, González-Parra E, Andres A et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kid Int.* 1995; 47: 1419-1425.
 36. Lee DB, Hung E, Ward H. Tight junction biology and kidney dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 290: F20-F34.
 37. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Eng J Med.* 2004; 350(2): 151-154.
 38. Win MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulo-sclerosis. *Science.* 2005; 308: 1801-1804.