

# Hipomagnesia familiar con hipercalciuria

A. Ortiz, A. Méndez, E. G. Parra, M. Rodeles y A. Ortiz Arduán \*

Servicio de Nefrología. Hospital del Aire. \* Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz.

## RESUMEN

Se presentan dos enfermos, hermano y hermana, de veintidós y catorce años, respectivamente; él tenía una insuficiencia renal avanzada y ella una función prácticamente normal. Ambos presentaban poliuria, nefrocalcinosis, hipomagnesemia e hipermagnesiuria. El umbral renal para el magnesio estaba reducido en ambos. La ausencia de alteraciones en los padres sugiere una herencia autosómica recesiva.

La hipomagnesemia familiar es una tubulopatía hereditaria con incapacidad para ahorrar magnesio. De ella se admiten tres variantes con rasgos clínicos bien diferenciados, aunque todas tienen en común la hipomagnesemia, la hipermagnesiuria y el carácter familiar.

La forma aislada presenta todos y sólo los signos antedichos. No tienen hipocaliemia ni nefrocalcinosis. De ella se han descrito 13 casos.

La forma hipocaliémica presenta esta última alteración, además de las comunes, por lo que se confunde con el síndrome de Bartter. Se han descrito 20 casos.

La forma hipercalciúrica da una nefropatía intersticial con nefrocalcinosis que evoluciona a la insuficiencia renal. Es probable que la lesión esté situada en la rama ascendente del asa de Henle. De ella se han descrito 18 casos, 12 no emparentados y los otros seis pertenecientes a tres familias distintas; a este grupo pertenece nuestra familia, que sería la cuarta de la literatura y la primera de España.

Palabras clave: **Hipermagnesiuria. Hipercalciuria. Nefrocalcinosis. Tubulopatía.**

## FAMILIAL HYPOMAGNESEMIA WITH HYPERCALCIURIA

### SUMMARY

We report two siblings, brother and sister, 22 and 14 years old respectively, with polyuria, nephrocalcinosis, hypomagnesemia, hypermagnesiuria and hypercalciuria (Table I). Renal function was severely impaired in the male and preserved in the female. Plasma calcium, potassium and bicarbonate levels were normal in the female (Table II). A diagnosis of familial hypomagnesemia with hypercalciuria was established.

Familial hypomagnesemia is a hereditary tubular disorder which results in renal magnesium wasting. Three variants may be recognized. There are 13 reported cases of isolated hypomagnesemia and hypermagnesiuria. 20 patients had a hypokalemic variant with associated renal potassium wasting which may be misdiagnosed as Bartter's syndrome. Finally, the hypercalciuric variant is associated with nephrocalcinosis and renal failure. The

Recibido: 23-I-91.

En versión definitiva: 15-VII-91.

Aceptado: 26-VII-91.

Correspondencia: Dr. Arturo Ortiz González.

Servicio de Nefrología.

Hospital del Aire.

Arturo Soria, 82.

28027 Madrid.

defect may lie in the thick ascending limb of the loop of Henle. 18 patients have been reported, 6 of whom were siblings and belonged to three different families. The family presented in this paper is the first in the Spanish literature and the fourth in the world to be affected by the hypercalciuric variant of familial hypomagnesemia.

Key words: **Hypomagnesemia. Hypermagnesiuria. Hypercalciuria. Nephrocalcinosis. Tubulopathy.**

## Introducción

En condiciones de depleción de magnesio o hipomagnesemia, el riñón conserva magnesio y la eliminación urinaria puede reducirse a menos de 0,5 mmol/día. Aproximadamente el 25 % del magnesio filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, el 50-75 % en la rama ascendente del asa de Henle y el 1-5 % restante en el túbulo distal<sup>1</sup>. La magnesiuria superior a 12 mg (0,5 mmol/día) en presencia de hipomagnesemia indica una pérdida tubular renal de magnesio<sup>1,2</sup>.

La hipomagnesemia de origen renal puede ser primaria o secundaria a tratamiento con tiazidas, diuréticos de asa, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina y anfotericina B, hiperaldosteronismo, hipercalcemia, depleción de fosfato y cetoacidosis diabética. También se ha descrito en pielonefritis crónica, sobre todo si la dieta es deficitaria en magnesio, y el síndrome de Bartter puede asociarse también a hipomagnesemia, habitualmente leve, por magnesiuria excesiva<sup>1</sup>.

A partir de la descripción inicial de Freeman, un médico militar<sup>3</sup>, en 1966, sobre una hipomagnesemia idiopática de origen renal, las sucesivas publicaciones aparecidas han permitido identificar el proceso como una tubulopatía congénita con incapacidad para ahorrar magnesio; su herencia es autosómica y su frecuencia sigue teniendo carácter de excepcional.

Dada la diversidad de formas clínicas de presentación, R. Soriano<sup>4</sup> propugnó en 1987 su diferenciación en tres desórdenes hereditarios que han contribuido sustancialmente a clarificar y sistematizar su estudio: hipomagnesemia familiar aislada, hipomagnesemia familiar con hipocaliemia e hipomagnesemia familiar con hipercalcemia. Si bien los autores anglosajones no han clasificado las hipermagnesiurias primarias al igual que R. Soriano, Sutton y Dirks<sup>1</sup> reconocen formas aisladas, con hipocaliemia, con hipercalcemia y con hipercalcemia y nefrocalcinosis. Encuadrados en este último grupo hemos encontrado 12 casos sin parentesco entre sí y sólo tres familias con dos miembros afectados en cada una<sup>2,4,9</sup>.

El propósito de nuestro trabajo es aportar una cuarta familia, que sería la primera en España, y hacer una revisión de la literatura.

## Métodos

El calcio y magnesio fueron medidos por espectrofotometría de absorción atómica empleando óxido de lanta-

no como disolvente del suero (técnica de Willis, modificada)<sup>10</sup>. La aldosterona fue medida por un radioinmunoensayo comercial en condiciones de repleción de sal. El resto de las determinaciones fueron realizadas mediante métodos automatizados convencionales. Los pacientes no estaban recibiendo diuréticos. El pH urinario fue medido mediante tiras reactivas y pHmetro (AH) en orina fresca de primera hora de la mañana.

Hemos estimado de una forma conservadora los valores de magnesio ultrafiltrable como el 80 % del magnesio total (valores reportados en la literatura, incluyendo pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal y magnesemia: 62-74 %)<sup>4,11</sup> y los hemos llevado sobre la gráfica de la normalidad (magnesio sérico ultrafiltrable frente a eliminación urinaria de magnesio en mg/100 ml de filtrado glomerular) de Rude y cols.<sup>11</sup> (fig. 1).

## Casos clínicos

El primero es un varón de veintidós años (A. H.), tercero de seis hermanos, que consultó por primera vez en 1981 debido a enuresis, poliuria, polidipsia, astenia y cefaleas.

La exploración física era negativa respecto a hallazgos patológicos, excepto cierto grado de bradipsiquia.

Los datos analíticos más significativos en aquella época eran:

Sangre: creatinina, 1,45; urea, 60, y ácido úrico, 9,2

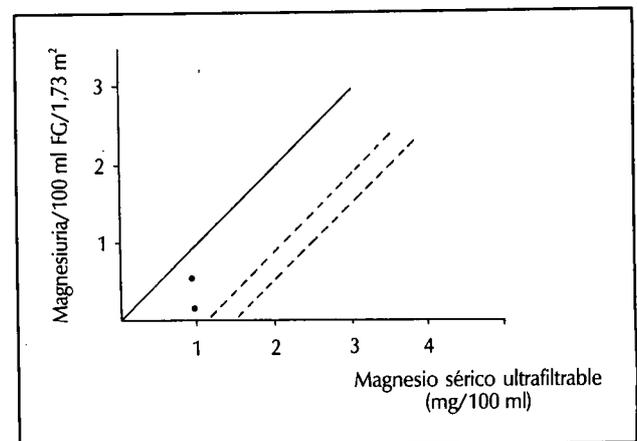


Fig. 1.—Eliminación urinaria de magnesio en relación al magnesio sérico ultrafiltrable en A. H. y M. H. (puntos negros), comparada con los datos de normalidad de Rude y cols.<sup>11</sup>.

mg/dl, y bicarbonato de 19 mEq/l; el resto de las determinaciones citológicas y bioquímicas que se realizaron fueron normales.

**Orina:** ácida, sin proteinuria, 350 mOsm/l, 1.006 de densidad; sedimento anodino y urocultivo con *E. coli*.

La radiografía de abdomen y las pielografías mostraban nefrocalcinosis bilateral.

En las sucesivas y anárquicas, por diversos motivos, revisiones se objetivó un progresivo deterioro de la función renal, hasta llegar a abril de 1990, fecha en la que pudo realizarse un estudio más profundo, con los siguientes datos (tablas I y II):

**Sangre:** Hto, 36 ; Na, 140; K, 5,1; Cl, 113; CO<sub>3</sub>H, 15,9 mEq/l; Ca, 5,6; P, 5,6; Mg, 1,1; ácido úrico, 7,2; urea, 148, y creatinina, 4,4 mg/dl. PTH, 0,05 ng/ml (normal, <0,1). Aldosterona, 190 ng/ml (normal, <250).

La orina era ácida, y como datos nuevos se hallaron: índice oxálico/creatinina, 0,035; índice calcio/creatinina, 0,124, y magnesiuuria, 94 mg en veinticuatro horas.

Las imágenes radiológicas mostraban un aumento de la nefrocalcinosis en intensidad y extensión.

El segundo caso es una hermana del anterior, de catorce años (M. H.), la más joven y única mujer de la familia; acudió por vez primera a consulta en 1985 por poliuria y polidipsia. En la exploración física no se encontraron hallazgos patológicos.

Las determinaciones analíticas en sangre (citología, bioquímica y función renal) fueron normales. La primera orina de la mañana tenía un pH de 5,43 medido con pH-

metro en ausencia de acidosis sistémica, 0,50 g/l de proteinuria, 1.010 de densidad, 240 mOsm/l, sin alteraciones en el sedimento, y urocultivo estéril.

La radiografía simple de abdomen mostraba nefrocalcinosis, aunque de menos intensidad que su hermano, y fractura consolidada de rama de pubis.

En las irregulares y sucesivas revisiones no hubo cambios significativos, excepto en la última de abril pasado, en la que se sometió a los mismos estudios que su hermano, con los siguientes resultados (tablas I y II):

**Sangre:** Hto, 40 %; Na, 145; K, 3,5-4,5; Cl, 111; CO<sub>3</sub>H, 24 mEq/l; Ca, 10; P, 4; Mg, 1,2; ácido úrico, 6; urea, 49, y creatinina, 1,2 mg/dl. PTH, 0,01 ng/ml. Aldosterona, 150 ng/ml.

En la orina, los datos nuevos eran: índice oxálico/creatinina, 0,042; índice calcio/creatinina, 0,339, y magnesiuuria, 75 mg en veinticuatro horas.

Las imágenes radiológicas eran superponibles a las previas.

El estudio familiar no demostró patología alguna ni en el padre ni en otros tres hermanos varones; la madre tenía una discreta hipercalcemia y al hermano mayor no pudimos localizarlo. Los padres no eran consanguíneos.

## Discusión

Una hipomagnesemia no es fácil sospecharla solamente por la sintomatología vaga e inespecífica que se le atribuye. Hay que buscarla, sin embargo, ante la existencia, en la historia clínica, de las circunstancias de aparición, que impliquen falta de aporte y de absorción intestinal o de exceso de pérdidas digestivas y renales, de entre las revisadas por Kobrin<sup>12</sup> en 1990.

Aunque no encontremos los antecedentes anteriores, debemos buscarla también en el diagnóstico diferencial de las poliurias infantiles, ante la posibilidad de que se trate de una tubulopatía pierdemagnesio. No se ha demostrado que el defecto del transporte tubular coexista con un defecto de reabsorción intestinal<sup>13</sup>.

En los casos que presentamos, la poliuria, junto a la nefrocalcinosis, al carácter familiar y a la insuficiencia renal, nos hizo pensar que estábamos ante un síndrome de Bartter, una acidosis tubular, una oxalosis o una hipermagnesemia familiar, posibilidad esta última confirmada por estudios ulteriores.

Bajo el epígrafe común de hipomagnesemia familiar se han descrito<sup>4</sup> tres variantes con rasgos diferenciales bien definidos, que en síntesis son (tabla III): la forma hipercalcémica, que conduce a la nefrocalcinosis; la hipocaliémica, caracterizada por este apellido, y la aislada, sin nefrocalcinosis y sin hipocaliemia. Todas tienen hipermagnesiuuria y son hereditarias.

La hipomagnesemia familiar con hipercalcemia se manifiesta clínicamente por poliuria, infecciones urinarias de repetición y, en algún caso, tetania y convulsiones, nistagmus y miopía. Se han descrito 20 casos (tabla IV), de los

**Tabla I.** Resumen de datos analíticos. Orina

Elemento	A. H. (V)	M. H. (M)	Referencia
pH.....	5	5,43	
Osmolaridad (mOsm/l).....	240	230	
Magnesio mg/24 h.....	94	75	< 12
mg/creatinina.....	0,130	0,148	< 0,120
mg/100 ml de FG.....	0,593	0,179	< 0,100
Calcio mg/24 h.....	122	184	< 250
mg/creatinina.....	0,124	0,339	< 0,265
mg/100 ml de FG.....	0,77	0,44	< 0,150
Oxálico mg/24 h.....	34	21	< 40
mg/creatinina.....	0,035	0,042	< 0,04

**Tabla II.** Resumen de datos analíticos. Sangre

Elemento	A. H. (V)	M. H. (M)	Referencia
Magnesio.....	1,1 mg/dl	1,2 mg/dl	2 mg/dl
Urico.....	7,2 mg/dl	6 mg/dl	5 mg/dl
Ca/P.....	5,6/5,6 mg/dl	10/4 mg/dl	10/5 mg/dl
Cr/urea.....	4,4/148 mg/dl	1,2/40 mg/dl	1/40 mg/dl
Sodio/potasio.....	140/5,1 mEq/l	145/3,5 mEq/l	145/4,5 mEq/l
Cloro/bicarbonato..	113/15,9 mEq/l	111/24 mEq/l	100/25 mEq/l
Hematócrito.....	36 %	40 %	45 %

**Tabla III.** Diagnóstico diferencial de la hipomagnesemia familiar

Datos	Aislada	Con hipocaliemia	Con hipercalemia
* Sangre:			
Magnesio .....	↓	↓	↓
Potasio .....	Normal	↓	Normal
* Orina:			
Magnesio .....	↑	↑	↑
Calcio .....	↓	↓	↑
Potasio .....	—	↑	—
* Nefrocalcinosis .....	No	No	Sí
* Herencia .....	Dominante	Recesiva	Recesiva

que 12 no están emparentados<sup>4,8,9</sup> entre sí y los otros ocho son hermanos pertenecientes a cuatro familias distintas<sup>2,5,7</sup>. La ausencia de alteraciones en los niveles séricos o urinarios de magnesio en los padres de nuestros pacientes indica una transmisión autosómica recesiva, al igual que en familias previas<sup>2,5,7</sup>. La escasez de pacientes reportados sugiere que es una entidad excepcional, pero el hecho de que un solo autor haya recopilado siete casos<sup>8</sup> nos inclina a pensar que está infradiagnosticada. La

nefrocalcinosis e insuficiencia renal han sido constantes. Tres pacientes tenían alcalosis metabólica hipocaliémica<sup>2,6</sup>, pero es más frecuente la acidosis tubular renal normocaliémica con pH urinarios mínimos tras sobrecarga de cloruro amónico entre 5,3 y 5,5<sup>4,5,7</sup>. Esta acidosis tubular se ha puesto habitualmente en relación con la insuficiencia renal y la nefropatía intersticial condicionada por la nefrocalcinosis. Es llamativa la normocaliemia, ya que la hipomagnesemia origina con frecuencia la hipocaliemia. Como alteraciones tubulares asociadas se han descrito disminución del umbral para el bicarbonato<sup>5</sup> y pérdida tubular de fosfatos<sup>9</sup>. Las elevaciones de la PTH, asimismo, han sido discretas y en relación con la insuficiencia renal e hipocalcemia<sup>2,5,7</sup>. Nuestros dos casos reúnen los requisitos necesarios para ser incluidos en este grupo. Ambos presentan poliuria, hipomagnesemia, hipermagnesiuria, hipercalemia y nefrocalcinosis con insuficiencia renal. La hermana, cuya función renal está más conservada, tiene una hipercalemia marcada. En el hermano, de más años de evolución, la insuficiencia renal avanzada (4 mg/dl de creatinemia) ha condicionado la aparición de hipocalcemia<sup>2,5,8</sup> con disminución de la calciuria y acidosis metabólica, alteraciones éstas en las que también pudieran participar la enfermedad de fondo; en efecto, la hipomagnesemia puede inhibir la formación de 1,25-hidroxi vit. D<sup>14</sup> y bloquear la secreción de paratormona<sup>15</sup>. En este sentido llama la atención la normalidad de la PTH en A. H.

**Tabla IV.** Hipomagnesemia familiar con hipercalemia y nefrocalcinosis

Autor	Edad	Sexo	Relación	Insuficiencia renal	Infección urinaria	Estado ácido-base	Ks	pHO	Otras alteraciones	Otros síntomas
Michelis <sup>5</sup> ....	10	M	Hermanos	+	+	Acidosis	N	5,5	↓ umbral bicarbonato Hipocalcemia	Convulsiones, raquitismo
	6	V		+	+	Acidosis	N	5,4		
Runeberg <sup>6</sup> ..	16	V		No	+	Alcalosis	↓	/	Hipocalcemia Hiperaldosteronismo 2.º	Convulsiones Controcalcinosis
Manz <sup>7</sup> .....	14	M	Hermanos	+	/	Acidosis	N	5,4	↓ citraturia ↓ citraturia	
	13	M		+	+	Acidosis	N	5,3		
Evans <sup>2</sup> .....	39	V	Hermanos	+		Alcalosis	↓	4,9	Hipocalcemia	Tetania, miopía Miopía
	29	V		+		Alcalosis	↓	5,2		
Castrillo <sup>8</sup> .....	12	M		No	No	Acidosis	N	5,4	Hipocalcemia Hipocalcemia	Tetania, raquitismo, miopía Tetania, raquitismo, miopía Miopía, nistagmo
	26	V		+	+	Acidosis	N	5,4		
	26	V		+	No	Acidosis	N	4,8		
	25	M		+	+	Acidosis	N	6	Hipocalcemia	
	40	V		+	+	Acidosis		5,4		
	11	M		+	+	Acidosis	N	4,7	Tetania, raquitismo, miopía, nistagmo	
24	V		+	No	N	N	5,3	Tetania, nistagmo		
Ulman <sup>19</sup> .....	29	V		+	+	N	N	/	Fosfaturia	Miopía, nistagmo
R. Soriano <sup>4</sup> .	12	V		+	+	Acidosis	N	Anormal		Miopía, nistagmo Nistagmo
	9	M		+	+	Acidosis	N	Anormal		
	2	V		+	/	N	N	N		
Ortiz .....	22	V	Hermanos	+	+	Acidosis	N	5	Hipocalcemia	
	14	M		+	/	N	N	5,4		

La relación entre hipermagnesiuria y acidosis tubular es compleja. El posible efecto de las acidosis metabólicas sobre la hipermagnesiuria no ha sido corroborado en todos los estudios<sup>12</sup>. La acidosis tubular distal clásica (tipo I) puede originar nefrocalcinosis e insuficiencia renal, pero no suele haber hipermagnesiuria<sup>4</sup>. En nuestro estudio, la paciente 2, con una función renal mejor conservada, no tenía acidosis metabólica y el pH urinario espontáneo fue <5,5. El sujeto 1 tenía una acidosis metabólica normocaliémica probablemente secundaria a insuficiencia renal avanzada por nefropatía intersticial<sup>16</sup>, al igual que otros casos de la literatura. El pH urinario fue 5 con tira, por lo que no es posible sacar conclusiones definitivas sobre la capacidad de acidificación urinaria. Los niveles normales de aldosterona y la ausencia de hipercaliemia no apoyan la existencia de un hipoadosteronismo hiporreninémico.

La hipercaliuria facilita la nefrocalcinosis, que da lugar a una nefropatía intersticial con depósitos de calcio. A esto colabora la hipocitruuria encontrada en los pacientes en que se ha medido la eliminación urinaria de citrato<sup>7,9</sup>. La nefropatía intersticial cursa al principio con poliuria isostenúrica y en algún caso acidosis distal, y después es la causante de la insuficiencia renal. La insuficiencia renal terminal no había sido reportada antes en la literatura. El sujeto 1 de nuestro estudio está en la actualidad en diálisis y al menos tres pacientes de la serie de Castillo y cols. han sido trasplantados (comunicación personal).

Estudios de la respuesta renal a la infusión de magnesio en el ser humano permitieron definir un umbral de 1,2-1,4 mg/dl y un transporte máximo (Tm) de 1,4 mg/dl de filtrado glomerular para el magnesio<sup>11</sup>. Esta prueba sirve para caracterizar el defecto tubular, pero no es necesaria para el diagnóstico de hipomagnesemia de origen renal que se establece ante la pérdida renal de magnesio en presencia de hipomagnesemia en exceso de 12 mg (0,5 mmol/día)<sup>1,2</sup>. Las hipomagnesemias primarias renales pueden resultar de alteraciones del umbral aisladas<sup>4,17,18</sup> o acompañadas de una disminución del transporte máximo<sup>4,33</sup>. Los datos de R. Soriano y cols. en pacientes con hipermagnesiuria y nefrocalcinosis sugieren que en esta entidad están disminuidos tanto el Tm como el umbral para el magnesio<sup>4</sup>. En ausencia de estudios sobre la Tm de magnesio, en nuestros pacientes está disminuido el umbral renal para el magnesio (fig. 1).

Es probable que la lesión tubular esté situada en la rama ascendente del asa de Henle, lo que explicaría la alteración conjunta del transporte de calcio y del magnesio, ya que están ligados en su transporte tubular tanto en personas sanas<sup>19</sup> como hipercaliúricas<sup>20</sup>. No existe alteración en el transporte de cloro y de sodio, al revés de lo que sucede en el síndrome de Bartter, lo que quizá explique la normopotasemia.

El tratamiento, aporte de sales de magnesio y tiazidas, no consigue normalizar ni la magnesemia<sup>2,5,7,9</sup> ni la hipercaliuria, respectivamente, como ocurrió en nuestros pacientes. Los suplementos de magnesio tienen un efec-

to variable sobre la calciuria<sup>2,6,7,9</sup> y no se ha demostrado que mejoren la evolución de la insuficiencia renal, si bien en un paciente, y tras un período de seguimiento corto, aparentemente detuvieron la progresión de la nefrocalcinosis<sup>6</sup>.

Existen otras dos formas de hipomagnesemia tubular renal primaria. La forma hipocaliémica, descrita por Gitelman<sup>21</sup> y que cursa con alcalosis metabólica hipocaliémica con pérdida tubular de potasio, con hiperreninismo e hiperaldosteronismo<sup>21-30</sup>, y es fácilmente confundible con el síndrome de Bartter. A diferencia de éste, existe hipocalciuria, aunque esto ha generado discusiones. Habitualmente se hereda con carácter autosómico recesivo y el defecto parece estar localizado en el túbulo distal y sería semejante al producido por la administración de tiazidas. Finalmente, existen hipomagnesemias renales sin hipocaliemia ni nefrocalcinosis, que en ocasiones se han asociado a disfunción tubular proximal y puede heredarse de forma autosómica dominante<sup>3,18,31-35</sup>. Tanto la forma hipocaliémica como la aislada cursan con frecuencia con tetania y convulsiones y la función renal suele estar conservada.

El síndrome de Bartter plantea el diagnóstico diferencial con las hipomagnesemias primarias, sobre todo con la forma de hipermagnesiuria hipocaliémica, y no hay ninguna prueba diagnóstica reconocida universalmente para distinguirlas. De hecho, con cierta frecuencia se discute en la literatura la clasificación de estos pacientes<sup>2,36,37</sup>. El síndrome de Bartter puede ser familiar<sup>38-40</sup>, cursar con hipermagnesiuria e hipomagnesemia<sup>41,42</sup>, nefrocalcinosis<sup>38-40</sup> e insuficiencia renal severa<sup>38,39,42</sup>, con disminución de la capacidad para concentrar orina. Por otra parte, la hipomagnesemia severa puede estimular la aldosterona<sup>1</sup>. Sin embargo, en nuestros pacientes, la ausencia de alcalosis metabólica hipocaliémica y la normalidad de los niveles de aldosterona descartan este síndrome.

## Bibliografía

1. Sutton RAL y Dirks JH: Disturbances of calcium and magnesium metabolism. En Brenner BM, Rector FC (eds.). *The kidney*, 4.ª ed. Philadelphia, WB Saunders, 481-887, 1991.
2. Evans RA, Carter JN, George CRP, Walls RS, Newland RC, McDonnell GD y Lawrence JR: The congenital «magnesium-losing kidney». Report of two patients. *Q J Med* 50:39-52, 1981.
3. Freeman RM y Pearson E: Hypomagnesemia of unknown etiology. *Am J Med* 41:645-656, 1966.
4. Rodríguez-Soriano J, Vallod D y García-Fuentes M: Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1:465-472, 1987.
5. Michelis MF, Drash AL, Linarelli LG, De Rubertis FR y Davis BB: Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal renal tubular acidosis (Evaluation of the pathophysiologic role of parathyroid hormone). *Metabolism* 21: 905-920, 1972.
6. Runeberg L, Collan Y, Jokinen E, Lahdevirta J y Aro A: Hypomagnesemia due to renal disease of unknown etiology. *Am J Med* 59:873-881, 1975.
7. Manz F, Scharer K, Janka P y Lombeck J: Renal magnesium was-

- ting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria and nephrocalcinosis in siblings. *Eur J Pediatr* 128:69-79, 1978.
8. Castrillo JM, Rapado A, Traba ML, Esbrit P y Hernando L: Nefrocalcinosis con hipomagnesemia. *Nefrología* 3:159-165, 1983.
  9. Ullmann A, Hadj S, Lacour B, Bourdeau A y Bader C: Renal magnesium and phosphate wastage in a patient with hypercalciuria and nephrocalcinosis: effect of oral phosphorus and magnesium supplements. *Nephron* 40:83-87, 1985.
  10. Willis JB: The determination of metals in blood serum by atomic absorption spectroscopy. *Spectrochem Acta* 16:259-263, 1960.
  11. Rude RK, Bethune JE y Singer FR: Renal tubular maximum for magnesium in normal, hyperparathyroid, and hypoparathyroid man. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1425-1431, 1980.
  12. Kobrin SM y Goldfarb S: Magnesium deficiency. *Semin Nephrol* 10:525-535, 1990.
  13. Geven WB, Willems HL y Monnens L: Primary hypomagnesemia with a probable double magnesium transport defect. *Nephron* 55:91, 1990.
  14. Rude FK, Adams JS, Ryzen E, Endres DB, Niimi I, Horst RL, Haddad JG y Singer FR: Low serum concentration of 1,25-hydroxvitamin-D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61:933-940, 1985.
  15. Rude RK, Oldham SB, Sharp CF y Singer FR: Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 47:800-806, 1978.
  16. Kurtzman NA: Disorders of distal renal acidification. *Kidney Int* 38:720-727, 1990.
  17. Rude RK, Cohan BW y Singer FR: Hypomagnesemia of renal origin: abnormal renal magnesium threshold and normal TmMg. *Magnesium* 2:62-69, 1983.
  18. Geven WB, Monnens LM, Willems JL, Buys WC y Hamel CJ: Isolated autosomal recessive renal magnesium loss in two sisters. *Clin Genet* 32:398-402, 1987.
  19. Sutton RAL y Watson L: Urinary excretion of calcium and magnesium in primary hyperparathyroidism. *Lancet* i:1000-1003, 1969.
  20. Martínez ME, Salinas M, Herrero ME, Gómez P, García J, Sánchez-Sicilia L y Montero A: Magnesium excretion in idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 40:446-450, 1985.
  21. Gitelman HJ, Graham JB y Welt LG: A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 79:221-233, 1966.
  22. Klinberg WC: Idiopathic hypomagnesemia and osteochondritis. *Pediatr Res* 4:452, 1970.
  23. McCredie DA, Blair-West JR, Scoggins BA, Shipman R y Chir B: Potassium-losing nephropathy of childhood. *Med J Aus* 1:129-135, 1971.
  24. Paunier L y Sizonenko PC: Asymptomatic chronic hypomagnesemia and hypokalemia in a child: cell membrane disease? *J Pediatr* 88:51-55, 1976.
  25. Spencer RW y Voyce MA: Familial hypokalemia and hypomagnesemia. A further family. *Acta Paediatr Scand* 65:505-507, 1976.
  26. Sutton RAL, Mavichak V y Wilkins GE: Bartter's syndrome with hypocalciuria- A distal tubular defect? *Clin Res* 33:85A, 1985.
  27. Uribarri J, Alveranga D, Oh MS, Kukar NM, Del Monte ML y Carroll HJ: Bartter's syndrome due to a defect in salt reabsorption in the distal convoluted tubule. *Nephron* 40:52-56, 1985.
  28. Hedeman L, Strunge P y Munck V: The familial magnesium losing kidney. *Acta Med Scand* 219:133-136, 1986.
  29. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G y Oliveros R: Renal handling of water and sodium in infancy and childhood: a study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Kidney Int* 20:700-704, 1981.
  30. Rodríguez-Soriano J y Vallo A: Familial hypokalemia-hypomagnesemia (Gitelman's syndrome). *Pediatr Nephrol* 45:C-22 I, 1990.
  31. Booth BE y Johanson A: Hypomagnesemia due to renal tubular defect in reabsorption of magnesium. *J Pediatr* 84:350-354, 1974.
  32. Milazzo SC, Ahern MJ, Cleland LG y Henderson DRF: Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease and familial hypomagnesemia. *J Rheumatol* 8:767-771, 1981.
  33. Rapado A, Pedraza M, Torrijos A, Moreno F, Aparicio A y Sánchez Alarcón J: Hipomagnesemia tubular renal de base familiar. *Rev Clin Esp* 176:302-304, 1985.
  34. Geven WB, Monnens L, Willems H, Buys WC y Terhaar B: Renal magnesium wasting in two families with autosomal dominant inheritance. *Kidney Int* 31:1140-1144, 1987.
  35. Maatzkin H, Lotan D y Boichis H: Primary hypomagnesemia with a probable double magnesium transport defect. *Nephron* 52:83-86, 1989.
  36. Bianchetti MG y Oetliker OK: Calciuria in Bartter's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 24:239-240, 1990.
  37. Rudin A, Aurell M y Wilske J: Calciuria in Bartter's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 24:241-242, 1990.
  38. Trygstad CW, Mangos JA, Bloodworth JMB y Lobeck CC: A sibship with Bartter's syndrome: failure of total adrenalectomy to correct the potassium wasting. *Pediatrics* 44:234-242, 1969.
  39. Arant BS, Brackett NC, Young RB y Still WJS: Case studies of siblings with yuxtglomerular hyperplasia and secondary aldosteronism associated with severe azotemia and renal rickets. Bartter's syndrome or disease? *Pediatrics* 46:344-361, 1970.
  40. Sutherland LE, Hartroft P, Balis JU, Bailey JD y Lynch MJ: Bartter's syndrome. *Acta Paediatr Scand* (suppl. 201):1-24, 1970.
  41. Gill JR: Bartter's syndrome. *Ann Rev Med* 31:405-419, 1980.
  42. Rudin A, Aurell M y Wilske J: Low urinary calcium excretion in Bartter's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 22:35, 1988.