

## Síndrome de Michaelis-Manz. A propósito de un caso clínico

### *Michaelis-Manz syndrome. A case report*

doi.org/10.23938/ASSN.0377

P. Plaza-Ramos, L. Tabuena-Del Barrio, A. Zubicoa-Eneriz, B. Goldaracena-Tanco

#### RESUMEN

El síndrome de Michaelis-Manz es una tubulopatía de herencia autosómica recesiva asociada a mutaciones en las proteínas claudina 16 y 19 que se encuentran en el túbulo contorneado distal y asa de Henle en el riñón. La claudina 19 también se encuentra en el epitelio pigmentario de la retina. Clínicamente, el cuadro provoca hipomagnesemia, hiper calciuria y nefrocalcinosis que puede dar lugar a insuficiencia renal. Oftalmológicamente presentan colobomas maculares, estafilomas por miopía magna y nistagmo. Presentamos el caso de un varón de 18 años afectado de hipomagnesemia familiar con hiper calciuria y nefrocalcinosis, o síndrome de Michaelis-Manz, asociado a un coloboma macular con una agudeza visual estable.

**Palabras clave.** Hipomagnesemia. Hiper calciuria. Nefrocalcinosis. Coloboma macular.

#### ABSTRACT

Michaelis-Manz syndrome is an autosomal recessive hereditary tubulopathy associated with mutations in the tight-junction proteins claudin-16 and claudin-19, which are present in the distal convoluted tubule and the loop of Henle in the kidney. Claudin-19 is also expressed in the retinal pigmentary epithelium. The clinical picture causes hypomagnesemia, hypercalciuria and nephrocalcinosis that can lead to renal failure, which is the condition that marks the prognosis of the disease. Ophthalmologically patients can present macular coloboma, myopic staphyloma and nystagmus. We present the case report of an 18-year-old man suffering from hereditary hypomagnesemia, hypercalciuria and nephrocalcinosis, or Michaelis-Manz syndrome, with macular coloboma and stable visual acuities.

**Keywords.** Hypomagnesemia. Hypercalciuria. Nephrocalcinosis. Macular coloboma.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (3): 393-396*

Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona.

Recepción: 27/02/2018  
Aceptación provisional: 17/04/2018  
Aceptación definitiva: 30/10/2018

#### Correspondencia:

Pablo Plaza Ramos  
Avenida Pío XII 41, 6ºA  
31008 Pamplona  
E-mail: pablo.plaza.ramos@navarra.es

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Michaelis-Manz es una tubulopatía familiar rara de herencia autosómica recesiva debida a mutaciones en los genes *CLDN16* y *CLDN19* que codifican para las proteínas claudina 16 y 19, cuya localización principal es el asa de Henle y el túbulo contorneado distal renal. Su alteración provoca un cuadro de hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis que puede causar una insuficiencia renal en la vida adulta<sup>1-4</sup>. La claudina 19 se encuentra también en el epitelio pigmentario de la retina, por lo que estos pacientes pueden presentar diversas alteraciones oftalmológicas entre las que destacan colobomas maculares, estafilomas por miopía magna y distintos grados de nistagmus<sup>1-3,5</sup>.

Presentamos el caso clínico de un paciente que presenta un gran interés científico debido a la ausencia de antecedentes familiares y al éxito de su tratamiento y la vigilancia estrecha del mismo, que hacen que pueda llevar una vida prácticamente normal.

## CASO CLÍNICO

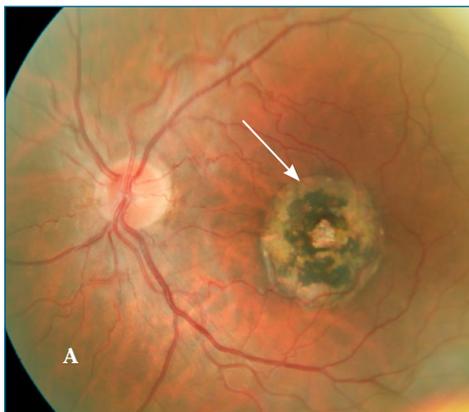
Se trata de un varón de 18 años, sin antecedentes familiares de interés, con historia previa de alteraciones electrolíticas concordantes con

el síndrome de Michaelis-Manz, que es remitido a la consulta de Oftalmología por degeneración macular sin filiar.

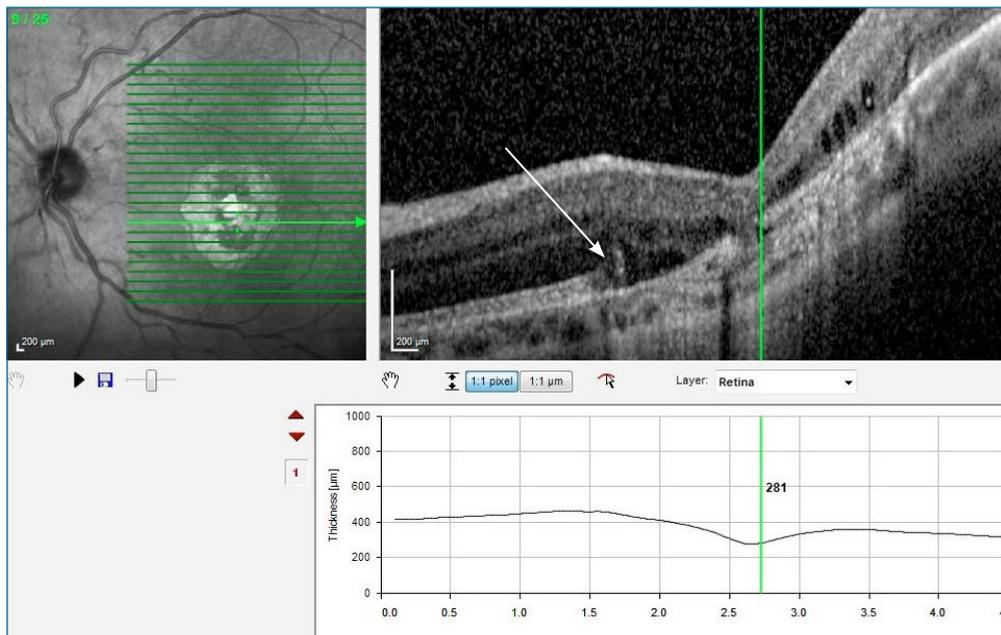
Entre sus antecedentes destaca valvulopatía aórtica congénita bicúspide tipo I con prolapso del velo anterior, que causó hipertensión arterial e insuficiencia aórtica moderada. Tras el control de la hipertensión, la insuficiencia aórtica pasó a ligera, manteniendo una función ventricular normal.

En la exploración oftalmológica del paciente, la mejor agudeza visual corregida fue 4/10 ( $-1,25$ ,  $-0,5$  a  $0^{\circ}$ ) en el ojo derecho y 7/10 ( $-1,5$ ,  $-0,5$  a  $0^{\circ}$ ) en el ojo izquierdo, con el optotipo Snellen. Las pupilas eran isocóricas y normorreactivas y la motilidad extrínseca normal, presentando ortotropía y ortoforia. La exploración del polo anterior y de la presión intraocular fue anodina. En el fondo de ojo destacaba una alteración del epitelio pigmentario de la retina en forma de atrofia macular en ambos ojos (Fig. 1). Se le realizó una prueba de tomografía de coherencia óptica (OCT) (Spectral-Domain, Heidelberg) donde se apreció un coloboma foveal con atrofia de las capas externas de la retina macular, junto a una leve depresión de todas las capas y una ausencia de las capas de la coroides en la zona foveal (Fig. 2). Se observó una hiperintensidad en la señal coroidea debido al efecto ventana producido por la gran atrofia de las capas tanto retinianas como coroides. El resto de la exploración del fondo de ojo fue normal. No hubo signos de ninguna otra alteración oftalmológica.

El paciente fue diagnosticado de un coloboma macular compatible con el cuadro sistémico previamente identificado como síndrome de Michaelis-Manz, que ya había sido confirmado



**Figura 1.** Retinografía de ojo derecho (A) e izquierdo (B). Se aprecia una lesión macular bilateral (flecha) atrófica que permite visualizar la coroides con cambios del epitelio pigmentario de la retina, compatible con coloboma macular.



**Figura 2.** Tomografía de coherencia óptica de ojo izquierdo. A nivel de la mácula se aprecia atrofia de las capas externas (flecha) de la retina que muestran un espesor disminuido, correspondiente al coloboma macular.

mediante estudio genético. Era homocigótico para la mutación C.59G>A del gen CLDN19, una de las más frecuentes en la población española; sus padres eran portadores de la mutación en heterocigosis. En la actualidad recibe tratamiento con magnesio (64 mg/12h), hidroclorotiazida (50 mg/24h), enalapril (2,5 mg/24h), renagel (800 mg/6h), alopurinol (300 mg/24h) y paricalcitol (1 µg/días alternos).

El paciente se realiza revisiones anuales en la actualidad y tanto la agudeza visual como el fondo de ojo y su correspondiente monitorización con OCT permanecen estables.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de coloboma macular es amplio y entre los más destacados se encuentran la toxoplasmosis o cicatrices por uveítis posteriores antiguas, las distrofias maculares (como la distrofia de conos, la enfermedad de Stargardt y la distrofia anular concéntrica) y la toxicidad por fármacos, como la cloroquina, que provocan maculopatía en ojo de buey. Es necesario descartar también estafilomas miópicos,

que en este caso fueron rápidamente descartados debido a la graduación del paciente (1,5 dioptrías), y traumatismos previos, que el paciente negaba. En nuestro paciente no fue necesario realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial ya que estaba diagnosticado de síndrome de Michaelis-Manz con confirmación genética del mismo.

Este síndrome ocurre por mutación de los genes CLDN16 y CLDN19 que codifican para las claudinas 16 y 19, proteínas estructurales encargadas de las *tight junctions*, moléculas de adhesión celular que se expresan en abundancia en el asa de Henle y en el túbulo contorneado distal del riñón y cuya función es la regulación y homeostasis del transporte de los electrolitos calcio y magnesio. La alteración de cualquiera de ellas provoca niveles séricos disminuidos y un aumento en la excreción de los mismos, derivando en nefrocalcinosis y muy posiblemente en insuficiencia renal crónica a largo plazo<sup>1-3,7</sup>. Es la insuficiencia renal la que marca el pronóstico vital de cada paciente, de manera que un control temprano de la enfermedad no solo alargará mucho la

esperanza de vida, sino que también mejorará las condiciones de vida.

La claudina 19 se expresa tanto en las *tight junctions* del asa de Henle y túbulo conorneado distal del riñón como en las del epitelio pigmentario de la retina. La proteína mutada altera la formación de *tight junctions*, sobre todo a nivel macular, provocando distintos fenotipos oculares como colobomas maculares, atrofas y diversos tipos de estafilomas. Estos pacientes, dependiendo de la agudeza visual durante su desarrollo, pueden padecer distintos grados de ambliopía, miopía magna y nistagmo<sup>1-3,5</sup>.

Se han descrito otras alteraciones asociadas al síndrome de Michaelis-Manz tales como intolerancia al ejercicio con dolor y debilidad, simulando canalopatías de calcio y potasio<sup>3</sup>, e hipoacusia neurosensorial y tetania, debido a un cuadro de hiperexcitabilidad nerviosa axonal<sup>8</sup>.

En conclusión, el síndrome de Michaelis-Manz es una enfermedad muy poco frecuente que es necesario tener presente en pacientes con determinadas alteraciones analíticas. Pese a ser una enfermedad manejada por nefrólogos e internistas, es preciso que los oftalmólogos la tengan en mente, ya que aquellos pacientes con la mutación del gen CLDN19 en homocigosis presentarán afectaciones maculares, por lo que deberán realizarse exámenes periódicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. YUAN T, PANG Q, XING X, WANG X, LI Y, LI J et al. First report of a novel missense CLDN19 mutations causing familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis in a Chinese family. *Calcif Tissue Int* 2015; 96: 265-273.
2. KONRAD M, SCHALLER A, SEELOW D, PANDEY AV, WALDEGGER S, LESSLAUER A 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 Nephrol* 2011; 34: 241-248.
3. NAEEM M, HUSSAIN S, AKHTAR N. Mutation in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN 19) and familial hypomagnesemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis (FHHNC) and severe ocular disease. *Am J Nephrol* 2011; 34: 241-8.
4. COWARD RJ, PETERS CJ, DUFFY PG, CORRY D, KELLETT MJ, CHOONG S et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88: 962-965.
5. FAGUER S, CHAUVEAU D, CINTAS P, TACK I, COINTAULT O, ROSTAING L et al. Renal, ocular, and neuromuscular involvements in patients with CLDN19 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 355-360.
6. MICHELIS MF, DRASH AL, LINARELLI LG, DE RUBERTIS ER, DAVIS BB. Decreased bicarbonate threshold and renal magnesium wasting in a sibship with distal renal tubular acidosis: evaluation of the pathophysiological role of parathyroid hormone. *Metabolism* 1972; 21: 905-920.
7. ALMEIDA JR, MACHADO GA, DOS SANTOS MM, LOPES PF, DE MATOS JP, NEVES AC et al. Five years results after intrafamilial kidney post-transplant in a case of familial hypomagnesemia due to a claudin-19 mutation. *J Bras Nefrol* 2014; 36: 401-405.
8. ALTUNA-ÁZKARGORTA M, TORNÉ-HERNÁNDEZ L, PABÓN-MENESES RM, MARTÍN-BUJANDA B, JERICÓ-PASCUAL I. Hiperexcitabilidad nerviosa en el síndrome de Michaelis-Manz. *Rev Neurol* 2017; 64: 236-237.