

NEFROLOGO IN CORSIA

Magnesio, calcio e potassio: "Nessuno nasce solo o è nato per sé solo"



Francesco Rapisarda, Grazia Portale, Silvia Ferrario, Concetto Sessa, Roberta Aliotta, Luca Zanoli, Pasquale Fatuzzo

Università di Catania, Scuola di specializzazione di Nefrologia Dipartimento di Medicina Interna - Sezione di Nefrologia

Corrispondenza a: Francesco Rapisarda; Università degli Studi di Catania. Azienda Ospedaliera G. Rodolico, via Santa Sofia, 86, 951223 Catania, Italia; Tel:+39 095 3781554 Fax:+39 095 3781530 Mail: frapisar@unict.it

Abstract

A differenza di sodio, potassio, calcio e fosforo, la cui omeostasi dipende da diversi ormoni, il magnesio (Mg^{++}) è trattato dall'organismo come un orfano: il suo equilibrio è infatti determinato unicamente dall'intake dietetico e dalla escrezione urinaria, e l'osso, che ne rappresenta il principale deposito, non risponde prontamente a variazioni della sua concentrazione plasmatica.

Il Mg^{++} viene spesso trascurato dai Medici nella diagnosi differenziale perché ritenuto poco significativo, eppure il suo ruolo è di fondamentale importanza per il corretto funzionamento delle cellule, prime fra tutte i neuroni e i miocardiociti. Una condizione di ipocalcemia associata ad ipopotassiemia, soprattutto in presenza di insufficienza renale cronica, deve far sorgere il sospetto di una carenza di Mg^{++} .

Riportiamo il caso di un uomo di 77 anni, portatore di trapianto renale da 13 anni, in trattamento con ciclosporina, steroide e micofenolato sodico che, da circa un mese, accusava disturbi dell'equilibrio e instabilità nella deambulazione, tali da determinare una caduta accidentale con frattura del polso. Alla luce degli esami ematochimici, che mostravano ipocalcemia e ipopotassiemia, veniva richiesto il dosaggio del Mg^{++} sierico e urinario. Veniva quindi evidenziata una significativa riduzione della concentrazione plasmatica dello ione, associata ad una frazione di escrezione inappropriatamente alta in relazione al grado di ipomagnesiemia. La causa di tale importante perdita renale veniva attribuita alla ciclosporina, farmaco che ha come effetto collaterale l'inibizione del riassorbimento di Mg^{++} a livello del tubulo contorto distale. Veniva quindi avviata supplementazione orale (244 mg di ione Mg^{++} /die), con conseguente normalizzazione, dopo qualche giorno, non solo della magnesemia ma anche della calcemia e della potassiemia e netto miglioramento della sintomatologia neurologica.

L'ipomagnesiemia è comunemente riscontrabile nei pazienti portatori di trapianto renale in terapia con inibitori delle calcineurine ICN a causa degli effetti di tali farmaci sul trasportatore TRPM6 presente a livello renale nel tubulo contorto distale. Per prevenire le complicanze causate da una deplezione cronica e severa di magnesio in questa particolare popolazione di pazienti, ne raccomandiamo il monitoraggio periodico dei livelli plasmatici.

Parole chiave: inibitori delle calcineurine, ipocalcemia, ipomagnesiemia, trapianto renale

Magnesium, calcium and potassium: "no one was born alone"

In contrast to other ions, magnesium is treated as an orphan by the body: there are no hormones that have a substantial role in regulating urinary magnesium excretion, and bone, the principal reservoir of

magnesium, does not readily exchange with circulating magnesium.

The Mg ++ is often overlooked by physicians in the differential diagnosis because it is considered insignificant, but its role is crucial for cells function, first of all neurons and cardiomyocytes. A condition of hypocalcemia associated with hypokalemia, especially in the presence of chronic renal failure, should raise suspicion of a lack of Mg ++.

We report the case of an old man of 77 year with kidney transplant for 13 years, treated with cyclosporine, and sodium mycophenolate and steroid who, for about a month, accused impaired balance and walking instability, who fell accidentally down with wrist fracture.

Blood tests showed hypocalcemia and hypokalemia, and so we required dosage of serum and urinary magnesium. A significant reduction in the ion plasma concentration was seen, associated to a fraction of excretion inappropriately high in relation to the degree of hypomagnesemia.

The cause of this important renal loss is likely attributable to cyclosporine, a drug that has as a side effect the inhibition of the reabsorption of Mg ++ in the distal convoluted tubule. then, oral supplementation was started (244 mg of Mg ++ ion / day), with subsequent normalization, after a few days, not only of magnesium, but also in serum calcium and potassium levels, and improvement of neurological symptoms.

Hypomagnesaemia is common in patients with renal transplantation in therapy with calcineurin inhibitors ICN, due to the effects of such drugs on the TRPM6 transporter present in the kidney distal convoluted tubule. To prevent complications caused by chronic and severe depletion of magnesium in this particular population, we recommend periodic monitoring of magnesium plasma levels.

Key words: calcineurin inhibitors, hypocalcemia, hypomagnesemia, kidney transplantation

Introduzione

A differenza di sodio, potassio, calcio e fosforo, la cui omeostasi dipende da diversi ormoni, il magnesio (Mg) è trattato dall'organismo come un orfano: il suo equilibrio è infatti determinato unicamente dall' intake dietetico e dalla escrezione urinaria [1]. Il 30-50% del magnesio introdotto con la dieta viene assorbito a livello intestinale, nel piccolo intestino per via paracellulare, secondo gradiente di concentrazione, e nel crasso per via transcellulare tramite i canali TRPM6 e TRPM7. A livello renale viene riassorbito il 95-99% del magnesio filtrato, di cui il 10-25% a livello del tubulo prossimale e il 50-70% a livello dell'ansa di Henle per via paracellulare secondo un gradiente di concentrazione generato dal sodio e dall'acqua. Il tubulo contorto distale determina la concentrazione urinaria finale di magnesio, circa il 10 % viene assorbito per via transcellulare tramite il canale luminale TRPM6. TRPM6 può formare omotetrameri oppure etero tetrameri con TRPM7, anche se ad oggi non è ancora chiaro se quest'ultimo abbia un ruolo determinante per il corretto funzionamento del canale. La trascrizione, l'espressione a livello della membrana basale e la funzionalità di TRPM6 sono regolate da diversi fattori tra cui hanno una particolare rilevanza la dieta, l'equilibrio acido-base, gli estrogeni, l'insulina e il fattore di crescita dell'epidermide (EGF). Sempre a livello del tubulo distale è presente anche un trasporto di tipo passivo determinato dal gradiente elettrico prodotto dal flusso di potassio dalla cellula al lume tubulare [2] (full text).

Case report

Riportiamo il caso di un uomo di 77 anni, portatore di trapianto renale da tredici anni, in trattamento con ciclosporina, steroide e micofenolato sodico. Il paziente giungeva al controllo ambulatoriale di routine lamentando astenia, inappetenza, facile irritabilità e disturbi dell'equilibrio da circa un mese; all'esame obiettivo si riscontrava instabilità nella deambulazione e tremori a piccole scosse evidenziabili al Mingazzini. Veniva pertanto eseguito test di Tinetti con punteggio di 15/28 (alto rischio di caduta). Circa una settimana dopo il paziente si ripresentava alla nostra osservazione riferendo caduta accidentale con conse-

guente frattura del polso. Gli esami ematochimici mostravano creatinina 2.7 mg/dl, azotemia 53 mg/dl, velocità di filtrazione glomerulare calcolata con formula MDRD 3.24 ml/min/mq, albumina 3.4 g/dl, calcemia 6.8 mg/dl (corretta per l'albumina 7.2 mg/dl) e potassiemia 3 mEq/L, i valori di ciclosporinemia erano 115 ng/ml e 750 ng/ml, rispettivamente al tempo zero e alla seconda ora. I valori di azotemia, fosforo, albumina, proteine totali, l'assetto lipidico e marziale deponevano inoltre per uno stato di malnutrizione. Sulla base del riscontro di ipopotassiemia e ipocalcemia veniva richiesto dosaggio del Mg sierico e urinario i cui valori erano rispettivamente di 0,9 mg/dl (vn 1.59-2.56 mg/dl) e 10 mg/24h (vn 60-210 mg/24h). Il calcolo della frazione di escrezione del magnesio risultava del 4,7 %. Veniva avviata supplementazione orale con magnesio pidolato due fiale al giorno corrispondenti a 244 mg di ione Mg⁺⁺. Dopo due settimane, al ricontrollo: magnesiemia 1,7 mg/dl, potassiemia 3,4 mEq/L, calcemia 8,9 mg/dl. veniva ripetuto il test di Tinetti, che mostrava un miglioramento soprattutto per la sezione riguardante la componente dell'equilibrio, punteggio totale 22/28 (rischio medio di caduta). Dal punto di vista clinico si rilevava un miglioramento del tono dell'umore, la scomparsa dei tremori e benessere soggettivo.

Discussione

L'alterazione dell'equilibrio, i tremori, i disturbi del tono dell'umore, l'ipocalcemia e l'ipokaliemia riscontrati nel paziente sono tutte manifestazioni cliniche riconducibili all'ipomagnesiemia.

La deplezione di magnesio nel caso sopra riportato è da attribuire verosimilmente alla malnutrizione, all'assunzione cronica dell'inibitore di pompa e alla terapia con ciclosporina. Considerato il valore della frazione di escrezione del magnesio del 4,7%, inappropriatamente alto in rapporto alla concentrazione plasmatica dello ione, la sua carenza è da riferirsi prevalentemente ad una perdita renale. Tale concetto è supportato anche dal valore di magnesuria, basso in valore assoluto ma elevato in relazione al grado di ipomagnesiemia. L'ipomagnesiemia è dimostrabile in circa il 90% dei pazienti portatori di trapianto renale in trattamento con inibitori delle calcineurine ICN, nel 35% di questi la carenza persiste nonostante la supplementazione orale [3] [4] [5] [6].

A livello sperimentale è stato osservato che nei ratti trattati con ciclosporina ed FK506 la perdita di magnesio urinario aumenta con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica dello ione, tra i meccanismi mediante i quali ciò avviene assumono particolare rilevanza la downregolazione dell'mRNA per il TRPM6 e l'inibizione della via di trasduzione del segnale di EGF da parte di questi farmaci a livello del tubulo contorto distale [2] (full text) [6] [7] (full text) [8] (full text) [9] (full text).

Le manifestazioni cliniche dell'ipomagnesiemia comprendono disturbi neuromuscolari (atassia, debolezza muscolare, astenia, apatia, depressione, alterazioni dello stato mentale fino al coma, disturbi dell'equilibrio, tremori, convulsioni e tetania, depressione dei muscoli respiratori) e alterazioni elettrocardiografiche con allungamento del tratto QT fino all'insorgenza di torsione di punta.

La deplezione sintomatica di magnesio è spesso associata a varie alterazioni biochimiche come l'ipokaliemia, l'ipocalcemia e l'alcalosi metabolica. I meccanismi che sottendono queste manifestazioni sono noti solo in parte. I principali fattori determinanti ipocalcemia in corso di ipomagnesiemia sono: l'ipoparatiroidismo, la resistenza al paratormone a livello periferico e la carenza di vitamina D. Ci sono evidenze che il recettore sensibile al calcio (CaSR) sia attivato fisiologicamente non solo dal calcio ma anche dal magnesio, una carenza di quest'ultimo determinerebbe un'ipocalcemia secondaria sia mediante un effetto inibitorio sulla secrezione del paratormone sia impedendo l'azione di quest'ultimo a livello peri-

ferico (attraverso una minore attivazione delle proteine G e la conseguente riduzione della stimolazione dell'adenilato ciclasi) [10] [11] (full text). L'ipocalcemia in questa condizione è inoltre sostenuta anche da una ridotta conversione a livello renale della 25-OH vitamina D a 1,25 OH vitamina D [12]. Per quanto riguarda invece l'ipokaliemia ci sono evidenze che la perdita di potassio nei pazienti ipomagnesemici sia dovuta ad un'aumentata secrezione di potassio nel dotto collettore e nel tubulo collettore corticale. Questo avviene perchè a livello delle cellule del tubulo collettore la fuoriuscita di potassio, mediata dai canali ROMK, è inibita fisiologicamente dalla concentrazione intracellulare di magnesio; pertanto in quelle situazioni in cui essa diminuisce viene meno questo meccanismo con conseguente aumento della kaliuria. Per questo motivo è difficile correggere un'ipokaliemia se non si ripristina contemporaneamente anche il pool di magnesio, il potassio esogeno infatti, non essendo trattenuto dalle cellule, viene perso con le urine. [13] (full text) [14] (full text).

La maggior parte dei pazienti trapiantati, che sviluppano ipomagnesiemia in seguito all'assunzione di ICN, sono asintomatici [3] [4] [5] [6]. Questo accade perchè tale deplezione si sviluppa lentamente nel tempo, consentendo l'instaurarsi di vari meccanismi di adattamento, tra cui la consensuale riduzione del magnesio intracellulare che mantiene invariato il potenziale transmembrana delle cellule [10] [15]. Questo equilibrio viene meno nel momento in cui il deficit raggiunge un grado di severità tale da esaurire i depositi o quando insorgono delle situazioni di perdita acuta su una condizione di carenza di base [10] [11] (full text).

È pertanto raccomandabile il monitoraggio dei livelli sierici di magnesio in questi pazienti. Tale approccio è necessario al fine di individuare precocemente un' ipomagnesiemia asintomatica per prevenirne le complicanze.

Bibliografia

[1] Quamme GA Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney international* 1997 Nov;52(5):1180-95

[2] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ et al. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological reviews* 2015 Jan;95(1):1-46 (full text)

[3] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 1999 Mar 16;130(6):461-70

[4] Osorio JM, Bravo J, Pérez A et al. Magnesium in renal transplant recipients: relation with immunosuppression and posttransplant diabetes. *Transplantation proceedings* 2010 Oct;42(8):2910-3

[5] Uslu Gökceoğlu A, Comak E, Dogan CS et al. Magnesium excretion and hypomagnesemia in pediatric renal transplant recipients. *Renal failure* 2014 Aug;36(7):1056-9

[6] Barton CH, Vaziri ND, Martin DC et al. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *The American journal of medicine* 1987 Oct;83(4):693-9

[7] Voets T, Nilius B, Hoefs S et al. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *The Journal of biological chemistry* 2004 Jan 2;279(1):19-25 (full text)

[8] Ledegank KJ, Boulet GA, Horvath CA et al. Expression of renal distal tubule transporters TRPM6 and NCC in a rat model of cyclosporine nephrotoxicity and effect of EGF treatment. *American journal of physiology. Renal physiology* 2011 Sep;301(3):F486-93 (full text)

[9] Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ et al. Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Mar;15(3):549-57 (full text)

[10] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M et al. Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. *Journal of bone and mineral metabolism* 2011 Nov;29(6):752-5

[11] Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011 Oct;26(10):2317-37 (full text)

[12] Rude RK, Adams JS, Ryzen E et al. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1985 Nov;61(5):933-40

[13] Huang CL, Kuo E Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2007 Oct;18(10):2649-52 (full text)

[14] Yang L, Frindt G, Palmer LG et al. Magnesium modulates ROMK channel-mediated potassium secretion. Journal of the

American Society of Nephrology : JASN 2010 Dec;21(12):2109-16 (full text)

[15] Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5 th ed. New York, Mc Graw-hill 2000