

هیپومنیزیمی

موارد ارثی

۲۸ خرداد ۱۴۰۳

هیپومنیزیمی ارثی

در ژن‌های دخیل در راه‌های جابجائی منیزیم و در فاکتورهای تنظیم‌کننده آن راه‌ها، گونه‌های مرضی را یافته‌اند. و از روی آن متوجه شده‌اند که در بیش از ۸۰ درصد موارد هیپومنیزیمی خانوادگی، چنین ژن‌های معیوبی وجود دارد. اکثریت علل ژنتیکی هیپومنیزیمی، ناشی از عیب ژنتیکی در بازجذب منیزیم در لوله پیچیده دیستال است. جهش‌هایی در ژن TRPM۶ و ژن TRPM۷ منجر به هیپوکلسمی ثانویه بر هیپومنیزیمی (HSH) می‌شود. در این بیماران هیپوکلسمی را می‌توان با هیپوپاراتیروئیدی توضیح داد؛ این هیپوپاراتیروئیدی در اثر کمبود سطح منیزیم در درون یاخته‌های پاراتیروئید ایجاد می‌شود. کمبود منیزیم در درون این یاخته‌ها، ترشح PTH را مختل می‌کند.

گونه‌های مرضی ژن EGF و ژن EGFReceptor منجر به هیپومنیزیمی و افزایش دفع منیزیم از کلیه می‌شود؛ این ژن‌های معیوب فعالیت TRPM₆ را کاهش می‌دهند.

گونه‌های مرضی ژن CNNM₂ باعث هیپومنیزیمی، تشنج، و کمبود توان ذهنی می‌شود. CNNM₂ در لوله پیچیده دیستال بیان می‌شود و بیرون راندن منیزیم در سوی بازولاترال یاخته پوششی نفرون را تنظیم می‌کند؛ البته هنوز مکانیسم مولکولی آن روشن نشده است.

سندروم Gitelman در اصل اختلالی به صورت دفع بیش از اندازه سدیم است؛ در اثر جهش‌هایی در NCC به وجود می‌آید. به هر حال مبتلایان به سندروم Gitelman با هیپومنیزیمی، هیپوکالمی، و آلکالوز متابولیک مراجعه می‌کنند. علت هیپومنیزیمی در این سندروم روشن نیست، لکن داده‌های پیش بالینی نشان داده است که در مواردی که نقص NCC وجود دارد، لوله پیچیده دیستال آتروفی پیدا می‌کند و بنابراین می‌توان گفت که همان است که باعث کاهش باز جذب منیزیم می‌شود.

جهش‌های مرضی در ترانسفر RNAهای میتوکندریایی برای جابجائی ایزولوسین و فنیل‌آلانین با سندرمی شبیه سندروم Gitelman همراه است و هیپومنیزیمی از نشانه‌های

آن است. این جهش‌ها با کاهش فعالیت کمپلکس شماره ۴ زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری همراه‌اند. در اثر آن تولید ATP درون یاخته مختل می‌شود و فعالیت $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase طرف بازال کاهش می‌یابد و NCC مهار می‌شود.

فعالیت NCC توسط فسفوریلاسیون بخش انتهایی ازته درون یاخته‌ای آن تنظیم می‌شود. یک مکانیسم به نام **کلید پتاسیم** ممکن است توضیح دهد چگونه کمبود پتاسیم خارج یاخته‌ای منجر به هیپرپلاریزاسیون طرف بازال یاخته پوششی نفرون می‌شود و NCC را به فعالیت وامی‌دارد. ژن - های **کلید پتاسیم** رمزگذار موارد زیر است:

کانال پتاسیم بازولاترال (دو ژن KCN10 و KCN16)

کانال کلراید (دو ژن CLCNKB و BSND)

کمپلکس $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase (دو ژن ATP1A و FXD2).

جهش‌هایی در ژن‌های **کلید پتاسیم**، موجب سندرمی با نمای ظاهری سندروم Gitelman می‌شود؛ هیپومنیزیمی هم جزئی از آن سندروم است.

بیماران داری جهش در ژن HNF1B، مستعد ابتلاء به ناهنجای کلیه، کیستهای کلیه، و دیابت بزرگسالان در جوانان (MODY5) هستند.

جهش‌های ژن CLDN16 و ژن CLDN19 که رمزگذار دو پروتئین پیوند محکم (Tight Junction) بین دو یاخته به نام‌های کلودین ۱۶ و کلودین ۱۹ هستند، منجر به

هیپومینزیمی خانوادگی، هیپرکلسیوری، و نفروکالسینوز می -
شوند. این دو پروتئین در بازوی بالارونده ضخیم قوس هنله
منفذی اختصاصی برای عبور کاتیون می سازند که از طریق آن
کلسیم و منیزیم از لابلاهی یاخته‌های پوششی، باز جذب می
شود. کسانی که دارای جهش‌های مرضی ژن CLDN۱۹
هستند، نقص هائی در چشم خود دارند، و از روی آن می توان
بالینی آنان را از موارد دارای جهش در CLDN۱۶ باز شناخت.
تنظیم کننده اصلی جابجائی کاتیون‌های دو ظرفیتی از
لابلاهی یاخته‌های پوششی در بازوی بالارونده ضخیم قوس
هنله، یکی PTH است و دیگر گیرنده حساس به کلسیم.
جهش‌های مرضی در ژنی دیگر را هم پیدا کرده اند که
باعث نوعی توبولوپاتی کلیه می شود که یادآور هیپومینزیمی
خانوادگی توام با هیپرکلسیوری و نفروکالسینوز (FHHNC)) به
همراه کاردیوپاتی با گشادی قلب می شود. آن را RAS-related
GTP binding D (RRAGD) می نامند.

دکتر محمد حسن هدایتی امامی
متخصص داخلی - غدد
۲۷ خرداد ۱۴۰۳

Magnesium Disorders

June ۵, ۲۰۲۴

N Engl J Med ۲۰۲۴;۳۹۰:۱۹۹۸-۲۰۰۹

DOI: ۱۰.۱۰۵۶/NEJMra۱۵۱۰۶۰۳

VOL. ۳۹۰ NO. ۲۱