

VARÓN JOVEN CON OSTEOPOROSIS ASOCIADA A FENILCETONURIA

I. VÁZQUEZ DE LAS HERAS^a, N. GUAÑABENS GAY^a, P. PERIS BERNAL^a, A. MONEGAL BRANCÓS^a, L. ÁLVAREZ DOMÍNGUEZ^a, L. DEL RÍO BARQUERO^b y N. LAMBRUSCHINI FERRI^c

^aUNIDAD DE PATOLOGÍA METABÓLICA ÓSEA. HOSPITAL CLÍNIC. UNIVERSIDAD DE BARCELONA. ^bCETIR. CENTRE MÈDIC. BARCELONA. ^cUNIDAD INTEGRADA DE PEDIATRÍA. HOSPITAL CLÍNIC- HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU. BARCELONA.

Se presenta el caso de un varón joven con osteoporosis asociada a fenilcetonuria. El diagnóstico y tratamiento precoz con el ajuste de la ingesta diaria de fenilalanina de la dieta ha mejorado la supervivencia de estos pacientes. Por ello, la descripción de este caso clínico tiene como objetivo resaltar una de las principales complicaciones de esta entidad durante la juventud o en la edad adulta.

We report a case of a young male with osteoporosis associated with phenylketonuria. The early diagnosis and treatment with phenylalanine restriction in the diet has increased the survival of patients with this disease. The objective of this report is to increase the awareness of one of the main complications during youth or adult life.

PALABRAS CLAVE: fenilalanina, densidad ósea.

KEY WORDS: phenylalanine, bone density.

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria es una de las alteraciones metabólicas congénitas más frecuentes. Se transmite de forma autosómica recesiva y tiene una prevalencia media en la población europea del orden de 1 por cada 14.000 recién nacidos, aunque existe una considerable variación según los grupos étnicos¹. Esta entidad está causada por una mutación en el gen de la fenilalanina hidroxilasa, lo cual impide la conversión de la fenilalanina en tirosina en el hígado. El diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad son fundamentales, ya que evitan la aparición de la mayoría de sus complicaciones entre las que destacan el retraso mental, convulsiones o microcefalia, entre otras. Por este motivo, en la mayoría de los países existen programas de detección precoz que se aplican a todos los recién nacidos y que se basan en la determinación de los valores séricos de la fenilalanina y de sus metabolitos. El tratamiento consiste en la supresión de la fenilalanina de la dieta inicialmente, y posteriormente el ajuste de la ingesta diaria de fenilalanina para mantener los valores séricos recomendados (< 6 mg/dl). En los últimos años se ha descrito una alta prevalencia de osteoporosis asociada a esta patología. La mejoría en el control y tratamiento de estos pacientes implica una prolongación de su supervivencia con incremento de las complicaciones en la edad adulta, como es el desarrollo de osteoporosis, y justifica la necesidad de recordar esta patología considerada inicialmente pediátrica.

Presentamos el caso de un varón adulto joven afecto de fenilcetonuria que fue remitido a nuestro servicio para valoración de osteoporosis asociada.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 25 años diagnosticado de fenilcetonuria a los 18 meses. Tras ello se inició tratamiento con restricción dietética de fenilalanina. El paciente seguía controles y tratamiento por el Servicio de Pediatría del Hospital de Sant Joan de Déu con escaso cumplimiento dietético, manteniendo valores séricos superiores a 6 mg/dl de fenilalanina. Su desarrollo puberal se inició a los 14 años de forma correcta y no refería otros antecedentes patológicos de interés. A

la edad de 24 años se le practicó una densitometría ósea que evidenció una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), por lo que fue remitido a nuestro centro para valoración. El paciente no refería antecedentes de fractura ni de osteoporosis en familiares de primer grado. La ingesta estimada de calcio era 1.138 mg/día, y además seguía tratamiento con suplementos de calcio (500 mg de calcio elemento al día). A la exploración física destacaba: peso de 61 kg, talla 1,78 m, índice de masa corporal (IMC) de 19 kg/m², discreta cifosis dorsal e hiperlaxitud articular. La densitometría ósea (DXA) evidenciaba una disminución de la masa ósea en columna lumbar y fémur (lumbar [L2-L4]: escala T -2,81, escala Z -2,31; fémur total: escala T -2,47, escala Z -2,34) (fig. 1). Las radiografías de columna dorsal (fig. 2)

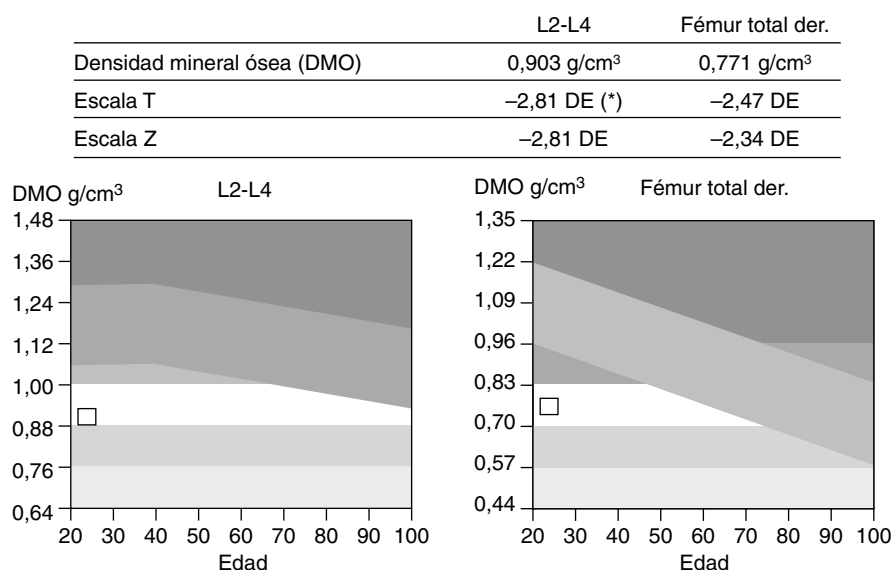


Fig. 1. Densitometría ósea de columna lumbar y fémur proximal que evidencia una masa ósea baja.



Fig. 2. Radiografía lateral de la columna dorsal.

y lumbar mostraban una osteopenia sin fracturas vertebrales. Las pruebas de laboratorio incluyeron las siguientes determinaciones en suero: calcio 9,2 mg/dl (VN 8,5-10,5), fósforo 3,1 mg/dl (VN 2,3-4,3), fosfatasa alcalina 168 U/l (VN 90-250) y magnesio 2,2 mg/dl (VN 1,8-2,6). La excreción de calcio en orina de 24 horas fue de 279 mg (VN < 4 mg por kg). El estudio hormonal que incluía la determinación en suero de los valores de hormona paratiroidea, 25 hidroxivitamina D y de 1,25 dihidroxivitamina D, T4 libre y hormonas del eje gonadal (LH, FSH e índice de testosterona libre) estuvo dentro del rango de la normalidad. Los parámetros séricos del perfil nutricional fueron normales para los valores de ferritina, transferrina, proteína transportadora del retinol y prealbúmina. Asimismo, los valores de carotenos, selenio y cobre en suero fueron normales, mientras que el colesterol y zinc séricos estaban disminuidos. Se aconsejó continuar con los suplementos de calcio junto con 400 UI de vitamina D, práctica regular de ejercicio físico así como mantener restricción dietética de fenilalanina².

DISCUSIÓN

Este caso clínico coincide con las descripciones realizadas en las escasas publica-

ciones referidas a la osteoporosis asociada a esta patología de diagnóstico habitualmente neonatal. De hecho, entre un 40% y un 50% de los pacientes con fenilcetonuria tienen una masa ósea baja. Así, un 50% de los pacientes con fenilcetonuria de una serie de nuestro medio con edades comprendidas entre 10 y 33 años tenían una osteopenia (valores inferiores a -1 en la escala Z de columna lumbar) y alrededor de un 18% de ellos tenían valores más bajos (escala Z < -2)³. Esta prevalencia es incluso más alta, de un 46%, cuando se evalúan pacientes más jóvenes, especialmente entre 8 y 17 años³. Además, también se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas en adolescentes afectados de fenilcetonuria³⁻⁵.

Se desconocen los mecanismos implicados en la pérdida de masa ósea en este proceso. Así, se ha relacionado la restricción de la ingesta de proteínas en la que se fundamenta el tratamiento de la enfermedad de base⁶, pero también se ha sugerido que la acumulación de fenilalanina puede tener un efecto tóxico sobre el propio hueso. En este sentido, algunos autores han indicado que el cumplimiento estricto de la dieta se asocia a una mayor DMO y esta recomendación es particularmente importante en los niños mayores de 8 años, en los que la presencia de masa ósea baja es más prevalente y coincide con unos valores séricos más altos de fenilalanina³⁻⁵ y, por tanto, con un peor cumplimiento de la dieta y del control de la enfermedad, ya que durante la adolescencia el cumplimiento de la dieta suele ser peor. Sin embargo, no todos los autores coinciden con estos hallazgos⁷. Pérez-Dueñas et al describen una correlación positiva entre los valores de la DMO y la ingesta de calcio y fósforo de la dieta⁵⁻⁷. También se ha sugerido que la fórmula proteica administrada en el tratamiento dietético de estos pacientes, y que constituye la base de su alimentación, podría disminuir la biodisponibilidad de estos minerales³. Sin embargo, no existen estudios que confirmen esta hipótesis. Este hecho, unido a un incremento de la pérdida de calcio en orina, que se ha descrito hasta en el 40% de los pacientes, podría favorecer un balance negativo de calcio en este proceso⁴.

Otro aspecto a discutir es la posible relación entre la masa ósea, el desarrollo

puberal y los valores antropométricos. Los estudios que analizan estos factores destacan que la talla, el peso y el desarrollo puberal de estos pacientes se sitúan dentro de los valores normales para la edad⁶. En el caso que describimos el crecimiento y el desarrollo puberal, así como las concentraciones de testosterona y gonadotropinas, fueron normales. El cumplimiento dietético fue escaso. Cabe destacar que las únicas alteraciones en las pruebas de laboratorio que evaluaban los parámetros del metabolismo mineral y nutricional eran la presencia de hipercalcemia y unos valores discretamente bajos de colesterol y de zinc. Asimismo, el IMC era bajo, de 19 kg/m², inferior al esperado para su grupo de edad en nuestra población⁸, parámetro considerado en sí mismo como factor de riesgo para presentar una masa ósea baja⁹.

Aunque el tratamiento de la osteoporosis asociada a este proceso no está aclarado se recomienda un buen cumplimiento dietético y una ingesta correcta de calcio y vitamina D. Se ha descrito de forma aislada que el tratamiento con calcitriol podría ser útil en algunos pacientes con osteoporosis grave⁵. Sin embargo, son necesarios estudios controlados que analicen el efecto de este tipo de tratamiento, ya que no está exento de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control phenylketonuria? *Lancet* 2002;360:55-7.
2. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inher Metab Dis* 2002;25:333-46.
3. Schwahn B, Mokov E, Scheidhauer D, Lettgen B, Schöna E. Decreased trabecular bone mineral density in patients with phenylketonuria measured by peripheral quantitative computed tomography. *Acta Paediatr* 1998;87: 61-3.
4. Al-Qadreh A, Schulpis KH, Athanasiopoulou H, Mengreli C, Karpalezou A, Voskaki I. Bone mineral status in children with phenylketonuria under treatment. *Acta Paediatr* 1998;87: 1162-6.
5. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr* 2002;91:899-904.

6. Zeman J, Bayer M, Stepán J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1999;88:1348-51.
7. Hillman L, Schlotzhauer C, Lee D, Grasela J, Witter S, Allen S, et al. Decreased bone mineralization in children with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 (Suppl 1):S148-52.
8. Ricart W, González-Huix F, Conde V, i grup per l'Evaluació de la Composició Corporal de la Població de Catalunya. Valoración del estado de nutrición a través de la determinación de los parámetros antropométricos: nuevas tablas en la población laboral de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1993;10:681-91.
9. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Erlich G, Kanis J, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10: 259-64.