

# Recambio mineral óseo y densitometría ósea en pacientes sometidos a dieta de riesgo: hiperfenilalaninemia y galactosemia

C. Fernández Espuelas<sup>a</sup>, G. Manjón Llorente<sup>a</sup>, J.M.<sup>a</sup> González López<sup>b</sup>,  
M.P. Ruiz-Echarri<sup>a</sup> y A. Baldellou Vázquez<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría y <sup>b</sup>Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

## Introducción

Con el fin de conocer mejor la fisiopatología de la osteoporosis que tienen riesgo de desarrollar los pacientes afectados de algunos errores congénitos del metabolismo se ha estudiado el recambio mineral óseo en 10 niños afectados de hiperfenilalaninemia media, siete de fenilcetonuria y seis de galactosemia, con un control estricto de la ingesta y unas recomendaciones de ejercicio físico adecuadas.

## Material y método

Se han analizado marcadores de resorción ósea, hidroxiprolina y piridinolina urinaria y de aposición ósea, osteocalcina y propéptido C terminal sérico. La densidad mineral ósea se ha analizado mediante densitometría por ultrasonidos.

## Resultados

Se objetiva que la densitometría ósea está disminuida respecto a la población normal sin llegar a ser estadísticamente significativo. El recambio mineral óseo está ligeramente disminuido en pacientes con fenilcetonuria, mientras que se encuentra dentro del rango de normalidad en pacientes con hiperfenilalaninemia media y galactosemia.

## Conclusión

El adecuado control de la ingesta dietética, tanto proteica como mineral, así como del régimen de vida saludable pueden prevenir la aparición de alteraciones significativas de la mineralización ósea.

## Palabras clave:

*Osteoporosis. Marcadores bioquímicos del recambio óseo. Mineralización ósea. Hiperfenilalaninemia. Fenilcetonuria. Galactosemia.*

## BONE MINERAL TURNOVER AND BONE DENSITOMETRY IN PATIENTS WITH A HIGH-RISK DIET: HYPERPHENYLALANINEMIA AND GALACTOSEMIA

### Introduction

Patients with any type of congenital metabolism error are at risk for developing osteoporosis. To gain further insight into the physiopathology of this disease, we studied bone mineral turnover in 10 children with hyperphenylalaninemia, seven with phenylketonuria and six with galactosemia. Oral intake was strictly controlled and the children followed recommendations for physical exercise.

### Material and method

Markers of bone resorption (hydroxyproline and pyridinoline in urine samples) and markers of bone formation (levels of osteocalcin and C-terminal procollagen peptide type I) were analyzed. Bone mineral density was analyzed by ultrasound densitometry.

### Results

A non-significant reduction in bone densitometry with respect to the normal population was observed. Bone mineral turnover was slightly diminished in patients with phenylketonuria but was within the normal range in patients with hyperphenylalaninemia and galactosemia.

### Conclusion

Adequate control of dietary intake of both proteins and minerals, as well as a healthy lifestyle, can prevent the development of significant alterations in bone mineralization.

### Key words:

*Osteoporosis. Bone turnover markers. Bone mineralization. Hyperphenylalaninemia. Phenylketonuria. Galactosemia.*

**Correspondencia:** Dr. A. Baldellou Vázquez.

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría.  
Hospital Infantil Miguel Servet.  
Pº Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: abaldellou@salud.aragon.es

Recibido en octubre de 2004.

Aceptado para su publicación en mayo de 2005.

## INTRODUCCIÓN

Algunos pacientes afectados de errores congénitos del metabolismo tienen alto riesgo para desarrollar osteoporosis/osteopenia desde los primeros años de vida. La fisiopatología de este proceso no es bien conocida, pero probablemente está relacionada con las alteraciones bioquímicas propias de estas enfermedades, con la utilización de dietas restrictivas durante épocas críticas de la vida, y con la existencia de otros factores génicos que por el momento resultan desconocidos. En la mayoría de las ocasiones resulta difícil decidir si una disminución de la mineralización ósea es primaria y consecuencia por lo tanto del propio trastorno metabólico existente o es secundaria a una deficiencia nutricional no corregida apropiadamente durante la infancia<sup>1</sup>.

Con el propósito de profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de este problema, se ha estudiado el estado del recambio mineral óseo y de la mineralización ósea en un grupo de niños con hiperfenilalaninemia o con galactosemia y se han relacionado los resultados con el fenotipo bioquímico de su enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha procedido al estudio de un total de 23 pacientes:

1. Seis pacientes afectados de galactosemia, de los que cinco eran niñas y uno era niño, con edades comprendidas entre los 5 y los 13 años en el momento del estudio.

2. Siete pacientes con «fenilcetonuria-PKU» (niveles de fenilalanina al diagnóstico > 1.200 nmol/ml), 3 mujeres y 4 varones, con edades entre los 6 y los 29 años en el momento del estudio.

3. Por último, se estudiaron 10 pacientes con «hiperfenilalaninemia media» (valores de fenilalanina al diagnóstico entre 360 y 1.200 nmol/ml). De ellos, 5 niños y 5 niñas, con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años al realizar el estudio.

Todos los pacientes han estado sometidos a la dieta adecuada para su enfermedad desde su diagnóstico, con un buen nivel de cumplimentación comprobado en los controles periódicos realizados en la consulta de metabolismo del hospital. Han tenido una ingesta de calcio y

fósforo, de calorías, principios inmediatos y oligoelementos adecuadas para su edad y situación de acuerdo con las recomendaciones actuales<sup>2,3</sup>, mediante la utilización de alimentos especiales suplementados o de suplementos de calcio y fósforo por vía oral. Como parte de los cuidados médicos a todos los pacientes y a sus familiares se les ha educado para conseguir que cada niño efectuara 60 min de ejercicio físico diariamente.

Los pacientes con galactosemia se han monitorizado mediante control de los niveles de galactosa-1-fosfato en sangre. En los hiperfenilalaninémicos, el objetivo terapéutico ha sido mantener niveles inferiores a 250-300 nmol/ml durante los primeros 10 años de vida e inferiores a 500 nmol/ml a partir de esta edad.

El examen de la densitometría ósea se ha realizado mediante lectura por ultrasonidos con el sistema DBM Sonic 1200 que permite el análisis cuantitativo del estado mineral del hueso (osteosonometría) y el análisis cualitativo de la homogeneidad de la arquitectura y elasticidad del tejido óseo (osteosonograma) en todos los niños del estudio. Como valores de referencia se han utilizado los obtenidos previamente por nuestro grupo en la población infantil normal de nuestro medio (pendientes de publicar).

Para el estudio del recambio mineral óseo se han analizado los siguientes marcadores biológicos: de reabsorción ósea, la hidroxiprolina y las piridinolinas urinarias, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector UV/VIS, de Bio-Rad e inmunoanálisis enzimático Pylinks® (Metra), respectivamente; de aposición ósea, la osteocalcina y el propéptido C terminal en sangre, mediante inmunoanálisis enzimáticos NovoCalcint® (Metra) y Procolagen-C® (Metra), respectivamente. Como grupo control para el estudio del recambio mineral óseo se ha utilizado una población de 75 niños normales de entre 6 meses y 14 años en la que se determinaron los valores de los marcadores bioquímicos del recambio óseo<sup>4</sup> (tabla 1).

Los resultados se han expresado en forma de estándar *score* para la media de la población general, a causa de la dispersión de edad del grupo de pacientes. Se ha procedido al análisis descriptivo de los valores obtenidos, a su significación en relación con la población normal y a la

TABLA 1. Valores normales de los marcadores del recambio óseo durante la infancia

	Niños < 4 años		Niños 4-10 años		Niños 10-14 años	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Hidroxiprolina/creatinina (mg/mg)	0,2674	0,0926	0,1665	0,0577	0,1501	0,0598
Piridinolinas/creatinina (nmol/mmol)	183,108	63,564	99,4577	32,4196	89,0878	31,8815
Osteocalcina (ng/ml)	17,424	6,118	15,128	7,206	17,696	9,943
Propéptido C terminal (ng/ml)	324,906	193,788	195,038	120,664	242,893	141,688

DE: desviación estándar.

**TABLA 2. Estadísticos descriptivos de galactosemia**

	Número	Mínimo	Máximo	Media	DE
Osteocalcina	6	-1,10	2,00	0,4333	1,07329
Propéptido C terminal	6	-0,63	2,06	0,4733	1,01097
Hidroxiprolina/ creatinina	6	-1,34	1,85	-0,4050	1,16447
Piridinolina/ creatinina	6	-1,80	3,53	-0,0967	1,95037
Densitometría	6	-1,52	1,25	-0,1800	1,03508

DE: desviación estándar.

**TABLA 3. Estadísticos descriptivos de fenilcetonuria**

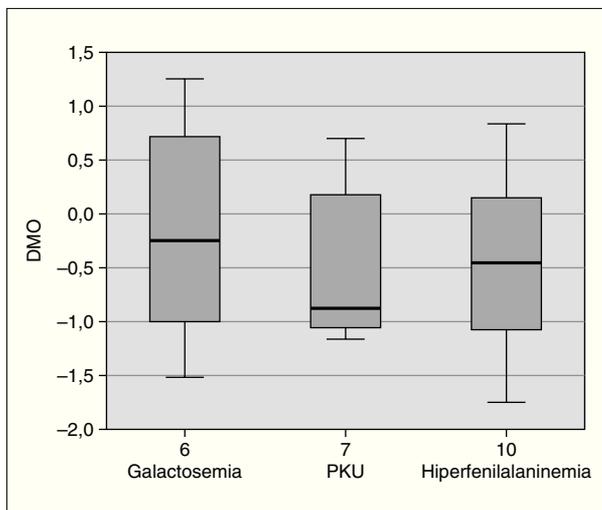
	Número	Mínimo	Máximo	Media	DE
Osteocalcina	7	-0,55	2,22	0,7529	1,02797
Propéptido C terminal	7	-0,83	0,62	-0,2314	0,49303
Hidroxiprolina/ creatinina	7	-2,20	0,68	-1,0714	0,97890
Piridinolina/ creatinina	7	-1,38	2,32	-0,2057	1,25677
Densitometría	7	-1,17	0,70	-0,4529	0,82873

DE: desviación estándar.

**TABLA 4. Estadísticos descriptivos de hiperfenilalaninemia**

	Número	Mínimo	Máximo	Media	DE
Osteocalcina	10	-0,50	2,14	0,6740	0,91746
Propéptido C terminal	10	-0,85	2,59	0,9090	1,16057
Hidroxiprolina/ creatinina	10	-2,13	1,58	-0,4270	1,17977
Piridinolina/ creatinina	10	-0,67	3,00	1,0670	1,24607
Densitometría	10	-1,75	0,83	-0,4450	0,86160

DE: desviación estándar.



**Figura 1.** Diagramas de caja de densitometría ósea (DMO) para las tres enfermedades.

correlación entre los parámetros analizados. Para ello se ha utilizado el procesador estadístico SPSS versión 11.0. Las diferencias entre los distintos grupos se analizaron mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

**RESULTADOS**

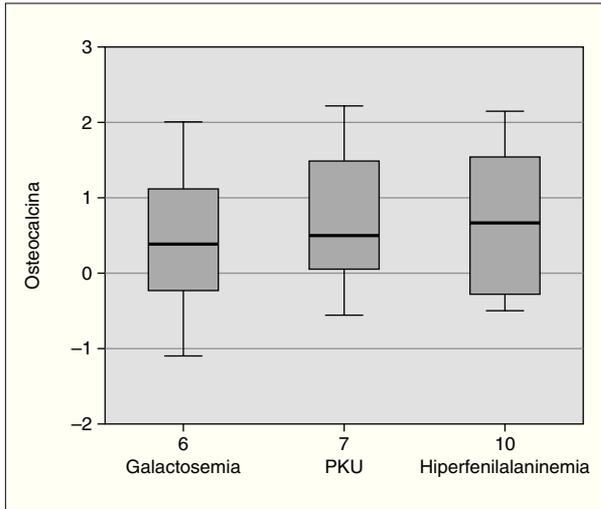
Los resultados de la densidad mineral ósea (DMO) están ligeramente disminuidos respecto a los de la población normal (especialmente en el grupo PKU), pero esta disminución no alcanza valor estadísticamente significativo. La media de los estándar *score* de los pacientes con galactosemia es -0,1800; la de los pacientes con fenilcetonuria clásica (PKU) es de -0,4529 y la de los pacientes con hiperfenilalaninemia media de -0,4450.

Los marcadores biológicos del recambio mineral óseo tienen un comportamiento diferente en función del grupo de enfermedad considerada. Si se consideran los relacionados con la aposición mineral ósea; los pacientes con galactosemia tienen un estándar *score* medio de 0,4333 para la osteocalcina y de 0,4733 para el propéptido C terminal. En los pacientes PKU los resultados son de 0,7529 para la osteocalcina y de -0,2314 para el propéptido C terminal. En los pacientes con hiperfenilalaninemia media los valores son de 0,6740 para la osteocalcina y 0,9090 para el propéptido C terminal.

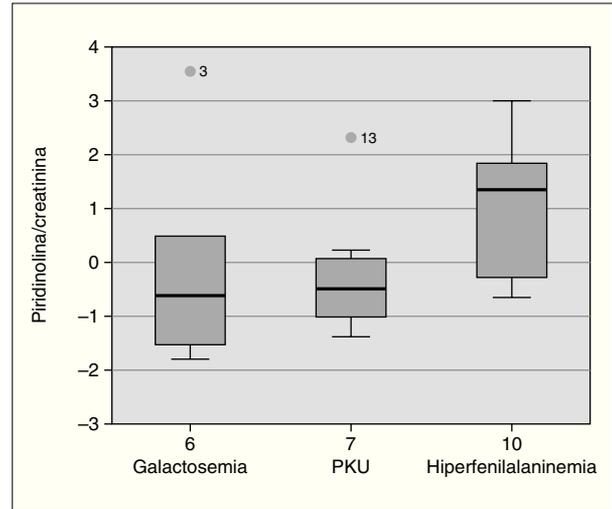
En relación con los marcadores de resorción ósea, las medias de los estándar *score* respecto a la población normal son de -0,4050 para el cociente hidroxiprolina/creatinina y de -0,0967 para el cociente piridinolinas/creatinina en los pacientes con galactosemia; de -1,0714 para hidroxiprolina/creatinina y -0,2057 para piridinolinas/creatinina en los pacientes con PKU; y de -0,4270 para hidroxiprolina/creatinina y de 1,0670 para las piridinolinas/creatinina en los afectados de hiperfenilalaninemia media.

En las tablas 2 a 4 se recogen los valores máximo, mínimo, media y la desviación estándar de los marcadores bioquímicos del recambio óseo y de la densitometría ósea, expresados todos ellos como estándar *score*, para los pacientes afectados de galactosemia, fenilcetonuria y fenilcetonuria moderada, respectivamente. Así mismo, se ha representado mediante diagrama de caja la densitometría (fig. 1), los marcadores de aposición ósea (figs. 2 y 3), y los marcadores de resorción ósea (figs. 4 y 5) de los tres grupos de pacientes.

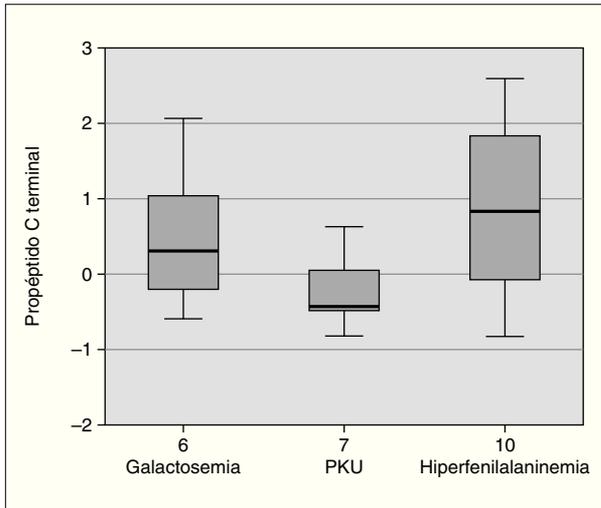
Se observa que respecto a los marcadores de aposición ósea, la media de los valores de osteocalcina en cada uno de los tres grupos de pacientes tiende a ser mayor que la media poblacional, mientras que la media del propéptido C terminal tiende a ser mayor que la de la población general en pacientes con galactosemia (0,4733) y PKU moderada (0,9090) y está por debajo en pacientes con PKU (-0,23). Por el contrario, los marcadores de resorción ósea se encuentran en los tres grupos estudiados por debajo de las medias obtenidas en la población nor-



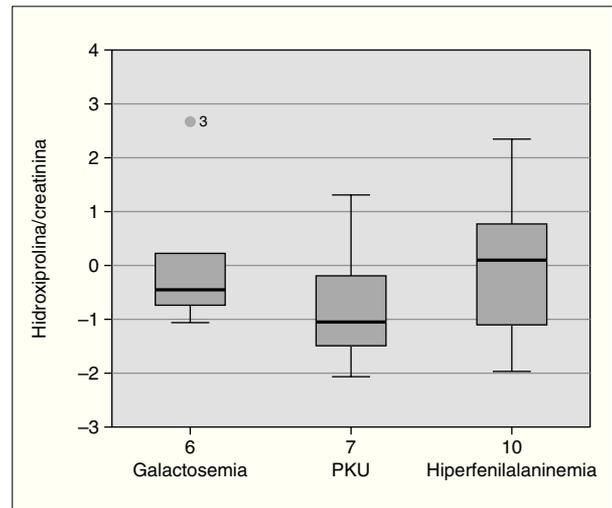
**Figura 2.** Diagrama de caja de osteocalcina para las tres enfermedades.



**Figura 4.** Diagrama de caja del cociente hidroxiprolina/creatinina para las tres enfermedades.



**Figura 3.** Diagrama de caja de propéptido C terminal para las tres enfermedades.



**Figura 5.** Diagrama de caja del cociente piridinolina/creatinina para las tres enfermedades.

mal, llegando a ser la diferencia mayor a  $-1$  desviación estándar (DE) en el grupo PKU para el cociente hidroxiprolina/creatinina (media:  $-1,0714$ ).

Valorados en su conjunto, parece observarse un recambio mineral óseo dentro del rango de la normalidad en los pacientes con galactosemia e hiperfenilalaninemia media y una ligera disminución del recambio mineral óseo (puesta de manifiesto por los valores descendidos de marcadores de aposición y de resorción) en el grupo de pacientes PKU.

Finalmente, al comparar los valores de los marcadores del recambio óseo y de la DMO entre cada uno de los grupos de pacientes, resulta que solamente el propéptido C terminal está significativamente disminuido ( $p = 0,034$ ) en pacientes PKU respecto a los afectados de PKU mode-

rada, sin encontrar más diferencias estadísticamente significativas para el resto de los marcadores.

## DISCUSIÓN

El mecanismo fisiopatológico de la osteopenia/osteoporosis presente en algunos pacientes con errores congénitos del metabolismo no es todavía bien conocido, por lo que vienen siendo consideradas diversas hipótesis<sup>5</sup>. El posible efecto patógeno derivado de la acumulación de metabolitos intermedios «tóxicos» o de la propia fenilalanina, que serían capaces de interferir de un modo negativo los procesos de mineralización ósea; las carencias nutricionales generadas por una dieta restrictiva en la que el aporte proteico de calcio y de fósforo pueden no alcanzar las necesidades mínimas requeridas; las conse-

cuencias de trastornos metabólicos u hormonales de la propia enfermedad (p. ej., los trastornos de la función ovárica en la galactosemia) capaces de alterar secundariamente el proceso normal de mineralización ósea.

Nuestros resultados parecen poner de manifiesto que los pacientes con hiperfenilalaninemia media adecuadamente controlados no tienen riesgo significativo para desarrollar alteraciones de la mineralización ósea. Por el contrario, de acuerdo con lo obtenido por otros autores<sup>6,7</sup>, el grupo de pacientes PKU es el que tiene mayor riesgo de desarrollar osteoporosis/osteopenia a través de una disminución del recambio óseo global. Este mecanismo puede ser fundamentalmente consecuencia de la rigurosa dieta que estos pacientes necesitan mantener para conservar los valores de fenilalanina dentro del rango deseado; de la presencia de niveles elevados de fenilalanina plasmáticos que interfieren en el metabolismo óseo; o de factores que por el momento permanecen desconocidos.

Estudios previos encontraron una reducción significativa en el contenido mineral óseo en pacientes fenilcetonúricos adultos jóvenes tratados con una dieta restrictiva en proteínas naturales y suplementada con aminoácidos, minerales y vitaminas, lo cual sugiere un mecanismo carencial global que haría necesario suplementar adecuadamente las dietas de estos pacientes de acuerdo con la edad y los necesidades metabólicas<sup>1,8,9</sup>. La calidad de la proteína utilizada podría tener también relación con el déficit de mineralización ósea y se ha descrito la existencia de una correlación negativa entre la densitometría ósea y la utilización de caseína hidrolizada en el tratamiento de la PKU<sup>10</sup>.

Nuestros pacientes habían recibido una dieta teóricamente adecuada y en su alimentación se utilizaron productos en los cuales el aporte proteico procede de L-aminoácidos exentos de fenilalanina.

Hace tiempo que se sabe que pacientes con PKU pueden presentar una reducción de la DMO trabecular por alteración de su arquitectura o mineralización<sup>8</sup>. Algunos estudios pusieron de manifiesto el efecto negativo de los elevados valores de fenilalanina sobre la mineralización ósea de columna valorada mediante método de absorciometría dual de rayos X (DEXA)<sup>11</sup> posiblemente debido a que estos niveles permiten una aposición ósea normal, pero son responsables de un aumento de la resorción mineral ósea que altera la morfología y el peso final del hueso, tal como parecen demostrar los trabajos de Yannicelli y Medeiros<sup>12</sup> que estudiaron las consecuencias de las concentraciones elevadas de Phe en ratones fenilcetonúricos. Además, estos mismos autores comprueban que una restricción moderada de proteínas usando una dieta de aminoácidos elementales no tiene efectos negativos sobre la mineralización ósea<sup>12</sup>.

Nuestros resultados, de acuerdo con los obtenidos por Ambroszkiewicz en pacientes prepuberales<sup>7</sup>, parecen apoyar la hipótesis de que los elevados niveles de fenilalanina inhiben el recambio mineral óseo de un modo glo-

bal y de ese modo dan lugar a una disminución de la mineralización ósea. Por el contrario, Przyrembel y Bremer no encuentran relación entre el aumento de la pérdida mineral por orina con la concentración elevada de Phe en plasma<sup>13</sup>. Sin embargo, estas alteraciones no llegan a tener traducción significativa en la valoración de la DMO medida por ultrasonidos. Parece que incluso en este grupo de riesgo más acentuado, una dieta correctamente suplementada y un régimen de vida adecuados son capaces de asegurar una adecuada mineralización ósea.

En el grupo de niños con galactosemia no se han detectado alteraciones significativas del recambio mineral óseo ni de la densitometría, en contraposición con los hallazgos de otros autores<sup>14,15</sup>, que han descrito una disminución de la mineralización ósea en estos pacientes y que puede ser debida a la deficiencia estrogénica en las mujeres afectadas, a un defecto de glucosilación de las proteínas de la matriz ósea y a la presencia de una dieta deficiente en calcio. Nuestro grupo de niños con galactosemia es pequeño y es posible que ello condicione los resultados obtenidos, pero también parece razonable pensar que gracias a los cuidados dietéticos a los que hoy en día se somete a estos pacientes, y al ejercicio físico reglado es posible prevenir la presencia de alteraciones significativas de la mineralización ósea.

Señalamos de nuevo que se han estudiado grupos reducidos de niños de cada enfermedad debido a que se trata de enfermedades raras, poco prevalentes en la población. Puede haber por ello dispersión de resultados, tanto por si hay dispersión de edades como por los valores de referencia. Sería conveniente seguir realizando estudios semejantes con grupos de niños más amplios para valorar con más fiabilidad los resultados.

En resumen, un control minucioso de la ingesta dietética de los niños afectados de enfermedades metabólicas de riesgo y la implantación de un régimen de vida saludable resultan fundamentales en el cuidado sanitario de estos pacientes<sup>16,17</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carson DJ, Greeves LG, Sweeney LE, Crone MD. Osteopenia and phenylketonuria. *Pediatr Radiol.* 1990;20:598-9.
2. Baldellou A. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editor. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergón; 2001. p. 173-81.
3. Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Cambra FJ, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergón; 2001. p. 195-206.
4. Manjón Llorente G, Fernández-Espuelas C, González-López JM, Ruiz-Echarri MP, Baldellou Vázquez A. Valores normales de los marcadores del recambio óseo durante la infancia. *An Pediatr (Barc).* 2004;60:330-6.

5. Allen JR, Humphries IR, Waters DL, Roberts DC, Lipson AH, Howman-Giles RG, et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:419-22.
6. Hillman L, Schlotzhauer C, Lee D, Grasela J, Witter S, Allen S, et al. Decreased bone mineralization in children with phenylketonuria under treatment. *Eur J Pediatr.* 1996;155 Suppl 1: 148-52.
7. Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. A study of turnover markers in prepuberal children with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2004;163:177-8.
8. Schwahn B, Mokov E, Scheidhauer K, Lettgen B, Schönau E. Decreased trabecular bone mineral density in patients with phenylketonuria measured by peripheral quantitative computed tomography. *Acta Pædiatr.* 1998;87:61-3.
9. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Pædiatr.* 2002;91:899-904.
10. Zeman J, Bayer M, Stepán J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Pædiatr.* 1999;88:1348-51.
11. Barat P, Barthe N, Redonnet-Vernhet I, Parrot F. The impact of the control of serum phenylalanine levels on osteopenia in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2002;161:687-8.
12. Yannicelli S, Medeiros DM. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone status of phenylketonuric mice. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25:347-61.
13. Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000; 159 Suppl 2:129-35.
14. Kaufman FR, Loro ML, Azen C, Wenz E, Gilsanz V. Effect of hypogonadism and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia. *J Pediatr.* 1993;123:365-70.
15. Rubio-Gozalbo ME, Hamming S, Van Kroonenburgh MJ, Bakker JA, Vermeer C, Forget PP. Bone mineral density in patients with classic galactosaemia. *Arch Dis Child.* 2002;87:57-60.
16. Tucher KL. Does milk intake in childhood protect against later osteoporosis? *Am J Clin Nutr.* 2003;77:10-1.
17. Walter JH, Collins JE, Leonard JV. Recommendations for the management of galactosemia. *Arch Dis Child.* 1999;80:93-6.