



Original

## Utilidad de los marcadores de remodelado óseo en la detección de enfermedad mineral ósea en pacientes con fenilcetonuria



Alicia Mirás<sup>a</sup>, Antonio Freire Corbacho<sup>b</sup>, Javier Rodríguez García<sup>b</sup>, Rosaura Leis<sup>c</sup>,  
Luís Aldámiz-Echevarría<sup>d</sup>, José M. Fraga<sup>a</sup> y María L. Couce<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup>Servicio de Laboratorio Central, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>c</sup>Unidad de Gastroenterología y Nutrición, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>d</sup>Unidad de Metabolismo, Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 11 de junio de 2013

Aceptado el 3 de octubre de 2013

On-line el 20 de febrero de 2014

#### Palabras clave:

Fenilcetonuria

Osteopenia

Tetrahydrobiopterina

Densitometría

Nutrición

Mineralización ósea

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** La enfermedad mineral ósea (EMO) es más frecuente en pacientes con fenilcetonuria. Los objetivos del estudio son conocer la utilidad de los marcadores de remodelado óseo para identificar a pacientes con fenilcetonuria con EMO y conocer las alteraciones del remodelado óseo subyacentes.

**Pacientes y método:** Estudio observacional transversal de 43 pacientes con fenilcetonuria > 7 años (extremos 7,1–41 años). Se realizó encuesta nutricional, densitometría, determinación de fosfatasa alcalina ósea (FAO), *procollagen type 1 N-terminal propeptide* (PNP-1, «propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1»), *beta-crosslaps* y relación calcio/creatinina en orina. Se estratificó a los pacientes por edad y tipo de tratamiento.

**Resultados:** El 20,9% de los pacientes presentaron marcadores de remodelado óseo patológicos; el 90% de ellos eran adultos. La FAO estaba disminuida en el 70% de ellos, y el *beta-crosslaps* en el 42,8%. Los valores de FAO fueron patológicos con más frecuencia en diagnosticados de fenilcetonuria tardíamente (41,7 frente a 10,7%;  $p < 0,05$ ) y en pacientes con EMO (60 frente a 14,3%;  $p < 0,05$ ). Los valores de PNP-1 y calcio/creatinina fueron similares entre todos los pacientes con fenilcetonuria independientemente de presentar EMO, diagnóstico tardío o tratamiento con tetrahydrobiopterina. Los pacientes con disminución de FAO y *beta-crosslaps* recibieron menor ingesta de proteínas naturales: FAO (media [DE] de 0,21 [0,13] frente a 0,65 [0,65] g/kg;  $p < 0,05$ ); *beta-crosslaps* (media de 0,29 [0,23] frente a 0,65 [0,66] g/kg;  $p < 0,05$ ). Ninguno de los tratados con tetrahydrobiopterina presentó valores alterados de marcadores óseos.

**Conclusiones:** Los pacientes adultos fenilcetonúricos con menor ingesta de proteínas naturales tienden a presentar valores disminuidos de FAO, marcador que puede resultar útil para identificar a los pacientes con riesgo de presentar EMO.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Utility of bone turnover markers in metabolic bone disease detection in patients with phenylketonuria

#### ABSTRACT

**Background and objective:** Mineral bone disease is more common in phenylketonuric patients. The objectives of this study were to determine the usefulness of biochemical bone markers to identify phenylketonuric patients with mineral bone disease (MBD) and know the underlying bone remodeling alterations.

**Patients and method:** Cross-sectional study of 43 phenylketonuric patients > 7 years (range: 7.1–41 years). A nutritional survey was performed and bone alkaline phosphatase (BAP), procollagen type 1 N-terminal propeptide (PNP-1), beta-crosslaps and ratio calcium/creatinine in urine were determined.

#### Keywords:

Phenylketonuria

Osteopenia

Tetrahydrobiopterin

Densitometry

Nutrition

Bone mineralization

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maria.luz.couce.pico@sergas.es](mailto:maria.luz.couce.pico@sergas.es) (M.L. Couce).

**Results:** A percentage of 20.9 of patients had pathological biochemical bone markers, 90% of them being adults. BAP was decreased in 70% of them and beta-crosslaps in 42.8%. BAP values were more often pathological in phenylketonuric patients with a late diagnosis (41.7 vs. 10.7%;  $P < .05$ ) and in patients with MBD (60 vs. 14.3%;  $P < .05$ ). PNP-1 values and calcium/creatinine were similar among all phenylketonuric patients regardless of presenting MBD, late diagnosis or tetrahydrobiopterin treatment (enzyme cofactor). Patients with decreased BAP and beta-crosslaps had lower natural protein intake: BAP ( $0.21 \pm 0.13$  vs.  $0.65 \pm 0.65$  g/kg;  $P < .05$ ); beta-crosslaps ( $0.29 \pm 0.23$  vs.  $0.65 \pm 0.66$  g/kg;  $P < .05$ ). None of the tetrahydrobiopterin treated patients showed altered values of BAP, PNP-1 or calcium/creatinine. **Conclusions:** Adult phenylketonuric patients with lower natural protein intake tend to have lower values of BAP, which is a marker that may be useful to identify patients at risk for MBD.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica congénita en la que se produce una alteración de la hidroxilación de la fenilalanina a tirosina debido a un déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Esto ocasiona una elevación plasmática de fenilalanina, cuyo acúmulo causa enfermedad especialmente a nivel del sistema nervioso central, donde puede originar secuelas profundas e irreversibles (retraso mental, convulsiones, hiperactividad, microcefalia), así como defectos de la pigmentación, eccemas, olor a moho, etc. El tratamiento de la fenilcetonuria consiste en la restricción de fenilalanina y, por tanto, de proteínas naturales de la dieta, combinada con el aporte diario de una fórmula especial libre de fenilalanina y que contiene los demás aminoácidos, así como vitaminas y oligoelementos<sup>1-4</sup>. Existe un grupo de pacientes con fenilcetonuria respondedores a la tetrahydrobiopterina (BH4), el cofactor de la enzima<sup>5-7</sup>, lo que les permite tolerar mayores cantidades de fenilalanina y así liberalizar en diferente grado la dieta. La detección de la fenilcetonuria en el período neonatal mediante cribado metabólico universal<sup>8,9</sup> permite el diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad, lo que ha logrado mejorar su pronóstico y prevenir el retraso mental y otras manifestaciones típicas de la enfermedad, pero se conoce menos la repercusión de otros aspectos con impacto en la calidad de vida de los pacientes, como la enfermedad mineral ósea (EMO), descrita en los últimos años por varios autores<sup>7,10-14</sup>.

La EMO (osteopenia-osteoporosis) se caracteriza por un descenso de la densidad mineral ósea, que disminuye la resistencia del hueso y predispone a un mayor riesgo de fracturas<sup>15</sup>. En su fisiopatología intervienen el descenso de la masa ósea (influido por el sedentarismo, los corticoides, una dieta pobre en calcio, la carga genética, etc.<sup>16,17</sup>) y el deterioro de la microarquitectura ósea (la resorción ósea supera a la formación). La densitometría es una exploración complementaria para determinar la densidad mineral ósea, pero no informa sobre la situación del remodelado óseo, cuya alteración puede derivar en EMO. El remodelado óseo se puede valorar a través de marcadores bioquímicos, tanto de formación (fosfatasa alcalina ósea [FAO], osteocalcina, osteoprotegerina, procollagen type 1 N-terminal propeptide [PNP-1, «propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1»] y propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1) como de resorción (relación calcio/creatinina en orina, fosfatasa alcalina ácida resistente al tartrato, hidroxiprolina, deoxipiridinolina, telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (*beta-crosslaps*), etc.<sup>18-20</sup>. Su determinación es más habitual en adultos, existiendo escasos estudios sobre los valores de referencia en la infancia<sup>21-23</sup>.

El objetivo de este estudio es valorar el remodelado óseo en pacientes con fenilcetonuria a través de la determinación de marcadores bioquímicos con el fin de conocer las alteraciones subyacentes en la formación y/o resorción ósea, que expliquen la mayor tendencia a presentar EMO de estos pacientes. Además, se pretende evaluar si dichos marcadores pueden ser de utilidad clínica para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar EMO.

## Pacientes y método

### Diseño del estudio y población

Estudio observacional transversal realizado desde octubre de 2010 a diciembre de 2011 en nuestro centro de referencia en Galicia para enfermedades metabólicas congénitas. Se incluyeron los pacientes mayores de 7 años, diagnosticados de fenilcetonuria, tanto los diagnosticados precozmente mediante cribado neonatal como los diagnosticados tardíamente a través de la sintomatología clínica o por estudio familiar. Se excluyeron las hiperfenilalaninurias moderadas (fenilalanina  $< 600$   $\mu\text{mol/l}$  al diagnóstico), y aquellos casos en los que el consentimiento informado no fuese firmado por los padres y/o pacientes.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital. Todos los pacientes, o sus padres (en los menores de 16 años), fueron debidamente informados y firmaron un consentimiento informado para entrar en el estudio.

### Recogida de datos

Se recogieron de cada paciente los siguientes datos: edad, sexo, fenotipo bioquímico de fenilcetonuria, tipo de diagnóstico (precoz o tardío), encuesta nutricional mediante recogida de ingesta durante una semana, tratamiento o no con BH4, valores séricos de calcio, fósforo, 25-hidroxivitamina D, parathormona (PTH), calcitriol, FAO, PNP-1, *beta-crosslaps*, relación calcio/creatinina en orina y densitometría ósea.

El fenotipo de fenilcetonuria se estableció en función de los valores plasmáticos de fenilalanina al diagnóstico: fenilcetonuria clásica si valores de fenilalanina  $> 1.200$   $\mu\text{mol/l}$ ; fenilcetonuria moderada si fenilalanina entre 900-1.200  $\mu\text{mol/l}$ , y fenilcetonuria leve si fenilalanina entre 600-900  $\mu\text{mol/l}$ .

Se estableció un grupo control con 39 personas sanas de similares características en cuanto a edad y sexo para los pacientes de menos de 20 años ( $N = 23$ ), a fin de comparar marcadores de remodelado óseo. Los valores de los pacientes adultos ( $N = 20$ ) se compararon con los valores de referencia del laboratorio de nuestro centro.

### Método

Las extracciones sanguíneas se realizaron entre las 8.00-10.00 a.m., tras permanecer el paciente 12 h en ayunas. Calcio y fósforo fueron determinados por procedimientos estándar con el analizador ADVIA<sup>®</sup> 2400 (Siemens, Erlangen, Alemania). La PTH fue determinada con Cobas<sup>®</sup> e601 (Roche Diagnostics, Lucerna, Suiza), la 25-hidroxivitamina D por inmunoanálisis (DiaSorin, Saluggia, Italia) y el calcitriol mediante radioinmunoanálisis.

La medición de FAO se realizó mediante enzimoanálisis (Ostease<sup>®</sup> BAP, Immundiagnostic Systems Ltd., Boldon, Reino Unido), tomándose como valores normales para adultos: 15-40 UI/l en mujeres y 19-52 UI/l en varones. La medición de PNP-1 y *beta-crosslaps* se realizó en muestra de suero mediante inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia (Cobas<sup>®</sup> e601) tomando como

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798091>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798091>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)