

Fracturas patológicas en un paciente con citrulinemia tipo 1 e inmovilización prolongada

P. Vivar del Hoyo, E. Palomo Atance, E. Martín Campagne, M.J. Ballester Herrera, P. Giralt Muiña

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Ciudad Real

Resumen

La citrulinemia clásica, o tipo 1, es un defecto congénito del ciclo de la urea debido al déficit de la enzima ácido argininosuccínico sintetasa. Las formas de comienzo neonatal conllevan una mayor gravedad clínica. Se presenta el caso de un niño de 7 años de edad con citrulinemia, diagnosticada en el periodo neonatal, y una encefalopatía severa secundaria a una hiperamonemia grave. El paciente nunca ha tenido deambulación autónoma. Acude al servicio de urgencias por presentar un llanto persistente y un quejido intenso de 12 horas de evolución. Presenta la rodilla izquierda en flexión y con tumefacción. No refiere ningún antecedente traumático. En la radiografía ósea se detecta una fractura supracondílea del fémur. En los 12 meses siguientes presenta otras 3 fracturas patológicas. Se estudia su caso en el servicio de endocrinología infantil y se establece el diagnóstico de osteoporosis secundaria a una inmovilización prolongada. Se inicia una pauta con alendronato oral como tratamiento de uso compasivo, y el paciente presenta una evolución favorable, sin fracturas óseas a partir de entonces y con una mejoría densitométrica. En los últimos años se han publicado diversos estudios sobre el papel del alendronato oral en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes pediátricos, sobre todo secundaria a enfermedades neuromusculares, osteogénesis imperfecta o enfermedades del tejido conectivo. Es un tratamiento que puede administrarse de forma ambulatoria, y contribuye a disminuir tanto el número de ingresos hospitalarios como el coste económico, proporcionando así a los pacientes una mayor calidad de vida. Por el momento sólo está aprobado su uso en el contexto de ensayos clínicos o como uso compasivo en niños con baja densidad mineral ósea y clínica asociada.

Palabras clave: Citrulinemia, fracturas patológicas, osteoporosis, alendronato

Fecha de recepción: 29/10/12. Fecha de aceptación: 3/01/13.

Correspondencia: E. Palomo Atance. Servicio de Pediatría. Hospital General de Ciudad Real. Obispo Rafael Torija, s/n. 13005 Ciudad Real. Correo electrónico: palomo.enrique@gmail.com

Cómo citar este artículo: Vivar del Hoyo P, Palomo Atance E, Martín Campagne E, Ballester Herrera MJ, Giralt Muiña P. Fracturas patológicas en un paciente con citrulinemia tipo 1 e inmovilización prolongada. Acta Pediatr Esp. 2013; 71(11): e369-e375.

Abstract

Title: Pathological fractures in patient with citrullinemia type 1 and prolonged immobilization

Classic citrullinemia, or type 1, is a congenital defect of urea cycle due to a synthetase argininosuccinic acid enzyme deficit. Neonatal beginning types entail a higher clinical severity.

A seven years old boy diagnosed of citrullinemia in neonatal period with severe encefalopathy secondary to serious hyperammonemia is discussed. The patient has never had independent ambulation.

He went to the Emergency Room because of persistent crying and intense moan of 12 hours evolution. He has a bent and swollen left knee. There is no traumatic episode before. Bone X-ray shows a femoral supracondylar fracture. During the following 12 months the patient suffers three more pathological fractures. This case is studied in Pediatric Endocrinology and the patient is diagnosed of secondary osteoporosis due to prolonged immobilization. Oral alendronate treatment is given as a compassionate use with satisfactory evolution, without bone fractures since then and with a densitometric improvement.

During the last years many different studies have been published about oral alendronate role in treatment of pediatric osteoporosis, above all secondary osteoporosis to muscular dystrophy, osteogenesis imperfecta or connective tissue diseases. It is an ambulatory treatment so it decreases hospital admissions and economic costs what helps patients to improve their quality of life. Currently it is only approved in clinical trials or as compassionate use in children with low bone mineral density and associated clinic.

Keywords: Citrullinemia, pathological fractures, osteoporosis, alendronate

Introducción

La citrulinemia clásica, o tipo 1, es un defecto congénito del ciclo de la urea debido al déficit de la enzima ácido argininosuccínico sintetasa con herencia autosómica recesiva, cuyo gen se encuentra localizado en el cromosoma 9q34. Las formas de comienzo neonatal conllevan una mayor gravedad clínica, pudiendo ocasionar una encefalopatía severa secundaria a la hiperamoniemia.

En los pacientes con una afectación neuromuscular, la disminución de la movilidad asociada a ciertos tratamientos coadyuvantes puede contribuir a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO)¹. En el caso concreto de la citrulinemia, al igual que en otras alteraciones congénitas del metabolismo de las proteínas²⁻⁴, la restricción de proteínas de alto valor biológico en su alimentación, que incluye, entre otras medidas, una menor ingesta de productos lácteos, disminuye el aporte de calcio con la posterior repercusión sobre el metabolismo óseo. Del mismo modo, ciertos factores genéticos ligados a la propia enfermedad, así como el déficit de ácidos grasos esenciales, pueden determinar cambios en el remodelado óseo.

Se presenta el caso de un niño de 7 años de edad, diagnosticado de citrulinemia en el periodo neonatal y osteoporosis secundaria, y se describe su evolución y respuesta al tratamiento con alendronato oral.

Caso clínico

Niño de 7 años de edad, con un retraso psicomotor grave, que consulta en el servicio de urgencias por presentar un llanto persistente. Diagnosticado en el periodo neonatal de citrulinemia con encefalopatía severa secundaria a hiperamoniemia grave, recibe tratamiento con fenilbutirato y carnitina, y sigue además una dieta con restricción de contenido proteico a 0,5 g/kg/día (un 75% de aminoácidos esenciales y un 25% de proteínas con alto valor biológico). No precisa tratamiento anticósmico ni recibe suplementos de calcio ni vitamina D. El paciente en ningún momento ha tenido deambulaci3n aut3noma.

En la anamnesis los padres refieren un llanto persistente y un quejido intenso desde las 12 horas previas; el ni1o presenta, adem1s, una deformidad en la rodilla izquierda. No se refiere ning3n antecedente traum1tico ni otra sintomatolog1a. En la exploraci3n f1sica destaca la rodilla izquierda en flexi3n con tumefacci3n y dolor a la movilizaci3n. En la radiograf1a simple se aprecia una fractura femoral supracond1lea izquierda (figura 1), por lo cual recibe tratamiento conservador con f3rula inguinop3dica. En los 12 meses posteriores present3 otras 3 fracturas de miembros inferiores (en el f3mur derecho y ambas tibias), todas ellas sin antecedente traum1tico, por lo que se deriv3 a la consulta de endocrinolog1a infantil ante la sospecha de una osteoporosis.

Se realiz3 un estudio del metabolismo fosfoc1lcico, con niveles de fosfato inorg1nico, calcio, paratohormona y 1,25-dihidroxicolecalciferol normales, as1 como una densitometr1a 3sea mediante densitometr1a radiol3gica de doble energ1a (*dual-energy X-ray absorptiometry* [DXA]), obteni3ndose una DMO en la columna lumbar (L2-L4) con un *Z-score* de $-5,45$ para la edad y el sexo, seg3n los valores de referencia de Yeste et al.⁵, lo que supone que el paciente estaba en rango de osteoporosis (se considera 3sta a partir de -2 desviaciones est1ndares). Se inici3 una pauta con alendronato oral como tratamiento de uso compasivo en dosis de 10 mg/d1a, que se mantiene en el momento actual. Desde entonces el paciente no presenta fracturas 3seas, y se ha constatado una mejor1a densitom3trica progresiva (figura 2). Durante el seguimiento se observa una tolerancia adecuada al tratamiento sin ning3n efecto adverso asociado.

Discusi3n

Los errores cong3nitos del metabolismo son una causa conocida de osteoporosis en la edad pedi1trica, fundamentalmente si conllevan una afectaci3n neuromuscular¹. En este sentido, se ha puesto de manifiesto que las fuerzas mec1nicas aplicadas al hueso son esenciales para una adecuada

mineralización, por lo que los pacientes con una inmovilización prolongada presentan una disminución de la masa ósea, así como una alteración de la microarquitectura trabecular². De este modo, se ha observado que los estímulos mecánicos aplicados a niños con parálisis cerebral e inmovilización secundaria a través de la natación, la hidroterapia y los ejercicios con pesas han conseguido un incremento de la DMO en el cuello femoral².

No obstante, en la etiopatogenia de la osteoporosis en estos pacientes puede haber otros factores, como la exposición reducida a la luz solar, la restricción de proteínas de la dieta, con una disminución de la ingesta de productos lácteos (y, por tanto, de calcio), y el empleo de otros tratamientos asociados frecuentemente, como los glucocorticoides o los fármacos anticonvulsivantes^{2,6,7}.

La densitometría ósea mediante DXA es la técnica más adecuada para la cuantificación de la masa ósea en la edad pediátrica, ya que posee un alto índice de reproducibilidad (99%) y un escaso error de precisión (1%), precisa poco tiempo para su realización (entre 3 y 5 min), y además supone una dosis mínima de radiación para los niños (un 0,02% del límite anual establecido para la población)⁸. Sin embargo, en los pacientes con una encefalopatía asociada pueden presentarse algunas limitaciones específicas que imposibiliten su interpretación, como la implantación con cierta frecuencia de material de osteosíntesis en el fémur proximal o en la columna lumbar, así como la dificultad para adoptar una posición correcta durante el desarrollo de la prueba debido a la reducción de la movilidad. Por ello, y para superar dichas limitaciones en los pacientes con distrofias musculares y parálisis cerebral, se ha desarrollado un método de determinación de la DMO en el fémur distal que ha mostrado una buena correlación con la historia previa de fracturas óseas⁹. No obstante, conviene resaltar que en nuestro medio los valores de referencia se establecen a partir de la columna lumbar y el fémur proximal⁵, por lo que sería necesario establecer otros valores de DMO en el fémur distal.

Aunque los bifosfonatos son fármacos ampliamente utilizados en pacientes adultos, en la edad pediátrica la experiencia aún es escasa. Su uso clínico en pacientes menores de 18 años se ha estudiado en grupos reducidos, por lo que los resultados a largo plazo en cuanto a eficacia y seguridad son insuficientes y no se recomienda su uso generalizado, sino que debe restringirse a pacientes con una disminución de la DMO y síntomas asociados, que comprenden fracturas óseas, compresiones vertebrales o dolor óseo incapacitante⁶. Tampoco existe en la actualidad un consenso sobre la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos en los pacientes pediátricos¹⁰. A pesar de que el pamidronato intravenoso es el bifosfonato más utilizado en la edad infantojuvenil, en los últimos años se han publicado diversos estudios sobre el papel del alendronato oral en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes pediátricos, ya sea secundaria a enfermedades neuromusculares^{7,11}, osteogénesis imperfecta¹²⁻¹⁴ o enfermedades del tejido conectivo¹⁵. En todos estos trabajos se observa, al igual que en el caso anteriormente descrito, una mejoría de la DMO y una disminución del número de fracturas, sin recogerse efectos adversos asociados. Respecto a la dosis, en la mayoría de los trabajos publicados se utilizan 10 mg/día^{7,11,12,14,15}, que también

fue la dosis empleada en este paciente. Al iniciar el tratamiento es importante indicar al paciente la forma correcta de administrar el fármaco, ya que entre los efectos adversos frecuentes se encuentran los síntomas derivados de su capacidad para producir irritación local en la mucosa del tracto digestivo superior, dando lugar a dispepsia, dolor abdominal o regurgitación ácida, entre otros. Por ello, debe administrarse en ayunas, como mínimo 30 minutos antes de ingerir cualquier alimento, bebida o fármaco, y el paciente debe permanecer posteriormente en bipedestación. Asimismo, y teniendo en cuenta que puede producirse hipocalcemia con su administración, previamente a su uso debe hacerse un estudio del metabolismo fosfocálcico del paciente.

Al contrario que el pamidronato intravenoso, el alendronato oral es un tratamiento que puede administrarse de forma ambulatoria, con lo que disminuye tanto el número de ingresos hospitalarios como el coste económico y proporciona a los pacientes una mayor calidad de vida^{7,13,16}, que es una de las principales ventajas de su uso.

Como conclusión, ante un paciente que presenta llanto persistente e irritabilidad, en el que concurren distintos factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, deben incluirse las fracturas óseas en el diagnóstico diferencial, aun sin presentar ningún antecedente traumático aparente. Por su parte, el alendronato incrementa en la edad pediátrica la DMO, reduciendo el número de fracturas y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. No obstante, y a pesar de la ausencia de efectos adversos reseñables a corto plazo, la limitada experiencia con este fármaco en niños conlleva una cuidadosa selección de los pacientes susceptibles de tratamiento.

Bibliografía

1. Plotkin H, Sueiro R. Osteoporosis in children with neuromuscular diseases and inborn errors of metabolism. *Minerva Pediatr.* 2007; 59(2): 129-135.
2. Munns CF, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005; 5: 262-272.
3. Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med.* 2012; 14(5): 501-507.
4. Adam S, Champion H, Daly A, et al. Dietary management of urea cycle disorders: UK practice. *J Hum Nutr Diet.* 2012; 25(4): 398-404.
5. Yeste D, Del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo, densidad mineral ósea y densidad mineral ósea volumétrica en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*, 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; 1.501-1.513.
6. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2): 400-409.

7. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de la Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis secundaria a la distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(2): 122-125.
8. Carrascosa A, Yeste D, Gussinyer M. Masa ósea en la infancia y adolescencia. En: Pombo M, et al., eds. *Tratado de endocrinología pediátrica*, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2010; 457-471.
9. Henderson RC, Berglund LM, May M, Zemel BS, Grossberg BI, Johnson J, et al. The relationship between fractures and DXA measures of BMD in the distal femur of children and adolescents with cerebral palsy or muscular dystrophy. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(3): 520-526.
10. Rauch F, Glorieux FH. Biphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: wich drug, for whom, for how long? *Ann Med*. 2005; 37: 295-302.
11. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yesilyurt O, et al. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst*. 2012; 28(2): 283-286.
12. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr*. 2008; 5(2): 105-109.
13. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(1): 132-140.
14. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2): 355-364.
15. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(9): 1.960-1.966.
16. Unal E, Abaci A, Bober E, Büyükgebiz A. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(4): 523-528.

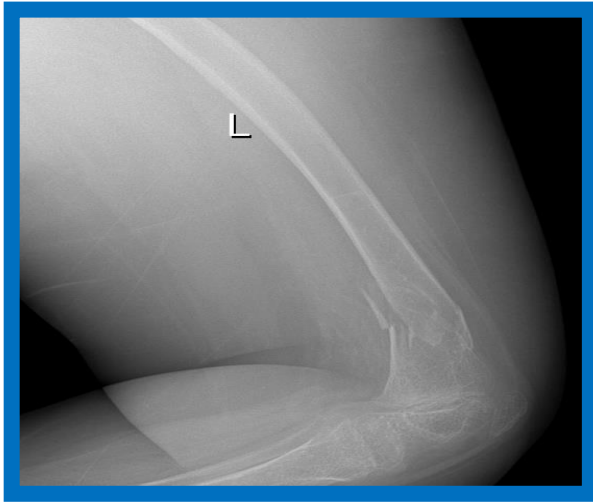


Figura 1. Fractura supracondílea del fémur izquierdo

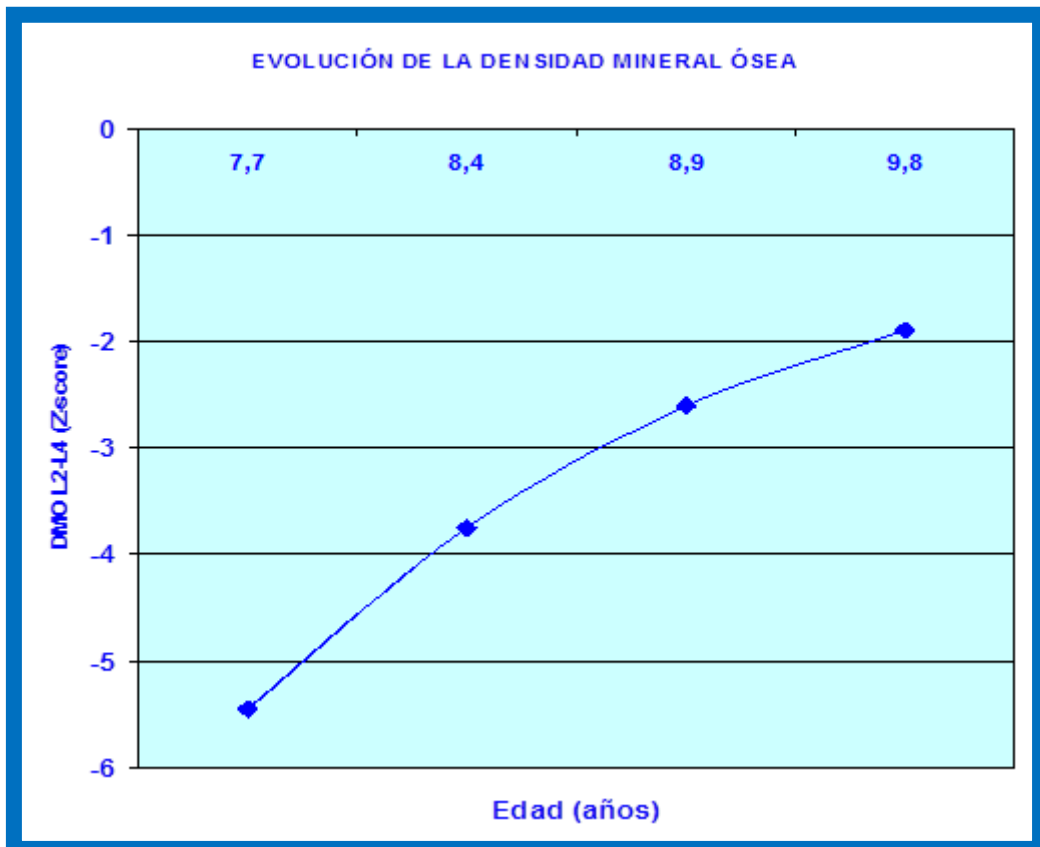


Figura 2. Evolución del Z-score de la densidad mineral ósea en la columna lumbar