



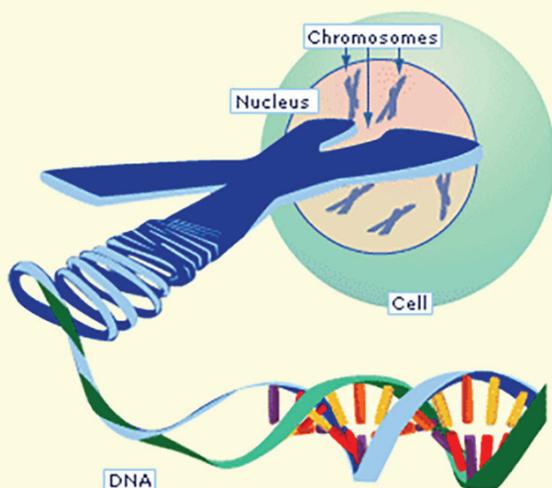
Uma Visão Geral
Genética da
Hipofosfatasia

Soft  Bones
Finding the Key to HPP

Um Histórico em Genética

Células são os blocos de construção básicos de todos os organismos vivos. Nosso corpo é composto por trilhões de células. Cada uma destas células contém ácido desoxirribonucleico (DNA), o material hereditário. O DNA contém instruções genéticas e diz às células o que fazer e como crescer. O DNA é armazenado em cromossomos. Os humanos têm 23 pares de cromossomos - um total de 46 - e cada par é rotulado com seu próprio número e letra para os cromossomos sexuais X e Y. Cada conjunto de cromossomos vem de cada um dos nossos pais.

» Componentes Celulares



Lisa Ormerod.¹

Os genes estão localizados nos cromossomos e determinam nossas características físicas. Os genes são compostos por DNA e formam moléculas chamadas proteínas, os blocos de construção de todas as estruturas do corpo.



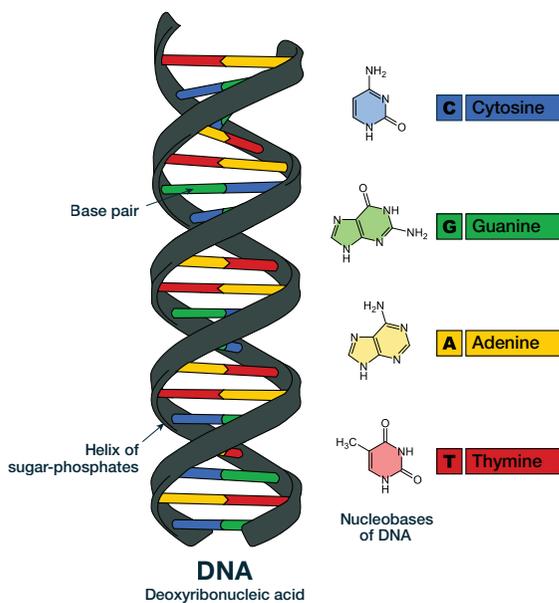
Um Histórico em

Genética (continuação)

No corpo humano, cada gene contém um código que age como a planta da célula. As células usam esta planta para criar uma certa proteína que é necessária para manter nossos corpos saudáveis. Cada pessoa tem duas cópias de cada gene, uma herdada de cada um dos pais.

Os genes são formados por combinações de ácidos nucleicos: Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) e Guanina (G). A planta genética determina como estas letras se unem e formam a estrutura do DNA chamada dupla hélice, que lembra uma escada em caracol. A ordem, ou sequência destes ácidos nucleicos determina quais instruções biológicas estão contidas em uma cadeia de DNA, semelhante a como as letras do alfabeto formam palavras.

» Ácidos Nucleicos

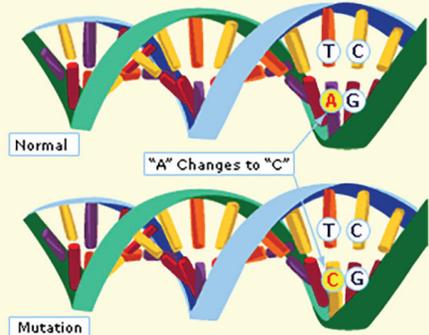


Adaptado de: *Chemical structures of nucleobases*
by Roland1952.²

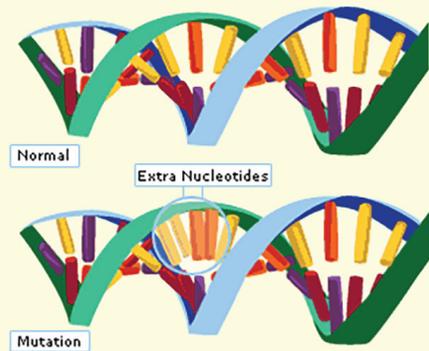


» Mutações do DNA

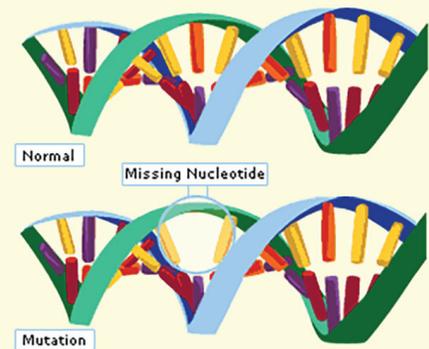
Às vezes existem erros ou modificações no padrão das letras na sequência do DNA. Estes erros são conhecidos como mutações, que podem afetar um único gene ou múltiplos genes. Mutações de pontos são modificações em uma das letras do DNA. Também pode haver inserções maiores ou deleções no gene, que afetam toda a cadeia do DNA. Algumas destas mudanças podem fazer com que o gene funcione mal, o que pode afetar a proteína específica que o gene fabrica normalmente. Distúrbios genéticos são causados em totalidade ou parte por uma modificação na sequência do DNA.



Mutação de Ponto



Mutação de Inserção



Mutação de Deleção

Lisa Ormerod.¹



Base Genética da Hipofosfatasia

Hipofosfatasia (HPP) é um distúrbio hereditário causado por uma ou mais mutações em um gene chamado fosfatase alcalina, uma isoenzima tecidual não específica (ALPL). A ALPL diz à célula para criar uma proteína chamada fosfatase alcalina tecidual não específica (ALP).

A ALP é essencial no desenvolvimento saudável dos dentes e ossos.

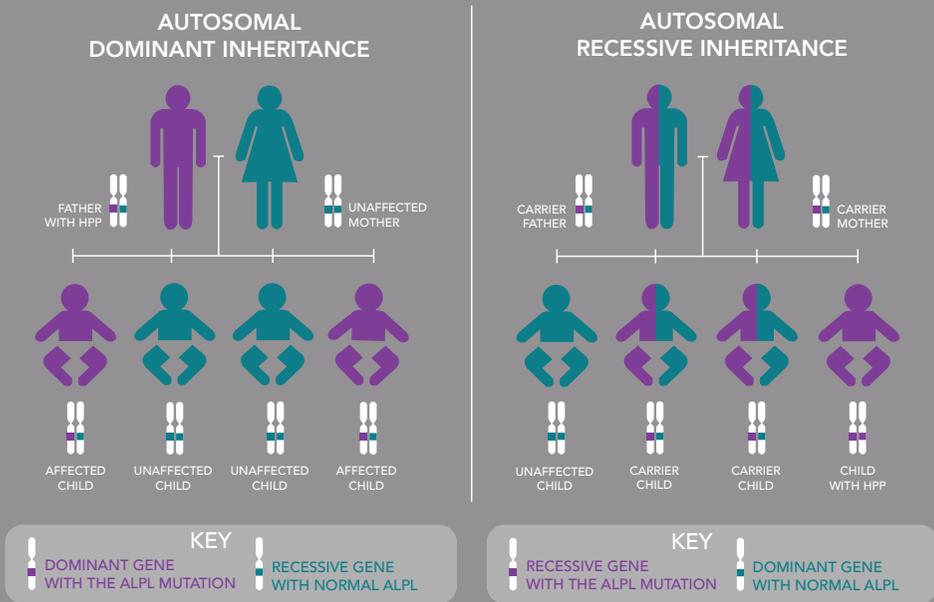
Quase 300 tipos de mutações descobertas até o momento na ALPL previnem que o gene trabalhe adequadamente. Estas mutações previnem os ossos e dentes de conseguirem absorver importantes minerais e cálcio. A mineralização é crítica para a formação dos ossos e dentes fortes e rígidos. Adicionalmente, um inibidor químico chamado pirofosfatase inorgânica (PPI) acumula-se no corpo, causando uma calcificação defeituosa dos ossos. O distúrbio enfraquece e amolece os ossos, tornando-os mais predispostos a fraturas. A gravidade do distúrbio varia muito de paciente para paciente. As mudanças ósseas são semelhantes ao raquitismo infantil e osteomalácia em adultos.

A HPP segue um padrão de herança autossômica dominante e autossômica recessiva. A herança autossômica dominante significa que uma pessoa tem uma cópia em funcionamento e uma cópia sem funcionar da ALPL. Uma pessoa com forma dominante de HPP pode passar a cópia sem funcionar ou a cópia em funcionamento do gene para seus descendentes. Isso significa que cada criança tem 50% de chance de ter baixa ALP.

Nem todos com baixa ALP desenvolvem HPP. Adultos e crianças com a forma leve de HPP tendem a ter herdado a forma autossômica dominante. Odonto-HPP, que só afeta os dentes, normalmente é autossômica dominante.

A herança autossômica recessiva significa que uma pessoa tem duas cópias sem funcionar da ALPL. A grande probabilidade é que cada um dos pais passou uma cópia sem funcionar. Os pais normalmente têm baixa ALP e sintomas de HPP leve não reconhecida. Eles são considerados carregadores de HPP. Um carregador tem um gene com uma mutação, mas pode não ter sintomas óbvios da doença. Porém, carregadores podem passar o gene alterado para seus filhos. Se dois carregadores tiverem um filho juntos, seus filhos têm uma chance de 25% cada um de herdar HPP de forma recessiva. As formas perinatais e infantis mais severas de HPP são herdadas de maneira recessiva autossômica. Algumas formas mais leves de início infantil e adulto são herdadas também em padrão recessivo autossômico.

» Herança Autossômica

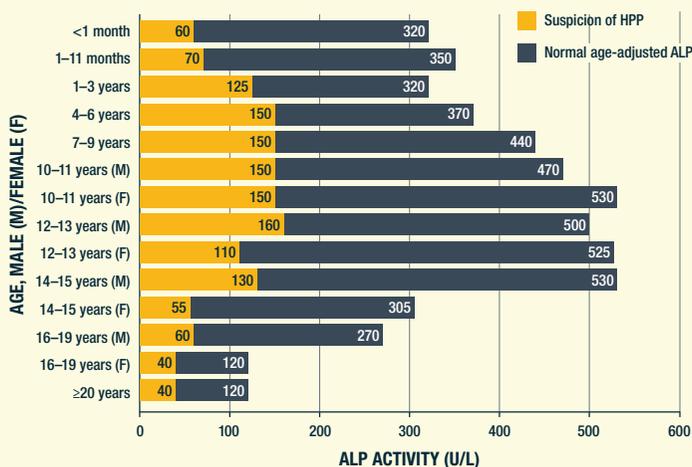




Diagnóstico de Hipofosfatasia

Hipofosfatasia é normalmente diagnosticada ao medir os níveis ALP no sangue. Os médicos usam uma ferramenta ajustada pela idade e sexo para determinar a variação normal dos níveis de ALP no sangue. Apenas um baixo nível de ALP no sangue pode confirmar um diagnóstico de HPP.

» VARIAÇÕES DE REFERÊNCIA DE ALP AJUSTADAS PARA IDADE E SEXO



Diretório de teste on-line ARUP Laboratories, acessado em 31 de março de 2014 em www.aruplab.com. Usado com permissão.

Observação: Os níveis de referência variam, de certa forma, ao realizar metodologia de laboratório e teste.

Mesmo que baixa ALP seja o marcador da HPP, não é o único indicador de baixos níveis de proteínas. Portanto, é importante confirmar um diagnóstico de HPP por medidas adicionais, como níveis anormais de vitamina B6.

Os médicos procuram outros sintomas ao diagnosticar HPP, incluindo perda prematura dos dentes de leite, fraqueza muscular e deformidade óssea. Independentemente, estes sinais e sintomas não confirmam a HPP por si, mas quando presentes com baixos níveis plasmáticos de ALP, um diagnóstico confiante pode ser feito.

Teste Genético para HPP

Devo buscar testes genéticos para HPP?

Antes de passar por testes genéticos, é importante compreender como o teste é realizado, assim como os possíveis benefícios, riscos e limitações do teste. Um laboratório exigirá um termo de consentimento - seu conhecimento dos riscos e benefícios - antes de realizar o teste. Um geneticista clínico, ou orientador genético especializado em HPP pode explicar como o teste é realizado e o que significam os resultados.

Benefícios

Testes genéticos podem ser feitos durante a gravidez para confirmar um diagnóstico de HPP. Os testes genéticos também podem ajudar famílias que tenham um filho com HPP a compreender o risco da herança para seus futuros filhos. Em raras circunstâncias, quando sinais e sintomas não significam HPP claramente, os testes genéticos podem ser úteis. Testes genéticos durante a gravidez podem ajudar casais a planejar melhor quando o bebê nascer e aliviar incertezas sobre um distúrbio genético. Um resultado negativo do teste pode trazer mais paz de espírito. Os pais podem tomar decisões mais informadas com os resultados dos testes genéticos.

Riscos

Riscos potenciais de testes genéticos incluem consequências emocionais e sociais.

As pessoas às vezes sentem-se enraivecidas, deprimidas, ansiosas ou culpadas com os resultados. Conversar com um especialista em cuidados de saúde ou orientador genético pode ajudar você a passar por alguns destes problemas.

Limitações

Ainda que testes genéticos possam determinar a existência de uma mutação em ALPL e o tipo de mutação, não há evidências de que uma mutação pode prever a severidade da doença ou como ela progredirá. Adicionalmente, um único teste pode não conseguir identificar todas as mutações possíveis aos outros genes.



Teste Genético

para HPP (continuação)

Oportunidades

À medida que os cientistas aprendem mais sobre as mutações associadas à HPP, melhorias no gerenciamento clínico de pessoas com o distúrbio e o desenvolvimento de novas terapias podem ser buscados.

Tipos de Resultados

Até a presente data, ALPL é o único gene conhecido por ser associado à HPP. Há três tipos diferentes de resultados: positivo, negativo e variante de significância incerta.

Um resultado de teste positivo significa que o geneticista descobriu uma mudança no gene ALPL que causa HPP. Um resultado de teste negativo significa que uma mudança no ALPL não foi encontrada. Neste caso, não há base genética para os problemas de saúde do paciente. Uma variante de significância incerta - normalmente descrita como “talvez” - significa que uma mudança no ALPL foi encontrada, mas o significado desta mudança é desconhecido.

Dois cenários podem explicar um resultado de variante de significância incerta: Uma mudança no ALPL pode não causar HPP em um indivíduo particular; ou uma alteração na ALPL é apenas um variante natural na população e não necessariamente faz com que um indivíduo desenvolva sinais e sintomas de HPP. Este tipo de resultado é menos comum. Os resultados normalmente são positivos ou negativos.







Acesso a Teste Genético

A maioria dos laboratórios que fazem testes para HPP não oferecem os testes diretamente aos clientes; apenas um fornecedor de cuidados de saúde pode solicitar um teste genético. O custo de um teste genético pode variar, dependendo do laboratório e tipo de teste. Pergunte ao seu fornecedor de cuidados de saúde ou orientador genético qual teste é o melhor para você. Em média, um único teste genético para a mutação HPP custa normalmente entre 800 e 1.500 dólares. Quando se sabe da existência de uma mutação específicas, o custo é consideravelmente menor, entre 200 e 300 dólares.

Alguns planos de saúde podem cobrir o custo de testes genéticos para HPP. Antes de fazer planos para ser testado, entre em contato com seu plano de saúde e pergunte qual teste genético é coberto e tem as seguintes informações prontamente disponíveis:

- > Nome do teste
- > Nome do laboratório
- > Os códigos CPT (terminologia de procedimento atual)

Todas estas informações podem ser obtidas ao ligar para o laboratório. Também pergunte ao seu plano de saúde sobre despesas não cobertas; alguns planos podem cobrir apenas uma parte do custo, neste caso.

Para realizar um teste genético, uma amostra de DNA normalmente é coletada por um exame de sangue ou, menos frequentemente, por esfregaço da bochecha. A amostra é então enviada a um laboratório para análise.

Os resultados do teste normalmente estarão disponíveis em 2-4 semanas. É importante realizar uma consulta de acompanhamento com um fornecedor de cuidados de saúde para discutir os resultados e o que eles significam para você e sua família.

Consultando um Orientador Genético

Orientação genética é o processo de ajudar as pessoas a compreender e aceitar os aspectos médicos, psicológicos e genéticos de uma doença. A consulta com um orientador genético ajudará você a tomar decisões importantes e informadas sobre testes genéticos, e também explicar resultados e implicações de testes genéticos. Um orientador genético pode ajudar você a compreender o que significa uma mutação ALPL e como a HPP é herdada.

Recursos para ajudar a localizar um orientador genético:

American Board of Genetic Counseling
www.abgc.net

National Society of Genetic Counselors
<http://nsgc.org>

Atribuições de imagens:

1. Aetna® Intellihealth. <http://www.intelihealth.com/article/dna-genes-and-chromosomes>.
2. Difference_DNA_RNA-DE.svg, Roland 1952. <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Sponk/gallery>. Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0.
3. Christoph Bock (Max Planck Institute for Informatics). http://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_methylation.jpg.

Para mais informações sobre genética:

Genetics Home Reference

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook>

e-Book “Diagnosing Rare Disease”

<http://www.raregenomics.org/e-books/>

GeneEd Web (para crianças)

<https://geneed.nlm.nih.gov/>



Soft Bones Foundation foi formada em 2009 para fornecer informações e uma comunidade para educar, fortalecer e conectar pacientes portadores de HPP, suas famílias e cuidadores.

A Fundação também promove a pesquisa desta rara doença ósea pela conscientização e esforços de levantamento de fundos.

Para mais informações, entre em contato

com a Soft Bones Foundation.

(866) 827-9937 – Ligação gratuita

(973) 453-3093 – Linha direta

www.SoftBones.org

Colaboradores

Obrigado às seguintes pessoas por suas contribuições:

Steven Mumm, PhD

Mark E. Nunes, MD

Elizabeth Smith, MS

Kaytlena Stillman

*Esta publicação é distribuída pela Soft Bones Inc.,
The U.S. Hypophosphatasia Foundation.*

© Soft Bones Inc. 2017. Todos os direitos reservados.