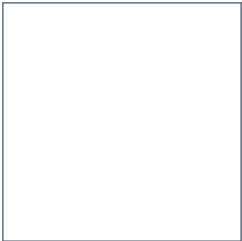
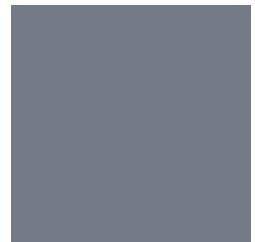
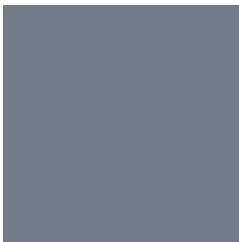
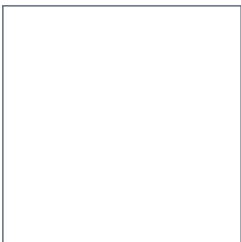


*Esta publicação é distribuída pela Soft Bones Inc.,  
The U.S. Hypophosphatasia Foundation.*



**Hipofosfatasia:**  
**Uma Visão geral**

*Para Médicos e Professionals Médicos*



*Michael P. Whyte, M.D.*

## Definição de hipofosfatasia (HPP)

Hipofosfatasia (HPP) é a forma genética rara de raquitismo ou osteomalácia que apresenta paradoxalmente baixa atividade plasmática da fosfatase alcalina (ALP).



## Classificação

Seis formas clínicas representam uma classificação útil da HPP.

1. Hipofosfatasia Perinatal
2. Hipofosfatasia infantil
3. Hipofosfatasia juvenil
4. Hipofosfatasia Adulta
5. Odonto-hipofosfatasia
6. Hipofosfatasia Pré-natal Benigna

A expressividade (gravidade da doença) da HPP varia com as consequências clínicas, variando de morte in utero de um esqueleto essencialmente desmineralizado a problemas apenas nos dentes durante a vida adulta. A idade do paciente na qual a doença óssea se torna aparente distingue as formas perinatal, infantil, juvenil e adulta. Pessoas que exibem apenas manifestações dentais têm odonto-HPP. A forma pré-natal benigna da HPP é o grupo mais novo, e manifesta deformidade esquelética in utero ou ao nascimento, mas em contradição à HPP perinatal, claramente é mais leve e mostra melhora significativa espontânea pós-natal.

## Características Clínicas

### 1. Hipofosfatasia Perinatal

Esta é a forma mais severa de HPP e quase sempre fatal, até a terapia de substituição enzimática ser disponibilizada para HPP. Ao nascer, os membros são curtos e deformados e há caput membranaceum da hipomineralização esquelética profunda. Esporões osteocôndricos incomuns podem perfurar a pele e sair lateralmente no eixo médio das ulnas e fíbulas. Pode haver um choro com tom alto, irritabilidade, apneia periódica com cianose e bradicardia, febre inexplicada, anemia e hemorragia intracraniana. Alguns recém-nascidos vivem alguns dias, mas sofrem comprometimento respiratório crescente dos defeitos no tórax e pulmões hipoplásicos. Muito raramente há sobrevivência a longo prazo.

### 2. Hipofosfatasia infantil

A HPP infantil apresenta-se pós-natal, mas antes dos 6 meses de idade. O desenvolvimento pode parecer normal até haver má alimentação, falha de crescimento, hipotonia, sinais clínicos de raquitismo, ou convulsões. As suturas cranianas parecem alargadas, mas isso é devido à ossificação diminuída do crânio. Pode haver protrusão da fontanela anterior, pressão intracraniana elevada com papiledema, proptose e braquicefalia. As escleras podem estar azuladas. Um tórax instável que predispõe a pneumonia pode ocorrer pela deformidade raquítica do tórax e fraturas da costela. Fraqueza e metas motoras atrasadas são complicações importantes. Pacientes excepcionais manifestam epilepsia dependente de vitamina B6 antes da doença esquelética. Se o paciente sobreviver à infância, a fusão óssea verdadeira das suturas cranianas pode ocorrer prematuramente. Hipercalcemia e hipercalcúria são comuns, e podem causar vômitos recorrentes, nefrocalcinose, e comprometimento renal.

Embora de certa forma menos severa do que na forma perinatal da HPP, as mudanças radiográficas da HPP infantil também são patognomônicas. Às vezes há uma transição abrupta de diáfises normais a metáfises mal calcificadas. Estudos radiográficos sequenciais podem revelar a persistência de mineralização esquelética defeituosa (raquitismo), mas também desmineralização gradual do esqueleto. Então, as fraturas e deformidades ósseas se manifestam. A cintilografia esquelética pode sugerir fechamento funcional das suturas cranianas, se o consumo reduzido de radioisótopos ocorrer nestas estruturas que parecem “alargadas” radiograficamente. Craniossinostose funcional pode ocorrer apesar das fontanelas amplamente “abertas” que são uma ilusão do calvário hipomineralizado.

## ■ Características Clínicas (cont.)

### 3. Hipofosfatasia juvenil

A HPP juvenil é também bem variável em gravidade, mas diagnosticada após os 6 meses de idade. A perda prematura de dentes decíduos (isto é, antes dos 5 anos de idade) ocorre sem dor sem reabsorção da raiz do dente, porque só um pouco de cimento recobre a raiz. Os dentes “de leite” “deslizam” sem sangramentos, e praticamente com a raiz intacta. Os incisivos mandibulares e maxilares são perdidos primeiro, mas ocasionalmente as radiografias de todos os dentes podem mostrar câmaras de polpa alargadas e canais da raiz (“dentes de concha”).

As deformidades raquíticas podem incluir formação de contos na junção costochondral, pernas curvadas ou joelhos batendo, alargamento dos pulsos, joelhos e tornozelos, e ocasionalmente, um crânio braquicefálico.

O raquitismo pode causar baixa estatura e atraso no caminhar. Pode haver dor esquelética e rigidez, assim como episódios de desconforto articular e inchaço. Raramente, uma síndrome dolorosa envolvendo edema da medula óssea ocorre e imita a osteomielite ou malignidade. Normalmente, os pacientes têm fraqueza muscular que lembra uma miopatia não progressiva que frequentemente envolve uma marcha cambaleante (“andar de pato”).

Porém, diferente da HPP infantil, a HPP juvenil não causa convulsões dependentes de vitamina B6. Embora o prognóstico para a dentição permanente seja melhor, problemas mau caracterizados mais tarde frequentemente levam a perda de dentes e uso de dentadura na vida adulta. As radiografias dos grandes ossos longos normalmente revelam defeitos focais característicos de cartilagens que se projetam das placas de crescimento para dentro das metáfises. Elas são normalmente descritas como “línguas” de radiolucência. Isso pode distinguir a HPP de outras formas de raquitismo e displasias metafisais. Também pode haver irregularidades da zona provisional de calcificação, alargamento metafisário com áreas de radiolucência adjacentes a áreas de osteoesclerose, e às vezes alargamento fiseal. Fusão óssea prematura de todas as suturas cranianas (craniossinostose) pode causar aumento da pressão intracraniana, proptose e danos cerebrais. E então, o calvário tem uma aparência difusa de “cobre desgastado”.

## Características Clínicas (cont.)

### 4. Hipofosfatasia Adulta

A HPP adulta normalmente apresenta-se durante a meia-idade. Porém, alguns pacientes já tiveram raquitismo ou perda prematura de dentes decíduos. Então, após terem boa saúde no começo da vida adulta, têm pés doloridos causados por fraturas por estresse recorrentes e mal cicatrizadas do metatarso. Subsequentemente, pode haver desconforto nos quadris ou coxas devido a pseudofraturas femorais. Fraturas espalhadas e não cicatrizadas podem então causar debilidade significativa. A perda precoce ou extração da dentição adulta não é incomum. A deposição de pirofosfato di-hidrato de cálcio (CPPD) pode causar artropatia PPI, e, ocasionalmente, pseudogota. Esta complicação reflete os níveis endógenos elevados de PPI. Também pode haver suposta deposição paradoxal de cristais de hidroxapatita, e ossificação dos ligamentos lembrando hiperostose espinhal. Raramente, hiperparatireoidismo primário é relatado.

As radiografias frequentemente mostram pseudofraturas, uma característica da osteomalácia. As radiografias também podem revelar osteopenia generalizada e condrocalcinose, e, às vezes, fraturas de artropatia PPI ou periartrite por calcificação.

### 5. Odonto-hipofosfatasia

A forma mais leve de HPP é diagnosticada quando a única anormalidade clínica aparente é doença dentária. Aqui, não há evidência radiográfica ou por biópsia óssea de doença esquelética por HPP.

### 6. Hipofosfatasia Pré-natal Benigna

Vários relatórios caracterizaram pacientes com HPP que manifestaram deformidade inclinada in utero, mas cujos cursos pós-natais apresentaram melhoria esquelética espontânea. Esta não é uma forma incomum de HPP e às vezes é conhecida como “curvada mas não quebrada”. A herança autossômica recessiva (AR) e a autossômica dominante (AD) de várias mutações TNSALP pode ser a causa. A deformidade esquelética destes fetos afetados pode melhorar durante os estágios mais tardios da gravidez. Porém, o resultado da HPP, quando a deformidade esquelética é detectada in utero logo no início por ultrassonografia, não é previsível por esta técnica.

# Diagnóstico

---



## Achados laboratoriais

### *Bioquímica*

#### **ATIVIDADE ALP**

A HPP pode ser diagnosticada com confiança quando o histórico clínico, achados físicos e alterações radiográficas são consistentes com este distúrbio e ocorrem com a atividade de ALP plasmática claramente subnormal para a idade do paciente. Em geral, quanto mais grave e óbvia a HPP, menor a atividade de ALP plasmática comparada a valores de referência apropriados para a idade. Mesmo pacientes com odonto-HPP são hipofosfatassêmicos. Nas formas perinatal e infantil da HPP, baixa atividade plasmática de ALP é detectável ao nascimento pelo sangue do cordão umbilical. Normalmente, em formas de raquitismo ou osteomalácia além da HPP, a atividade de ALP plasmática é normalmente aumentada. Assim, a hipofosfatemia da HPP parece paradoxal e é especialmente marcante. Ainda assim, vários erros de diagnóstico podem ser evitados. O sangue para o teste de ALP plasmática deve ser coletado adequadamente.

A quelação de  $Mg^{2+}$  ou  $Zn^{2+}$  por ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA) destruirá a atividade da ALP. Adicionalmente, os níveis de atividade de ALP plasmática devem ser interpretados sabendo que os valores de referência diferem significativamente dependendo da idade e sexo do paciente. Bebês saudáveis, crianças e adolescentes têm níveis plasmáticos de ALP consideravelmente maiores comparados a adultos (refletindo uma abundância da isoforma óssea da TNSALP). Da mesma forma, a atividade de ALP plasmática especialmente alta do pico de crescimento na adolescência ocorre antes nas meninas do que nos meninos. Embora o problema agora seja muito melhor, os valores de referência citados por alguns laboratórios clínicos ainda relatam valores de ALP para adultos, exclusivamente. Às vezes, o limite inferior do normal é até mesmo fornecido como zero, talvez porque os clínicos normalmente se preocupam com valores elevados para detectar e acompanhar outras doenças esqueléticas ou hepatobiliares. Consequentemente para alguns bebês ou crianças, o diagnóstico de HPP pode ser omitido porque são incorretamente considerados como níveis normais de ALP plasmática, ou talvez erroneamente diagnosticados com pseudo-HPP porque a variação de referência pediátrica normal é mais alta e não reconhecida.

## Achados Laboratoriais (cont.)

### ATIVIDADE DE ALP (cont.)

Da mesma forma, a hipofosfataseia pode ocorrer em várias doenças, e com exposição a certas drogas (glicocorticoides, quimioterapia, clofibratos, toxicidade por vitamina D, ou síndrome do leite alcalino), assim como com transfusão de sangue ou plasma massivos, ou envenenamento por metais pesados radioativos.

Porém, estas situações clínicas devem ser prontamente aparentes e diagnosticadas.

Raramente, recém-nascidos com osteogênese imperfeita grave (tipo II) podem ter baixa atividade de ALP plasmática, como alguns pacientes com desativação de RUNX2 (CBFA1) causando displasia cleidocranial por função de osteoblastos quiescentes. Para avaliar estas “hipofosfataseias” em comparação à HPP, o teste de PLP plasmático (“vitamina B6”) pode ajudar. Níveis elevados de PLP são esperados apenas para HPP, na qual toda a atividade da isoenzima TNSALP (incluindo hepática), não só nos ossos, é reduzida. Finalmente, alguns relatos de casos de HPP descrevem aumentos transitórios na atividade de ALP plasmática (provavelmente a isoforma óssea da TNSALP), após cirurgias ortopédicas ou fraturas. Pelo menos na teoria, essas condições que aumentam os níveis circulantes de qualquer tipo de ALP (ex., gravidez, doença hepatobiliar) podem mascarar o diagnóstico bioquímico de HPP.

De acordo, se um paciente em dúvida for encontrado, a documentação de que a atividade de ALP plasmática é, ou foi, baixa em mais de uma ocasião parece aconselhável. A quantificação dos níveis plasmáticos de isoenzimas, ALP, ou especificamente a isoforma de TNSALP óssea, também pode ser útil em circunstâncias excepcionais (ex., gravidez, certas malignidades).

Agora, porém, a análise mutacional do gene da TNSALP (ALPL) está disponível em pesquisas e laboratórios pagos.

## Achados Laboratoriais (cont.)

### *Bioquímica*

#### **MINERAIS**

Em contraste a quase todos os tipos de raquitismo ou osteomalácia, na HPP o cálcio plasmático ou níveis de Pi não estão baixos. O bloqueio patogênico da entrada de minerais no esqueleto causado por acúmulo extracelular de PPI leva a uma perturbação exclusiva da homeostase de cálcio e Pi que é particularmente aparente na extremidade grave do espectro de HPP. Na forma infantil da doença, a hipercalcemia ocorre frequentemente, e os níveis plasmáticos do hormônio da paratireoide (PTH) podem ser suprimidos e associados a hiperfosfatemia. A hipercalcúria é esperada nestas circunstâncias. Na HPP juvenil, apenas pacientes excepcionais têm hipercalcemia leve, mas a hipercalcúria é relativamente comum. Os níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D e 1,25-hidroxivitamina D são normalmente irrisórios, mas quando há hipercalcemia, os níveis de PTH plasmático e 1,25-dihidroxivitamina D são baixos. Os níveis circulantes subnormais de PTH às vezes ocorrem apenas com hipercalcúria. Este achado foi atribuído a uma anormalidade no sistema de feedback de  $\text{Ca}^{2+}$ -PTH, mas, ao invés, a observação parece previsível pela interrupção da homeostase mineral. Anos atrás, vários pacientes com HPP tiveram níveis plasmáticos de PTH elevados, mas o comprometimento renal da hipercalcemia com retenção de fragmentos de PTH imunorreativos pode ter sido a explicação. Pacientes com as formas juvenil e adulta de HPP normalmente são eucalcêmicos, mas têm níveis plasmáticos de Pi acima do valor médio de controles da mesma idade, e aproximadamente 50% destes indivíduos são distintamente hiperfosfatêmicos. O aumento de queixas renais de fósforo (máximo tubular aumentado para a taxa de filtração glomerular/P; ex.,  $\text{TmP/GFR}$ ) explica este achado, que às vezes é apenas acompanhado por um nível de PTH circulante suprimido. Assim, é possível que a TNSALP desempenhe um papel positivo (ou a PPI urinária um papel negativo) na excreção renal de Pi. Sem dúvida, pacientes com calcificação arterial generalizada na infância, GACI (OMIM 208000) causada por baixos níveis extracelulares de PPI, podem desenvolver hipofosfatemia e raquitismo. Inexplicavelmente, especialmente pacientes raros com “HPP” relataram hipofosfatemia de descarte renal de Pi, mas estudos com mutação de TNSALP ainda não foram possíveis para documentar sua HPP.



## Achados Laboratoriais (cont.)

### ESTUDOS DE ROTINA

Outros testes bioquímicos de rotina, incluindo parâmetros plasmáticos da função hepática ou muscular (ex., bilirrubina, aspartato aminotransferase, lactato desidrogenase, creatina quinase, aldo-lase) são irrelevantes na HPP. A atividade plasmática da fosfatase ácida geralmente é normal, mas a fosfatase ácida derivada de osteoclasto e resistente a tartarato foi inexplicavelmente elevada por mais de uma década em uma mulher afetada. Níveis aumentados de prolina no sangue e na urina foram descritos em alguns pacientes, mas a significância não é conhecida. Marcadores ósseos ainda não foram detalhados em relatórios publicados.

### SUBSTRATOS NATURAIS DE TNSALP

Níveis elevados de fosfoetanolamina (PEA) no sangue ou urina, normalmente medidos em laboratórios com “erro inato” que usam cromatografia de aminoácidos quantitativos e agora também fornecidos especificamente por alguns laboratórios comerciais, suportam um diagnóstico de HPP. Porém, a fosfoetanolaminúria não é patognomônica de HPP e pode ocorrer em outras doenças, incluindo várias doenças ósseas metabólicas. O ideal seria uma coleta de urina de 24 horas testada e o nível de PEA “normalizado” ao conteúdo de creatinina. Mais importante, a excreção de PEA na urina é condicionada à idade do paciente e dieta, segue um ritmo circadiano, e pode ser normal em pessoas com HPP leve. As seguintes variações de referência ajustadas para a idade, expressadas como micromoles de PEA por grama de creatinina na urina, foram publicadas (<15 anos, 83-222; 15-30 anos, 42-146; 31-41 anos, 38-155; e >45 anos, 48-93). Comparado aos níveis plasmáticos ou na urina de PEA, um nível plasmático elevado de 5 -fosfato piridoxal (PLP) parece ser mais sensível e um marcador específico para HPP. Testes comerciais são prontamente disponíveis, normalmente solicitados como “vitamina B6”.

# Diagnóstico

## Achados Radiológicos



O joelho direito de uma menina de 2 anos com HPP juvenil mostra "línguas" características de radiolucência em todas as metáfises. A irregularidade metafisária é especialmente proeminente na cabeça da fíbula.

A pesquisa radiográfica do esqueleto revela mudanças patognomônicas em HPP perinatal e infantil e na extremidade severa do espectro para HPP juvenil. Os achados em HPP adulta raramente sugerirão a doença, a não ser que haja fraturas do metatarso por estresse características juntamente com pseudofraturas femorais. Porém, estas mudanças em adultos não são diagnósticas.

Radiografia do esqueleto quando a HPP é grave mostram achados patognomônicos distinguíveis até mesmo dos casos mais severos de osteogênese imperfeita e outras formas de nanismo congênito. Ainda assim, as características podem ser diversas, e com variação considerável de paciente para paciente. Em alguns casos, os ossos parecem completamente desmineralizados. Se a mineralização esquelética estiver presente, mudanças raquíticas severas podem estar aparentes. Partes (ou toda a) vértebra podem parecer ausentes. Os achados também podem incluir epífises mal ossificadas juntamente com extensões de radiolucência nas metáfises (e às vezes

protrusão de osso cortical). Fraturas frequentemente estão presentes. Os ossos do crânio podem mostrar calcificação apenas centralmente, dando a ilusão de que as suturas estão amplamente separadas. Porém, estas suturas podem estar funcionalmente "fechadas".

Os dentes são mal formados.

A varredura dos ossos pode revelar fraturas, e pode ajudar a detectar craniossinostose. A imagem por ressonância magnética é necessária para identificar a ocorrência incomum de uma síndrome dolorosa de edema de medula óssea em HPP que pode lembrar osteomielite multifocal recorrente crônica ou malignidade. A absorciometria por raio-X de dupla energia (DXA) em HPP pode ser difícil de interpretar quando há mudanças esqueléticas heterogêneas de mineralização óssea, deformidade do paciente, ou baixa estatura.

## Diagnóstico (cont.)

---

### ■ Achados Histopatológicos

#### *Esqueleto*

Exceto na odonto-HPP, a biópsia óssea mostra mineralização deficiente do esqueleto. Isso inclui excessos de matriz esquelética não mineralizada (osteóide) que pode ocorrer em distribuição em pontos.

A mineralização esquelética afetada é confirmada quando a microscopia de fluorescência falha em mostrar números suficientes de bandas fluorescentes discretas nas superfícies ósseas após o paciente ter recebido tetraciclina. O osteóide não mineralizado se acumula na HPP porque não calcifica adequadamente. Porém, características de hiperparatireoidismo secundário são normalmente ausentes na HPP, mas comum no raquitismo ou osteomalácia quando há hipocalcemia. Nas fises (placas de crescimento), as mudanças raquíticas podem incluir interrupção do arranjo colunar normal dos condrócitos, ampliação da zona de calcificação provisional, e falha da esponjosa primária em calcificar células cartilaginosas quase em degeneração. Porém, as fontes de isoforma óssea da TNSALP (condrócitos e osteoblastos) estão presentes, embora com atividade reduzida da TNSALP. A gravidade do defeito de mineralização da HPP geralmente reflete o resultado clínico. “Suturas” cranianas que aparecem ampliadas em radiografias não são tecidos fibrosos normais, mas uma ilusão devida à hipomineralização dos ossos do calvário.

Excessos em pontos de osteóides nas superfícies do osso trabecular parecem ser uma característica do defeito de mineralização da HPP em crianças e também em adultos. A atividade da ALP no tecido ósseo correlaciona-se inversamente com o grau de acumulação de osteóides.

A microscopia eletrônica do osso na HPP perinatal e infantil obtido na autópsia revelou achados consistentes com a acumulação extracelular de PPI na HPP.

## Diagnóstico (cont.)

---

### ■ Achados Histopatológicos (cont.)

#### *Dentição*

A perda prematura dos dentes decíduos ocorre em várias doenças (incluindo toxicidades, erros metabólicos, e malignidades). Na HPP, esta complicação resulta da falta de cemento acelar recobrimo as raízes dos dentes. A magnitude deste defeito varia de dente para dente, mas o número de dentes perdidos prematuramente geralmente reflete a severidade da doença esquelética. Os incisivos são mais vulneráveis. Grandes câmaras de polpa na HPP sugerem dentinogênese atrasada. A largura excessiva da predentina, quantidades aumentadas de dentina interglobular, e calcificação deficiente de cemento parecem análogas à osteoidose observada nos ossos. Relatórios conflitantes discutem se o esmalte é diretamente comprometido. Dentes decíduos dissecados ainda podem ser úteis para exames microscópicos. As alterações histopatológicas da HPP encontradas nos dentes permanentes parecem semelhantes, mas relativamente leves, comparadas aos dentes decíduos.



## Prognóstico

Antes da experiência anterior que surgiu da terapia experimental de substituição de TNSALP direcionada aos ossos, para HPP, a HPP perinatal era quase sempre rapidamente fatal. Assim, é crítico que a HPP perinatal seja distinta de HPP pré-natal benigna que mostra melhora espontânea após o nascimento. A HPP infantil tem um resultado imprevisível quando o paciente é avaliado pela primeira vez. Em alguns bebês, a deterioração esquelética progressiva ocorre e leva à morte em alguns meses. Em outros, há melhora espontânea significativa. Outros podem sofrer de doença raquítica persistente, finalmente incluindo craniossinostose óssea. Assim que há um diagnóstico de HPP infantil, avaliações clínicas sequenciais e estudos radiográficos são críticos para o prognóstico. Embora a probabilidade precisa não seja conhecida, talvez 50% dos pacientes com HPP infantil morrem de comprometimento respiratório e pneumonia que acompanha a doença torácica esquelética piorada. Em outros, pode haver melhora significativa, particularmente após a infância, talvez porque as taxas de crescimento diminuem e, portanto, os níveis de TNSALP residual tornam-se mais eficientes na mineralização do esqueleto.

Sem dúvida, um relatório preliminar em 1986 no Canadá sugeriu que a estatura adulta dos sobreviventes de HPP infantil pode ser normal, mas há exceções significativas lá e nos EUA. A HPP juvenil também parece melhorar espontaneamente quando as placas de crescimento fundem-se na vida adulta jovem, mas a recorrência de sintomas e complicações tardias é possível, se não provável. A HPP adulta é uma doença óssea crônica após o início da sintomatologia. A piora da osteomalácia, levando a dor e fraturas, pode ocorrer na menopausa em mulheres afetadas, mas não parece ser prevenível por terapia de reposição de estrogênio.

# Tratamento

---

## Cuidados de Suporte

Bebês e crianças pequenas gravemente afetados com HPP devem ser acompanhados cuidadosamente para detectar complicações neurológicas, como aumento da pressão intracraniana, de craniossinostose “funcional” ou “verdadeira”. A craniossinostose funcional pode ocorrer apesar da ilusão radiográfica de fontanelas amplamente abertas, e pode exigir craniotomia. Em outras circunstâncias, a deformidade do crânio pode ocorrer, mas sem sequelas neurológicas significativas.

Convulsões dependentes de vitamina B6 manifestam-se apenas em HPP severa (formas perinatal ou infantil) e representam um sinal de prognóstico grave, provavelmente porque a deficiência de TNSALP pode ser especialmente profunda para causar a perturbação bioquímica que explica esta complicação, e, assim, também haverá doença esquelética severa.

Sintomas de CPPD ou deposição de cristal fosfato de cálcio podem responder a medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Um relatório sugere que o naproxeno é útil para os desconfortos das crianças com HPP, incluindo durante a síndrome de edema doloroso da medula óssea.

## Tratamento Cirúrgico

As fraturas em crianças com HPP não se curam, embora a cicatrização atrasada pareça provável e tenha ocorrido após a osteotomia femoral com gesso. Na HPP adulta, pseudofraturas femorais proximais podem permanecer sem alterações por anos, mas não se unirão a não ser que sejam tratadas profilaticamente com fixação intramedular, ou progredirão primeiro para fraturas completas. O uso de pinos ou parafusos intramedulares para divisão de carga, ao invés de placas de separação de cargas, etc. parece melhor para gerenciamento cirúrgico profilático ou agudo de pseudofraturas ou fraturas femorais agudas. Para fraturas por estresse recorrentes do metatarso, órteses de tornozelo-pé podem ser úteis.

## Tratamento (cont.)

---

### ■ Tratamento Dentário

Uma avaliação dental e cuidados por especialistas é importante para HPP. Em crianças com HPP, a dentição severamente comprometida pode afetar a fala e a nutrição, e a preservação dos dentes na posição ou uso de dentaduras completas ou parciais pode ser necessária.

### ■ Tratamento Médico

Tratamentos tradicionais para raquitismo e osteomalácia (suplementos minerais e vitamina D) devem ser evitados para HPP a não ser que deficiências específicas sejam documentadas, porque os níveis circulantes de cálcio, Pi e metabólitos de vitamina D normalmente não estão baixos. Na HPP infantil, o excesso de vitamina D ou suplementos minerais pode provocar ou exacerbar a hipercalcúria e hipercalcemia que normalmente estão presentes. Por outro lado, a restrição do consumo de vitamina D ou banhos de sol deve ser evitada, porque o raquitismo por deficiência de vitamina D superimposta ocorreu na HPP.

A hipercalcúria na HPP infantil pode ser melhorada por hidratação e diminuição do consumo de cálcio na dieta. A terapia de diuréticos de alça e glicocorticoides pode ser necessária. A desmineralização esquelética progressiva pode vir em seguida, mas provavelmente devido à própria HPP, se os níveis plasmáticos de cálcio e Pi não se tornarem baixos. Bisfosfonatos podem ser nocivos na HPP porque são análogos da PPI, diminuem os marcadores ósseos, e podem inibir as ALPs ao se ligarem ao  $Zn^{2+}$  e  $Mg^{2+}$ .

Em 1996, achados preliminares no gene TNSALP por nocauteamento em camundongos promoveu o transplante de medula óssea para HPP como meio de aumentar a atividade de ALP diretamente na matriz esquelética. Para duas meninas não relacionadas com HPP infantil com piora, o transplante de células da medula óssea e células ósseas em 2003 e 2007, respectivamente, pareceu benéfico, embora o enxerto das células do doador fosse baixo. Em 2007, o primeiro de alguns relatos de casos pareceu relacionar o uso da teriparatida “off label” (Forteo®) para HPP adulta (J Clin Endocrinol Metab 92:123-8, 2007), na esperança que o paciente com HPP pudesse se beneficiar da produção de mais ALP em seus ossos.

## Tratamento (cont.)

---

### Tratamento Médico (cont.)

Em 2015, a asfotase alfa (Strensiq™) foi aprovada para uso para HPP de início pediátrico no Canadá, União Europeia (EU) e Estados Unidos, e para HPP no Japão. A asfotase alfa é uma proteína de fusão que consiste em TNSALP, o fragmento Fc da imunoglobulina G1, e um deca-aspartato para direcionamento mineral. Uma melhora marcante nas anormalidades esqueléticas de bebês e crianças pequenas com HPP com risco de vida foi documentada radiograficamente em várias semanas ou meses, e foi acompanhada por função pulmonar significativamente melhor e avanços no desenvolvimento motor e cognitivo. Esta experiência, de duração de um ano com esta terapia, está detalhada em um relatório publicado em 2012 relacionando 11 pacientes com HPP perinatal ou infantil (New England J Med 366:904-13). Também em crianças mais velhas com HPP, sua doença esquelética e fraqueza responderam rapidamente, níveis circulantes de PLP e PPI diminuíram, os níveis dos anticorpos anti-asfotase alfa foram baixos, e não houve evidências de resistência a esse tratamento. Os resultados dos exames clínicos envolvendo estas crianças mais velhas com HPP foram enviados em detalhes para publicação. Estudos de adolescentes e adultos com HPP estão em andamento. Outras informações relacionadas a estudos clínicos em HPP estão disponíveis em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).



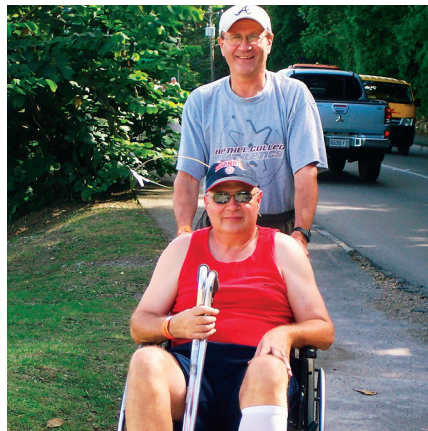
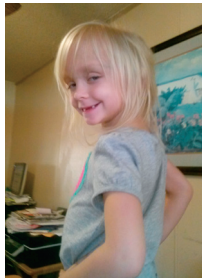
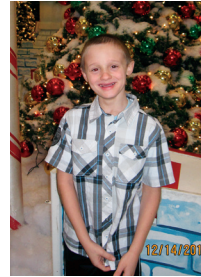
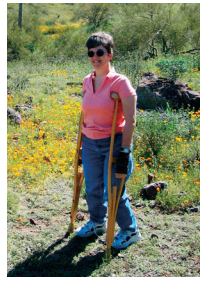
## ■ Diagnóstico Pré-natal

O ensaio da atividade de ALP no sangue do cordão in utero (cordocentese) não foi testado. Historicamente, o ensaio da atividade de ALP no fluido amniótico não é útil para diagnosticar HPP.

Vários relatos incorretamente consideraram a identificação de HPP in utero por técnicas radiológicas como indicação de um resultado fatal para o feto. Durante o segundo trimestre, a HPP perinatal foi diagnosticada a partir da ultrassonografia (com atenção aos membros e também ao crânio), radiografia e ensaio de atividade da ALP em células do fluido amniótico. Porém, a ultrassonografia foi julgada como normal em 16-19 semanas de gestação em três casos de HPP perinatal nos quais estudos radiográficos próximo ao termo mostraram ausência de um esqueleto fetal. Mais importante, uma experiência recente com HPP pré-natal benigna, detalhada em 2011, mostra que a ultrassonografia de rotina não pode prever a HPP fatal in utero bem no início da gravidez. (JBMR 26:2389–98, 2011).

Desde 1995, a análise da mutação de TNSALP tem sido usada para avaliar gestações em risco para HPP fatal. A avaliação molecular de TNSALP agora está disponível em vários laboratórios. Embora não seja necessário fazer um diagnóstico pós-natal de HPP, as informações são críticas para compreender o padrão de herança da HPP e para avaliações pré-natais (normalmente quando há um irmão previamente afetado com doença grave). Porém, a caracterização da forma pré-natal benigna da HPP levantou importantes questões sobre a previsibilidade dos resultados, especialmente para fetos com defeitos nos dois alelos de TNSALP .

Em fetos com HPP pré-natal benigna, a curvatura foi corrigida espontaneamente mais tarde na gravidez e também no pós-natal, com o fenótipo clínico variando de HPP infantil a odonto-HPP.



Pacientes com hipofosfatasia e membros da família.

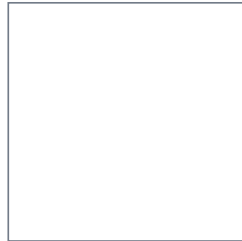
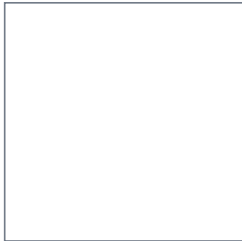
A Soft Bones Foundation foi formada em 2009 para fornecer informações e uma comunidade para educar, fortalecer e conectar pacientes portadores de HPP, suas famílias e cuidadores.

A Fundação também promove a pesquisa desta rara doença óssea 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  
121 Hawkins Place, #267  
Boonton, New Jersey, USA 07005  
[www.SoftBones.org](http://www.SoftBones.org)





**Michael P. Whyte, M.D.**

*Emeritus Professor of Medicine, Pediatrics, and Genetics,  
Division of Bone and Mineral Diseases,  
Department of Internal Medicine,  
Washington University School of Medicine;  
St. Louis, MO, 63110, USA  
Fax: 314-872-7844  
E-mail: [mwhyte@wustl.edu](mailto:mwhyte@wustl.edu)*

