



Uma introdução à Hipofosfatasia

Michael P. Whyte, M.D.

Soft  Bones
Finding the Key to HPP

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

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

www.SoftBones.org





>> Introdução

Hipofosfatasia (HPP) é um distúrbio hereditário fácil de diagnosticar se o médico for familiarizado com a condição. Porém, a maioria dos médicos desconhecem a HPP, frequentemente levando a uma experiência frustrante para os pacientes e suas famílias antes que um diagnóstico correto seja feito.

Agora, graças à internet, os médicos e dentistas podem acessar facilmente capítulos de livros úteis e artigos publicados por seus colegas que têm conhecimentos sobre HPP. Infelizmente, nem tudo na internet ou outros lugares que falam sobre HPP é verdadeiro ou equilibrado.

HPP tem uma gravidade notavelmente ampla, e, portanto, assumir similaridades entre um paciente e outro pode ser muito confirmador ou totalmente preocupante.

>> Diagnosticando HPP

A característica bioquímica da HPP é um nível baixo de fosfatase alcalina (ALP) no sangue, normalmente medido em um “perfil” de rotina ou “painel” de testes bioquímicos do sangue. ALP é uma “enzima” (uma proteína que quebra outros produtos químicos). O acúmulo resultante de vários produtos químicos no sangue devido à deficiência de ALP causa os problemas clínicos da HPP. Todos os médicos esperam níveis altos de ALP no sangue ao testar um paciente com problemas hepáticos ou doenças óssea além de HPP, mas poucos conhecem as causas de um nível baixo de ALP sanguínea.

Espera-se baixa ALP plasmática por toda a vida de um paciente com HPP. Registros médicos antigos podem ser valiosos para ajudar a determinar o histórico dos níveis de ALP do paciente. Ainda assim, baixos níveis de ALP no sangue podem ocorrer em algumas pessoas que são “carregadores” genéticos e não terão sintomas de HPP. Mais importante, o laboratório que analisa ALP deve fornecer uma variação normal, precisa e adequada à idade para médico, para permitir um julgamento adequado relacionado ao nível plasmático de ALP de um paciente. Crianças saudáveis naturalmente terão níveis elevados de ALP plasmática quando comparadas a adultos saudáveis, e, portanto, um valor baixo de ALP em uma criança com HPP pode ser mal interpretado como “normal” se um laboratório fornecer apenas

a variação normal para adultos em seu laudo.

Além disso, nem tudo que causa baixa ALP plasmática é HPP. Há outras condições, normalmente graves (incluindo algumas doenças ósseas) que também podem levar a baixos níveis de ALP plasmática. Testes adicionais, como revisados abaixo, são necessários para confirmar o diagnóstico de HPP.

Para suportar um diagnóstico “presuntivo” ou “em trabalho” de HPP, os médicos nos EUA podem solicitar um nível plasmático de vitamina B6 (piridoxal 5'-fosfato), também chamado PLP, de um laboratório comercial. Na HPP, há um acúmulo de PLP no sangue porque não é quebrado adequadamente devido ao baixo nível de ALP. Espera-se que a PLP esteja elevada, mesmo em pacientes com HPP que sejam levemente afetados. Mas, um nível elevado de PLP também pode ser encontrado em alguns “carregadores” saudáveis de HPP. É importante, se possível, que os pacientes evitem tomar quaisquer suplementos contendo vitamina B6 por uma semana antes de testar PLP, para não ter um nível de PLP “falsamente elevado” causado por suplementos. Os testes de nível sanguíneo ou urinário de fosfoetanolamina (PEA) elevado, outro produto químico normalmente quebrado pela ALP, são testes menos sensíveis, menos precisos e mais caros para HPP, e podem ser substituídos ao medir o PLP plasmático.

Mudanças Clássicas de HPP na Infância

As anormalidades no raio-X vistas nos ossos são características de HPP para muitos pacientes com a forma infantil e nas formas mais graves, perinatal ou infantil. Ainda assim, estas características podem não ser reconhecidas como diagnóstico de HPP, mesmo por radiologistas experientes. Saber quais características do raio-X observar para ajudar a diagnosticar HPP é de fundamental importância. Estas características são ilustradas em livros e artigos médicos. Porém, pacientes com HPP odontológica (a forma comum de HPP que afeta apenas os dentes) não têm doença óssea, incluindo estes achados de raio-X.

Assim, o trabalho em equipe é essencial para “ligar os pontos”, unindo uma análise completa de todas as informações clínicas (incluindo sinais e sintomas de HPP, resultados de testes sanguíneos, e achados de raios-X) para diagnosticar e classificar pacientes com HPP. Em crianças com HPP, corresponder “sinais” (especialmente perda de dentes de leite antes do quinto aniversário) e sintomas (às vezes incluindo fraqueza muscular ou deformidade óssea) é o que pode levar ao diagnóstico. importante observar, nem tudo que causa perda prematura de dentes de leite é HPP. Outros distúrbios podem causar isso, mas nessas condições, ALP plasmática é provavelmente normal.



>> Diagnosticando HPP (continuação)

Se ainda houver incertezas sobre um diagnóstico de HPP, vários laboratórios comerciais nos EUA e Europa oferecem análise de DNA para procurar defeitos (“mutações”) no gene tecidual não específico ALP (TNSALP) (o gene também é chamado ALPL). Este gene produz o tipo de ALP que é deficiente em HPP. Uma ou duas mutações do TNSALP são esperadas em todos os pacientes com HPP. O teste de mutação pode ser caro, e normalmente não é necessário para diagnosticar HPP. É importante observar que o diagnóstico de HPP significa que sinais, sintomas ou complicações de HPP estão presentes, e não que um paciente tem um teste de mutação positivo.

Porém, o teste de mutação é necessário para compreender totalmente como o paciente herdou sua HPP e, portanto, se outros na família também podem ser afetados. A análise de mutação é necessária quando o conhecimento sobre o “risco de recorrência” de HPP para futuros filhos é solicitado pelo paciente ou os pais. A análise de mutação pode ajudar a determinar se um dos parceiros é carregador, ou para avaliar a situação de um feto durante a gravidez. A análise de mutação pode ajudar a identificar se o bebê não será afetado, provavelmente afetado, ou talvez “carregador” de HPP.

Porém, determinar quais mutações de TNSALP estão presentes pode não prever totalmente problemas clínicos futuros dos pacientes testados.

Assim que a HPP for diagnosticada, outras medições da ALP plasmática, vitamina B6, etc. geralmente não serão úteis. A densidade óssea medida por absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA ou DXA) em alguns anos pode fornecer informações úteis para adultos, mas a interpretação pode ser difícil, pois a imagem DXA pode não distinguir precisamente um aumento (“melhora”) na densidade óssea de uma piora dos ossos moles (“osteomalácia”).

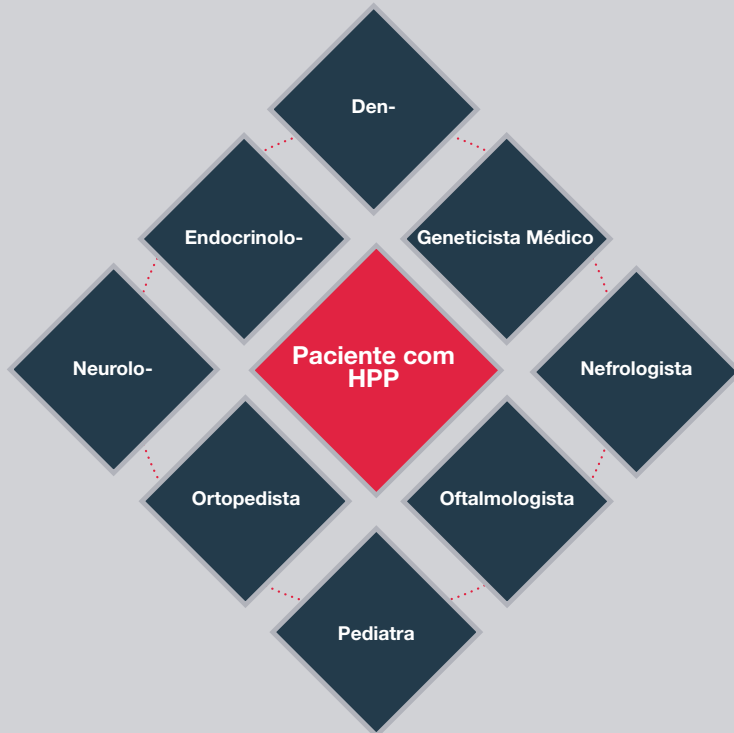
Um exame ósseo de rotina usando um rastreador radioativo para varrer todo o esqueleto pode ser realizado, e acompanhado por raios-X de quaisquer áreas anormais identificadas no exame. Esta abordagem pode ajudar a detectar fraturas e pseudofraturas, particularmente em adultos afetados. Da mesma forma, evidência de um dos tipos de artrite que pode afetar as articulações de pacientes com HPP pode ser encontrada. Outros testes, como tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser úteis para avaliar outros problemas além da HPP.



» Cuidados Primários

Para pacientes com HPP, um médico de cuidados primários (clínico geral) que tenha conhecimento de HPP e ajude a coordenar os cuidados é importante. Os registros médicos devem ser compartilhados entre todos os médicos envolvidos para otimizar seus esforços, então é útil que pacientes ou pais reúnam estes registros e os disponibilizem para os novos cuidadores. O tratamento em uma grande instituição médica pode ser necessário, dependendo da gravidade da HPP, e ajuda de um cirurgião ortopédico, especialista em reabilitação, especialista em gerenciamento da dor, obstetra e outros pode ser essencial. O geneticista médico pode ajudar a avaliar a possibilidade de um filho futuramente afetado. Endocrinologistas pediátricos ou adultos, ou geneticistas, especialmente os que tenham interesse em doenças ósseas, assim como dentistas e ortopedistas, podem ajudar o clínico geral. Um bom cuidado dentário pode ser especialmente inteligente para pacientes com HPP.

Exemplos de Especialistas Médicos



» Especialistas Médicos

Embora atualmente poucos médicos estejam familiarizados com a HPP, o número de médicos que conhecem a HPP está crescendo. Para a faixa etária pediátrica, o geneticista médico ou endocrinologista podem ajudar a confirmar o diagnóstico, mas radiologistas e ortopedistas podem iniciar a busca ao reconhecerem (ou ficarem intrigados) as mudanças características do raio-X (se presentes) no esqueleto. O dentista pediátrico que sabe que crianças não devem perder os “dentes de leite” antes dos 5 anos de idade, e que normalmente a raiz deve estar ausente do dente perdido, normalmente é o primeiro a suspeitar de HPP durante a infância. O pediatra pode se tornar alerta a achados clínicos sutis, assim como o residente geral quando a HPP se manifestar pela primeira vez na vida adulta. Médicos de outras especialidades podem então ajudar a diagnosticar e gerenciar HPP.

» Encaminhamentos

Devido a um aumento da conscientização, agora é mais fácil para pacientes, pais e cuidadores encontrarem médicos que recebem encaminhamentos de pacientes com HPP. Estes médicos podem ter assistido a palestras, lido sobre, ou talvez escrito sobre a HPP. Vários grupos de apoio a pacientes como o Soft Bones, a U.S. Hypophosphatasia Foundation, e outros no mundo todo são dedicados a pacientes com HPP, ou mais inclusivamente, pacientes com doenças esqueléticas raras, e podem ter uma lista de médicos que tenham expressado interesse em tratar pacientes com HPP.

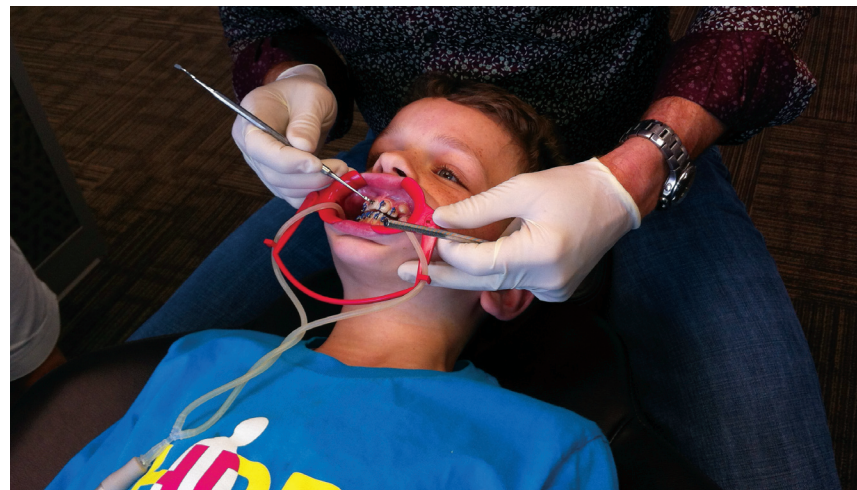


>> Complicações

Vários bebês e crianças pequenas afetadas gravemente com HPP podem ter fechamento prematuro das suturas cranianas (linhas finas que separam os ossos do crânio e permitem que o crânio se expanda à medida que o cérebro cresce). Esta complicação é chamado craniosinostose. A craniosinostose interrompe uma ou mais partes do crânio de se expandirem adequadamente para acomodar o cérebro em crescimento. Às vezes, em pacientes com HPP grave, o cérebro em crescimento é então empurrado para baixo em direção ao canal espinhal pelo crânio comprimido. Nestas circunstâncias, se houver aumento de pressão no cérebro (frequentemente associada a dores de cabeça), um tubo plástico ou “shunt” é colocado no cérebro, ou alternativamente, cirurgia é usada para reabrir o crânio para crescimento.

A cirurgia ortopédica também pode ser necessária, especialmente em adultos, para curar fraturas parciais ou completas ou “pseudofraturas” persistentes em grandes ossos longos. Outros tratamentos para HPP também podem ser necessários para cuidados dos sinais, sintomas e complicações, e podem incluir medicamentos para dor óssea ou vários tipos de artrite. Alguns relatórios, e nossas próprias observações relacionadas à HPP sugerem respostas favoráveis (especialmente em crianças) a drogas anti-inflamatórias não esteroidais, mas estes medicamentos podem afetar o estômago

e os rins, particularmente quando usados excessivamente ou por períodos prolongados, e devem, portanto, ser usados com cautela e apenas em doses apropriadas. A fraqueza muscular pode ser uma característica proeminente da HPP, e terapia ocupacional e fisioterapia podem ser úteis para o tratamento desta complicação. Cuidados dentários são muito importantes para essencialmente todos os pacientes com HPP. Em particular, crianças pequenas com HPP podem ter dificuldades com a fala ou alimentação se houver perda prematura de muitos dentes. A ajuda de um dentista experiente deve ser procurada.



>> Tratamento Médico

Às vezes, pacientes com HPP podem ter seus sinais, sintomas e complicações gerenciados por meios médicos ou cirúrgicos de rotina.

Para adultos com HPP, vários médicos prescrevem o medicamento “sem indicação” teriparatida (Forteo®), fornecido por injeção para tratar osteoporose, com alguns pacientes com HPP beneficiando-se ao produzirem mais ALP em seus ossos. Porém, o uso de teriparatida é restrito a adultos, não fornecido a crianças, e aprovado para tratar osteoporose por apenas dois anos, no máximo.

Em 2015, asfotase alfa (Strensiq™), uma terapia de substituição enzimática fornecida por injeção subcutânea para HPP foi aprovada nos EUA, União Europeia e Canadá para HPP de início pediátrico, e no Japão para HPP. Informações detalhadas sobre este avanço significativo tornaram-se amplamente disponíveis.

Os pacientes também podem visitar www.clinicaltrials.gov na internet para saber mais sobre estudos clínicos atualmente em andamento, e sobre oportunidades de pesquisas para pacientes com HPP.

*O Dr. Whyte recebeu honorários e fundos à sua pesquisa da Alexion Pharmaceuticals Inc., a empresa que comercializou a asfotase alfa para pacientes com HPP.





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

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

© 2016 Soft Bones, Inc.

Todos os direitos reservados.