

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ENRIQUE MOREIRA CRUZ MIRANDA

HIPOFOSFATASIA – ASPECTOS HISTÓRICOS E REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA DOS ÚLTIMOS 9 ANOS

Duque de Caxias

2019

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ENRIQUE MOREIRA CRUZ MIRANDA

HIPOFOSFATASIA – ASPECTOS HISTÓRICOS E
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS ÚLTIMOS 9 ANOS

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão
do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Flávio Roberto Sztajnbock

Duque de Caxias

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

M672h Miranda, Enrique Moreira Cruz.
Hipofosfatasia: aspectos históricos e revisão bibliográfica dos últimos 9
anos / Enrique Moreira Cruz Miranda. – Duque de Caxias, 2019.
68 f.: il. 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade
do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", Escola de Ciências da Saúde,
2019.

"Orientador: Prof. Flávio Roberto SztajnboK".
Bibliografia: f.68.

1. Medicina. 2. Hipofosfatasia. 3. Raquitismo. 4. Osteomalácia.
I. SztajnboK, Flávio Roberto. II. Universidade do Grande Rio "Prof. José de
Souza Herdy. III. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ENRIQUE MOREIRA CRUZ MIRANDA

HIPOFOSFATASIA – ASPECTOS HISTÓRICOS E REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA DOS ÚLTIMOS 9 ANOS

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de 2019.

DUQUE DE CAXIAS (RJ)
2019

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho a minha mãe e minha avó materna, pessoas as quais eu devo tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha mãe Solange e a minha avó materna Cacilda, meus exemplos de amor, carinho, companheirismo e superação, as quais nunca mediram esforços para a realização dos meus sonhos (que foram e são muitos). Agradeço também a minha família paterna, que mesmo distante, é muito estimada a mim.

Agradeço também ao restante da minha família materna, felizmente numerosa, a qual sempre me apoiou nos momentos de presença e, principalmente, nos de ausência. Seis tios, cinco primos e a certeza de muitas risadas nos encontros familiares.

Sobre as amizades extrauniversitárias, agradeço especialmente a Daniel Pereira, Gabriela Assis, Gabriella Costa, Gustavo Rio Branco e Leonardo Leal, pelos mais de dez anos de amizade. Agradeço também a Breno Pech, Bruno Sinivirta e Fernando Moraes, irmãos que a vida me deu, e que tenho profunda certeza que terão uma brilhante carreira médica pela frente.

Sobre as amizades que fiz durante a graduação, agradeço especialmente a Camila Anízia e Jessica Cristina, amizades que eu certamente vou levar para a vida. Foram seis anos de risos, de apoio, de amor, de algumas tristezas, mas principalmente, de numerosas alegrias. Ter conhecido e me aproximado de vocês é uma das maiores felicidades da minha vida. Também agradeço a Ana Porto, presente que a Bahia me deu; a Lucas Rodrigues, Ingrid Doerflinger e Ingra Dutra, por me ensinarem que é possível se divertir e estudar ao mesmo tempo; a Arielle Moraes, por me ensinar que não devemos levar a vida tão a sério assim; a Tayanne Trivino, por me ensinar que gentileza faz a diferença; a Raphaella Freire e Vanessa Carolina, duas das pessoas mais gentis e dedicadas que já conheci; a Fábio Neves, Pedro Galindo e Vitor Heringer, três amigos os quais eu sei que posso contar sempre; e a João Prates e a Laís Sá, pela enorme parceria, a bioquímica foi muito mais divertida com vocês.

Agradeço aos numerosos professores que tive durante a vida escolar, pré-vestibular e durante a graduação, especialmente Alcides Affonso, Fabrício Bino, Lydia Montenegro, André Accetta, Luiz Miller, Bruno Moraes, Alessandra Cardoso, André Pessoa, Isaías de Paiva, Karla Ferreira, João Cruz, Jorge Brollo, Anna Cândida, Ésser Saud, Elisama Queiroz, Carlos Freier, Daniel Fernandes, Luis Roberto, Fernanda Nigri, José Esperança, Nereu Gilberto, Herbert Missaka, Rafael Matias, Mônica Lomba, Márcia Vaz, Raquel Noboa, Cláudia Monteiro, Daniel Gilban, Jader Coelho, Emerson Reis, Cícero Figueiredo, Carolina Figueiredo, Armindo Matheus, Paulo Andrade, Luciana Rezende, Ney Roner e Vivianne Galante. Muito obrigado por todo o conhecimento e pela magnânima vontade em ensinar.

Agradeço também aos médicos e outros profissionais de saúde da Rede Casa, especialmente Evaristo Costa, Mayara Fujimoto e Paulo Serrano, pelas oportunidades, pelo companheirismo e pelo conhecimento adquirido. A minha veia acadêmica não seria a mesma sem vocês!

Por fim, mas não menos importante agradeço profundamente ao meu orientador Flavio Roberto Sztajnbock, exemplo de médico, professor e ser humano, o qual me inspira a ser sempre melhor. O dia que meus pacientes tiverem a confiança e a paixão por mim que os seus pacientes tem por você, considerar-me-ei realizado na medicina. Você é e foi muito mais do que um mentor e um professor para mim. Muito obrigado por tudo!

EPIGRAFE

"To prevent disease, to relieve suffering and to heal the sick — this is our work."

Sir William Osler

"True ignorance is not the absence of knowledge, but the refusal to acquire it."

Karl R. Popper

"For me, it is far better to grasp the universe as it really is than to persist in delusion, however satisfying and reassuring."

Carl Sagan

"The first principle is that you must not fool yourself and you are the easiest person to fool."

Richard P. Feynman

"Science proceeds by successive answers to questions more and more subtle, coming nearer and nearer to the very essence of phenomena."

Louis Pasteur

"First of all be systematic, learn to do drudgery, second comes modesty; pride will deprive you of the ability to be objective, and the third thing necessary is passion — be passionate in your work and in your search for truth."

Ivan Pavlov

"Science is the great antidote to the poison of enthusiasm and superstition."

Adam Smith

"One can survive everything nowadays, except death."

Oscar Wilde

RESUMO

Introdução: A hipofosfatasia é uma doença óssea metabólica rara, de etiologia genética, porém de grande variedade na expressividade clínica e de diagnóstico através de métodos frequentemente acessíveis e amplamente disponíveis. **Objetivos:** Elucidar aspectos históricos da doença e fazer uma revisão bibliográfica dos últimos nove anos da literatura científica. **Métodos:** A revisão da literatura foi iniciada a partir de uma busca no banco de dados do pubmed, utilizando-se as palavras chave "hypophosphatasia" e "rickets". Ao todo são encontrados 193 artigos desde a primeira publicação. Foi realizada a leitura do título e do abstract, sendo selecionados a priori 65 artigos, com o filtro objetivando as publicações que dissertem diretamente sobre a doença, sobre a fosfatase alcalina ou sobre ambos. Posteriormente à seleção destes artigos, o discente realizou a leitura de todos os 65 artigos selecionados e fez um recorte histórico de nove anos, utilizando majoritariamente os artigos publicados neste período. **Discussão:** A hipofosfatasia pode cursar com quadros desde assintomáticos até potencialmente fatais. Apesar de o diagnóstico ser realizado há décadas, seu tratamento sempre se baseou no manejo de suporte. Recentemente, com o surgimento da terapia por reposição enzimática asfostase alfa, disponível comercialmente como Strensiq, grandes avanços ocorreram. **Conclusões:** A hipofosfatasia é uma doença multissistêmica capaz de afetar todas as faixas etárias. Conhecer esta doença é de grande importância não só para médicos, mas também para odontólogos, fisioterapeutas e outros profissionais de saúde, visto que o tratamento multidisciplinar implica na melhor assistência ao paciente. Palavras-chave: hipofosfatasia, raquitismo, osteomalácia, genética, asfostase alfa, strensiq, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Hypophosphatasia is a rare metabolic bone disease that has a genetic etiology and can be highly variable in clinical expression, with diagnostic methods that are often both affordable and widely available. **Goals:** To elucidate historical aspects of the disease and to do a literature review of the last nine years of the scientific literature. **Methods:** The literature review was initiated from a search in pubmed database using the keywords "hypophosphatasia" and "rickets". There were 193 articles since the first publication. The titles and abstracts were read, and 65 of them were selected, with the filter being publications that mentioned directly the disease, the alkaline phosphatase, or both. After the selection of these items, the student performed the reading of all selected articles and made a history restriction of the last nine years, using articles that were mostly published in this period. **Discussion:** The clinical expression of hypophosphatasia can range from asymptomatic individuals to potentially life-threatening. Although the diagnosis has been made for decades, the treatment have always relied on the support management. Recently, with the rise of enzyme replacement therapy asfostase alfa, commercially available as Strensiq, great advances occurred. **Conclusions:** Hypophosphatasia is a multisystem disease able to affect all age groups. Be aware of this disease is of great importance not only to physicians but also for dentists, physiotherapists and other health professionals, since multidisciplinary treatment means better patient care. Keywords: hipofosfatasia, rickets, osteomalacia, genetics, asfotase alfa, strensiq, diagnosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6MWT	6 Minute Walk Test
ALPL	Alkaline Phosphatase-Liver
ANKH	Ankylosis Human gene product
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
Kb	Kilobytes
Kda	Kilodaltons
ENPP1	ecto-nucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1
GABA	Ácido gama-aminobutírico
NPP1	Nucleotide Pyrophosphate Phosphodiesterase 1
PLP	piridoxal-5-fosfato
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument
RGI-C	Radiographic Global Impression of Change
RSS	Rickets Severity Score
TNSALP	fosfatase alcalina não tecido-específica

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.01 - ASPECTOS HISTÓRICOS:.....	3
2.02 - EPIDEMIOLOGIA:.....	7
2.03 - FISILOGIA DA FOSFATASE ALCALINA:	8
2.04 - ETIOPATOGENIA:	11
2.05 - FISIOPATOLOGIA:	14
2.06 - NOSOLOGIA:.....	16
2.06.01 - CONCEITOS FUNDAMENTAIS:	16
2.06.02 - ODONTOHIPOFOSFATASIA:.....	17
2.06.03 - FORMA PERINATAL LETAL:	19
2.06.04 - FORMA PRÉ-NATAL BENIGNA:.....	19
2.06.05 - FORMA INFANTIL:.....	19
2.06.06 - FORMAS JUVENIS LEVE E GRAVE:	20
2.06.07 - FORMA ADULTA:.....	21
2.07 - EXAMES COMPLEMENTARES:.....	26
2.07.01 - PARÂMETROS HIDROELETROLÍTICOS:	26
2.07.02 - FOSFATASE ALCALINA E SEUS SUBSTRATOS NATURAIS:	26
2.07.03 - EXAMES DE IMAGEM:.....	28
2.07.04 - ANÁLISE DAS MUTAÇÕES:	32
2.08 - ANATOMOPATOLOGIA:.....	32
2.09 - DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS:.....	33
2.10 - TRATAMENTOS ATUAIS, PRÉVIOS E FUTUROS:	35
2.10.01 - TRATAMENTOS PRÉVIOS:.....	35
2.10.02 - TRATAMENTOS ATUAIS – FUNDAMENTOS E SUPORTE:	35
2.10.03 - TRATAMENTOS ATUAIS – ASFOTASE ALFA:.....	38
2.10.04 - TRATAMENTOS FUTUROS:	45
2.11 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO:.....	46
2.12 - PROGNÓSTICO:	48
3 – OBJETIVOS	49
4 – MATERIAIS E MÉTODOS	50
5 – DISCUSSÃO	51
	ix

6 – CONCLUSÃO	53
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
8 – ANEXOS	57

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

1 – INTRODUÇÃO

Há exatos 70 anos foi publicado no *Journal Of American Medical Association Pediatrics* o primeiro artigo sobre uma doença rara do grupo das displasias osteoblásticas a qual se manifesta frequentemente em forma de raquitismo e osteomalácia, e que, comparada às outras doenças de seu grupo, constitui-se da doença óssea com o maior grau de expressividade que se conhece, apresentando uma faixa extraordinária de severidade que vai desde a morte intrauterina devido a um esqueleto não mineralizado a complicações dentárias ou artropatias sem presença de doença óssea na vida adulta. Cunhada inicialmente pelo epônimo de doença de Rathbun, em homenagem ao primeiro médico a descrevê-la (J. C. Rathbun), a hipofosfatasia logo passou a ser conhecida por seu principal achado bioquímico graças à elucidação precoce de que a deficiência de uma determinada enzima, presente em concentrações fisiológicas tanto em seres humanos quanto em animais não humanos, seria em grande parte a principal responsável pela fisiopatologia e consequentemente pelas manifestações clínicas observadas no paciente.

Apesar de suas baixas prevalência e incidência e por seu grau de acometimento multissistêmico frequente, esta condição (quando suspeitada, evidentemente) vem sendo diagnosticada de forma confiável há décadas, através da associação de uma anamnese minuciosa, pelo exame físico adequado, por exames de imagem simples (i.e. radiografia) e pela dosagem de fosfatase alcalina sérica, um biomarcador de custo relativamente baixo e bastante acessível. Entretanto, também por décadas, e especialmente em suas formas mais precoces, pacientes têm sofrido por complicações crônicas, tendo alguns deles inclusive evoluindo para o óbito nas formas mais graves da doença. Embora o diagnóstico traga algum alívio por contextualizar a experiência sentida permitindo a compreensão da doença, predizendo o prognóstico e orientando os passos futuros, devido à sua natureza etiopatogênica (i.e. mutações no gene *TNSALP*) até o início desta década os médicos encontravam-se de mãos atadas com relação a um tratamento eficaz e que fosse capaz de mudar a história natural desta enfermidade. Entretanto, o mundo mudou. Com o novo milênio viu-se a conclusão do projeto genoma humano e desde então todo um aparato médico-tecnológico derivado, com estudos citológicos, genéticos e moleculares cada vez mais baratos, acessíveis e elucidativos, permitindo tanto o crescimento exponencial a nível intelectual quanto a terapêuticas capazes de mudar a história e o cuidado dos pacientes com estas enfermidades.

Ainda assim, se esta produção exponencial de conhecimento não for manejada de forma adequada e realista ela não será efetivamente traduzida no maior desejo do profissional médico, que é a atenuação do sofrimento humano. Sendo assim, esta publicação visa atingir um balanço entre o passado, o presente e o futuro. Contextualizar os principais marcos históricos sobre a hipofosfatasia e descrevê-la com relação a sua epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos, tratamento e prognóstico, e vislumbrar as possibilidades médicas futuras são os principais objetivos.

Espera-se que ao final desta publicação, o leitor possa conhecer a doença de forma que seja possível formular um raciocínio diagnóstico durante a abordagem de pacientes com acometimentos aqui descritos e também saber como tratar e orientar o paciente para que o mesmo obtenha a melhor qualidade de vida possível.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.01 - ASPECTOS HISTÓRICOS:

Em 1948, o médico pediatra canadense John Campbell Rathbun recebia em seu nosocômio um paciente masculino de 3 anos de idade, de nascimento a termo, com peso adequado para a idade gestacional, cuja mãe queixava-se de perda de peso, apesar de alimentação adequada com aleitamento materno complementar, associada também a dor e coloração azulada da pele durante episódios de choro, com aparecimento de movimentos grosseiros dos membros superiores alguns minutos após estes paroxismos, durando poucos minutos, com estes quadros se apresentando ciclicamente (RATHBUN, 1948). Ao colher a história médica, Rathbun notou que não havia dados sugestivos de nada comumente conhecido, não havendo história familiar positiva de doenças ósseas em duas gerações anteriores e nenhuma explicação convincente a partir da história gestacional. Ao examinar o paciente, notou que o mesmo se apresentava mal nutrido, com ossos do crânio ainda segregados com poucas áreas de fusão e com consistência "parecendo um balão com água", havendo proeminência das costelas e das junções costoverbrais e deformidades em ambos os punhos e membros inferiores (RATHBUN, 1948).

Exames laboratoriais eram em sua maioria normais, excetuando-se as dosagens de cálcio sérico e fosfatase alcalina, esta sendo dosada inicialmente para fins de diagnóstico, mas posteriormente sendo dosada de forma seriada como uma forma de controle para o tratamento. Após uma série de tratamentos experimentais, o paciente evoluiu com convulsões tônico-clônico generalizadas e febre. Pouco tempo após, o paciente evoluiu com estridores inspiratórios e evoluiu a óbito logo após (RATHBUN, 1948). Durante a realização da autópsia os dados coletados pelo exame físico foram confirmados, embora fossem descobertas alterações inesperadas, principalmente nos rins, os quais se mostravam com túbulos renais distendidos pela presença de cilindros, ora hialinos e eosinofílicos, ora amorfos e basofílicos, estes associados também a erosões epiteliais. Ciente dos principais diagnósticos diferenciais (i.e. osteogênese imperfeita, acondroplasia e hiperparatireoidismo renal) e da notória incompatibilidade, Rathbun percebeu que este caso não se enquadrava em nenhuma hipótese conhecida até então, com a ausência de fosfatase alcalina sérica sendo o principal achado desta nova síndrome (RATHBUN, 1948).

Dois anos após, a história de dois irmãos de 10 e 13 anos de idade com genu valgo bilateral seria descrita por (Schneider e Corcoran, 1950), com estes irmãos apresentando alterações radiográficas revelando aumento da densidade das metáfises com áreas de rarefação óssea, além da característica fosfatase alcalina reduzida em ambos os pacientes, embora neste relato de caso seja mostrado um dado novo, que seria a presença de tal alteração laboratorial também nos pais dos pacientes. Cinco anos após, seria descrito outro caso de hipofosfatasia, mas com o paciente mostrando pela primeira vez alterações ósseas odontológicas como perda prematura dos dentes decíduos e da calcificação irregular dos dentes permanentes, além dos sinais sugestivos de raquitismo. Os níveis de fosfatase alcalina mostraram-se reduzidos e o pai deste paciente também apresentava alteração laboratorial similar (Sobel, 1953).

Seis anos depois seria publicada no periódico *Archives Of Diseases In Childhood* uma série de três casos sobre esta síndrome pouco conhecida, mas já caracteristicamente associada a níveis baixos ou ausentes de fosfatase alcalina e comemorativos clínicos como alterações musculoesqueléticas que sugeriam raquitismo, além de acometimento renal e neurológico. No primeiro caso a paciente tinha sete meses e meio de idade, a termo e adequada para a idade gestacional, sem ocorrências durante o parto, apresentando-se com vômitos intermitentes e incapacidade de ganhar peso apesar da alimentação adequada; ao exame físico notava-se fontanela anterior amplamente aberta, mas sem sinais de hipertensão intracraniana; ao exame musculoesquelético percebia-se que a paciente apresentava algum distúrbio ósseo, com alargamento da região epifisária dos punhos, joelhos e tornozelos, além de haver uma proeminência das junções costocodrais que são sugestivas de raquitismo grave. Outros achados ao exame físico incluíam esclera azulada, olhos proeminentes e pigmentação leve, porém generalizada; seus sintomas foram se intensificando gradualmente até evoluir com incapacidade de aceitar qualquer alimento ou fluido pela boca, agitação e, depois, letargia, evoluindo com desidratação importante e necessidade de infusão parenteral de fluidos. Durante a estadia foram solicitados exames complementares os quais evidenciavam achados similares ao caso relatado por Rathbun, com níveis séricos baixos de fosfatase alcalina e radiografias mostrando desmineralização óssea e achados sugestivos de raquitismo.

Durante a estadia evoluiu com hematoma subdural o qual foi tratada através de uma craniotomia, embora já fosse claro que este novo quadro não apresentasse qualquer ligação

com a síndrome; os vômitos persistiam assim como a dificuldade de ganhar peso. Após três meses de internação hospitalar, decidiu-se por realizar tratamento empírico com vitamina D, com a paciente apresentando melhora do estado geral e dos sintomas coincidindo com o período da administração da medicação, com o tratamento sendo suspenso três meses após devido ao aumento do cálcio e do fósforo séricos. A paciente evoluiu com melhora progressiva e lenta, mas com complicações importantes (i.e. craniossinostose). O segundo caso é de uma paciente de 6 meses, a termo, peso adequado para idade gestacional e sem intercorrências durante parto, com história de vômitos e atraso no desenvolvimento. Ao exame físico notava-se alargamento do fim epifisário dos antebraços e das junções costocondrais, sugestivas de raquitismo; havia também cifoescoliose significativa e tendência a calcâneo valgo e fontanela anterior ampla e tensa. À radiografia se verificava alterações ósseas extensas por todo o esqueleto, com profundo distúrbio de ossificação em metáfises dos ossos longos e da pelve. Exames de sangue evidenciavam fosfatase alcalina baixa e cálcio sérico normal. (Schlesinger, 1954); iniciada terapia farmacológica com vitamina D, com a paciente apresentando melhora significativa dos sintomas e do processo de ossificação. O terceiro caso é de uma paciente de dois anos e meio de idade com fraqueza em membros inferiores e deformação da articulação do joelho, a qual se tornou pior com a deambulação; ao exame físico a criança possuía uma cabeça globular, membros inferiores pobremente desenvolvidos e genu valgo grosseiramente assimétrico; exames complementares evidenciavam fosfatase alcalina baixa e radiografias mostravam desmineralização óssea generalizada; instaurado tratamento com vitamina D, houve melhora parcial dos sintomas e da mineralização óssea, embora ainda houvesse dificuldade para deambular.

Em 1957, um artigo importante na história da hipofosfatase foi publicado por Fraser, sendo a primeira vez a qual a doença seria caracterizada adequadamente como sendo um erro inato do metabolismo, além de também ser inédita a classificação nosológica das populações de pacientes. Fraser categorizou-os em três populações: 01 – os pacientes os quais se apresentam com a doença ao nascer, ou antes, dos seis meses de idade; 02 – os pacientes que se apresentam com a doença entre os seis meses de idade e os dezoito anos de vida; 03 – os pacientes os quais são diagnosticados primeiramente apenas na vida adulta (FRASER, 1957). Durante esta década e nas três anteriores, ainda, também emergiam estudos importantíssimos oriundos das ciências básicas, principalmente com relação ao estudo da fosfatase alcalina, a enzima pilar na doença, a qual confere tanto o nome quanto a fisiopatologia básica.

Contribuições importantes por Robert Robinson, Gutman e seus colegas serão abordados posteriormente (WHYTE, 2017).

Em 1988 foi enfim realizado o sequenciamento do material genético o qual quando expresso resultaria no TNSALP, e no mesmo ano foi identificada a primeira mutação relacionada a esta proteína (WHYTE, 2017). As mutações foram sendo reportadas na literatura, o banco de dados foi crescendo e eventualmente atingiriam às centenas. Com o novo milênio viu-se a conclusão do projeto genoma humano e desde então todo um aparato médico-tecnológico derivado, com estudos citológicos, genéticos e moleculares cada vez mais baratos, acessíveis e elucidativos, permitindo tanto o crescimento exponencial a nível intelectual quanto a terapêuticas capazes de mudar a história e o cuidado dos pacientes com estas enfermidades. A partir disso, em 2008, começavam os primeiros ensaios clínicos com a ENB-0040, uma forma de terapia de reposição enzimática a qual revolucionaria o manejo da hipofosfatasia, sendo conhecida posteriormente como asfostase alfa, e comercialmente como Strensiq.

Em 2011, novas nosologias seriam criadas, havendo distinção da forma congênita em duas, a hipofosfatasia forma perinatal letal e a hipofosfatasia forma pré-natal benigna. Em 2015, por sua vez, ocorreria uma nova divisão nosológica, com a forma juvenil sendo dividida em duas subformas, leve e grave. No inverno de 2015, ainda, o campo da reumatologia, genética e bioquímica atingiu uma marca fundamental no manejo do raquitismo e da osteomalácia. Entre os distúrbios que se caracterizavam por uma incapacidade generalizada na mineralização dos tecidos duros e de suas consequências, a entidade final a qual faltava um tratamento médico finalmente adquiriu um através de agências regulatórias por meio de sanções internacionais (WHYTE, 2016a), estando a asfostase alfa enfim indicada oficialmente no tratamento da hipofosfatasia, sendo comercialmente disponível pelo nome de Strensiq.

Hoje, então, a hipofosfatasia é definida como um erro inato do metabolismo caracterizado por baixas concentrações séricas de fosfatase alcalina cuja etiologia genética decorre de mutações de perda de função no gene *ALPL*, responsável por codificar a TNSALP (WHYTE, 2017). A fosfatase alcalina, composto químico o qual exerce um papel central e definidor da doença, é capaz de desfosforilar uma variedade de substratos, incluindo o pirofosfato inorgânico que consiste em um fator central na mineralização óssea, o piridoxal-5-

fosfato cujo papel de cofator mostra-se importante na síntese do neurotransmissor GABA, o monofosfato de adenosina o qual está envolvido na resposta nociceptiva, outros nucleotídeos, e a fosfoetanolamina (Mornet, 2017).

2.02 - EPIDEMIOLOGIA:

Avaliando-se populações gerais da América do Norte e da Europa, verificou-se que a prevalência das formas graves da doença é estimada entre 1:100.000 para 1:300.000 pessoas, enquanto que o cálculo da prevalência especificamente em populações europeias e com a forma moderada da doença é estimada como sendo 1:6.370 (Berkseth et al., 2013). No Japão, um dos primeiros países a utilizar a terapia gênica no tratamento da doença, a prevalência das formas graves foi calculada como sendo 1:900.000. Além disso, estimou-se como 1:450.000 o número de pacientes japoneses que apresentam um alelo mutante particular, o qual está presente em 46,8% da população japonesa com hipofosfatasia (ORIMO, 2016). Já o estudo epidemiológico das formas leves e adulta da doença se mostra significativamente impreciso devido à subdiagnósticos ou diagnósticos equivocados para outras doenças ósseas metabólicas as quais seus sinais e sintomas clínicos se sobrepõem à hipofosfatasia (MARINI, 2017).

Sobre diferenças étnicas, em uma série de 173 pacientes pediátricos analisados, verificou-se que a doença refletiu um acometimento predominantemente de indivíduos caucasianos, embora haja algum acometimento de linhagens hispânicas e nativoamericanas (Whyte et al., 2015). Nenhum dos pacientes aparentava exibir ancestralidade africana, do subcontinente indiano ou da Ásia Central ou sudeste asiático. Três dos seis canadenses probandos analisados apresentavam herança menonita (Whyte et al., 2015). Sobre os canadenses menonitas, ainda, estima-se que se tratem de um grupo com uma das maiores prevalências da doença, sendo estimada em 1:2.500 nascidos vivos manifestando a forma perinatal da doença (Scott et al., 2016) e 1:25 indivíduos carreadores de mutações no TNSALP (Whyte et al., 2016).

Tratando-se de uma doença autossômica, não existe diferença de gênero com relação à prevalência. Entretanto, a diferença existe com relação a particularidades em determinadas sintomatologias e comorbidades, com mulheres estando mais associadas a fraturas em pé e femorais subtrocantericas, além de condrocalcinose e doença por deposição de pirofosfato de

cálcio/pseudogota, enquanto que os homens estão mais relacionados com fraturas de vértebras (Berkseth et al., 2013). Em relação à sintomatologia, foi verificada maior predominância de dor musculoesquelética nos homens, enquanto que mulheres apresentavam maior equilíbrio entre dores musculoesqueléticas e fraturas (Berkseth et al., 2013).

A hipofosfatasia está associada com taxas de morbidade e mortalidade significativas, principalmente em pacientes pediátricos, sendo as taxas de mortalidade tão altas quanto 100% na hipofosfatasia perinatal letal e 50% na hipofosfatasia infantil (Scott et al., 2016).

2.03 - FISILOGIA DA FOSFATASE ALCALINA:

A enzima fosfatase alcalina foi descoberta em 1923 pelo bioquímico Robert Robison, chamada por ele inicialmente de esterase fosfórica e posteriormente de fosfatase óssea, o qual sugeriu que esta enzima atuaria na mineralização esquelética catalisando reações químicas as quais culminariam na liberação de moléculas de fosfato inorgânico, sendo estas utilizadas para a propagação de cristais de hidroxiapatita (WHYTE, 2010). Ao estudar ossos e cartilagens de cobaias em crescimento, Robison encontrou atividade de fosfatase significativa e hipotetizou que a mineralização poderia ocorrer após a hidrólise de ésteres hexosefosfóricos (WHYTE, 2010). No ano posterior, Robison e Soames demonstraram em estudos *in vitro* que o pH ótimo desta enzima se encontrava em uma faixa alcalina (i.e. entre 8 e 9), e embora tenha reconhecido que este experimento não refletia condições fisiológicas, enfatizou que a enzima em questão seria capaz de funcionar no pH humano fisiológico (Siller e Whyte, 2017). Como a então fosfatase óssea havia intrigado bioquímicos e biólogos, considerável esforço foi feito na pesquisa das fosfatases nos anos posteriores. Em 1935, Kutscher e Wolbergs descobriram uma fosfatase expressa abundantemente em tecido prostático a qual apresentava um pH ótimo ácido, nomeando esta enzima como fosfatase prostática. Posteriormente, Ethel Gutman e Alexandre Gutman, pesquisadores estudiosos da doença de Paget do osso, mieloma múltiplo e de metástases neoplásicas ósseas, juntos a Ethel Sproul formularam uma hipótese sobre a similaridade entre a fosfatase prostática e a fosfatase óssea. Através de ensaios químicos recentes na época o trio de pesquisadores contrastou as atividades enzimáticas de ambas as enzimas, e como a fosfatase prostática apresentava um pH ótimo ácido (i.e. 5), decidiram por chamar a então fosfatase óssea de fosfatase alcalina. Desta forma, em 1936, emergiu o termo o qual é utilizado até o presente momento (Siller e Whyte, 2017).

Hoje se sabe que, em seres humanos, a fosfatase alcalina não constitui uma entidade isolada, mas sim um grupo de quatro isoenzimas, sendo três delas tecido-específicas e, portanto, expressas apenas localmente (i.e. intestinal, placentária e de células germinativas), e uma não específica (i.e. TNSALP), a qual é expressa ubiquitariamente, com uma expressão mais acentuada no fígado, ossos, rins, neurônios e neutrófilos (ORIMO, 2016). O TNSALP é, portanto, também conhecido como fosfatase alcalina hepática, óssea e renal, embora não existam papéis fisiológicos conhecidos no fígado e no rim até o momento (ORIMO, 2016). Das quatro isoenzimas, apenas a TNSALP está comprometida na hipofosfatase. Desta forma, sempre que houver menção a fosfatase alcalina, excetuando-se quando for dito se tratar das formas tecido-específicas, deve-se considerar como sendo a TNSALP.

A TNSALP é codificada por um gene, o *ALPL*, localizado no braço curto do cromossomo 1 (1p36.1-34) e apresenta um tamanho de mais de 50 kb, enquanto que os genes codificadores das fosfatases alcalinas tecido-específicas estão agrupados no braço longo do cromossomo 2 (2q34-37) (ORIMO, 2016). O gene da TNSALP (*ALPL*) possui um tamanho aproximado de 1,5 kb e consiste de 12 éxons, dentre os quais os éxons 2-12 são éxons codificadores, existindo também dois éxons não codificadores alternativos. A enzima TNSALP funcional é considerada como existindo em forma de um homodímero, sendo o peso molecular de cada monômero aproximadamente de 80 kDa, estando ligados à membrana externa das células via uma âncora de GPI (ORIMO, 2016). Após o peptídeo TNSALP ser sintetizado como uma proteína nativa com peso molecular de 66 kDa, as cadeias de carboidratos são adicionadas através de ligações por átomos de oxigênio ou nitrogênio ao retículo endoplasmático, e a proteína modificada é posteriormente processada no aparelho de Golgi e eventualmente localizada na membrana externa através de uma âncora de GPI (ORIMO, 2016). Já as isoformas tecido-específicas da fosfatase alcalina possuem cadeias de carboidrato diferentes, majoritariamente devido a distintas reações de glicosilação por átomos de oxigênio, ainda que todas elas apresentem a mesma sequência de peptídeos (ORIMO, 2016). As isoformas e isoenzimas de TNSALP podem ser distinguidas através de anticorpos e eletroforese, podendo ser utilizada na prática para fins diagnósticos objetivando-se determinar o tecido de origem da enzima, a qual pode sugerir os órgãos defectivos (ORIMO, 2016).

A função primária do TNSALP é catalisar a hidrólise das fosfomonoesterases, com a

liberação de fosfato inorgânico; seus substratos extracelulares incluem pirofosfato inorgânico e piridoxal-5-fosfato (Cundy et al., 2015). Para expressar a atividade enzimática, o TNSALP necessita de dois íons zinco, um íon magnésio, e um íon cálcio como cofatores. O sítio ativo enzimático constitui-se de um resíduo catalítico do aminoácido serina e de sítios ligantes de metal, sendo dois sítios ligantes de zinco e um sítio ligante de magnésio (ORIMO, 2016). Estudando-se o papel da TNSALP, verifica-se que ela é essencial para a mineralização tecidual, a qual ocorre em dois processos distintos (ORIMO, 2016).

Em um primeiro momento, condrócitos hipertrofiados, osteoblastos e odontoblastos brotam como vesículas matriciais quando o processo de mineralização se inicia. Vesículas da matriz são vesículas investidas na membrana citoplasmática as quais apresentam de 50 a 200 nanômetros em diâmetro e são ricas em anexinas A2, A5 e A6, e em Ca-ATPase, TNSALP, fosfodiesterases nucleotídeo pirofosfatases e PHOSPHO1, sendo esta uma fosfatase citosólica abundante nas vesículas matriciais, especificamente em sítios de mineralização no osso e na cartilagem (ORIMO, 2016).

A primeira etapa no processo de mineralização ocorre dentro das vesículas matriciais, dentre as quais os cristais de hidroxiapatita são formados (ORIMO, 2016). O fosfato advém dos fosfolípidos de membrana, os quais são hidrolisados pela fosfolipase C para a produção de fosfocolina e fosfoetanolamina (ORIMO, 2016). Estes compostos fosfatados são hidrolisados pela PHOSPHO1 resultando em fosfato inorgânico (ORIMO, 2016). Outra fonte de fosfato inorgânico nas vesículas matriciais é o fosfato inorgânico que é transportado a partir do cotransportador Na/Pi Pit 1 que também é abundante nas membranas vesiculares da matriz (ORIMO, 2016). O cálcio é incorporado dentro das vesículas matriciais através dos canais de anexina de cálcio que consistem de anexinas A2, A5 e A6 (ORIMO, 2016).

Na segunda etapa, os cristais de hidroxiapatita em desenvolvimento posteriormente penetram nas membranas das vesículas matriciais, são alongadas no espaço extracelular, e eventualmente se depositam nos espaços entre as fibrilas de colágeno para completar a mineralização da matriz extracelular (ORIMO, 2016). A proporção da concentração de fosfato inorgânico para pirofosfato inorgânico na matriz extracelular é crucial nesta segunda etapa da mineralização, visto que o pirofosfato inorgânico é um potente inibidor da formação de hidroxiapatita (ORIMO, 2016). Sobre o pirofosfato inorgânico, ainda, sabe-se que dois

mecanismos estão implicados em sua formação. Um deles é a formação na matriz extracelular a partir do ATP da NPP1, uma enzima da membrana da vesícula matricial (ORIMO, 2016). A outra fonte de pirofosfato inorgânico é através do transportador de pirofosfato inorgânico ANKH a partir do citoplasma, o qual a molécula em questão é rotineiramente formada pelo metabolismo celular (ORIMO, 2016). O ANKH encontra-se disperso pela membrana citoplasmática dos condrócitos hipertrofiados e dos osteoblastos (ORIMO, 2016). O TNSALP das membranas das matrizes vesiculares promove a hidrólise do pirofosfato inorgânico resultando em fosfato inorgânico, por sua vez reduzindo os níveis do inibidor pirofosfato inorgânico e promovendo a formação de hidroxapatita (ORIMO, 2016).

Outro papel fisiológico do TNSALP está associado com a síntese de neurotransmissores no sistema nervoso central (ORIMO, 2016). Um dos substratos fisiológicos do TNSALP, o piridoxal-5-fosfato, um derivado da vitamina B6, mostra-se necessário para a biossíntese de GABA, um cofator da enzima ácido glutâmico descarboxilase nas células neuronais (ORIMO, 2016). O GABA é conhecido por agir como um neurotransmissor repressivo ou inibitório (ORIMO, 2016). Para a entrada do piridoxal-5-fosfato nas células, o meio de fosfato deve ser liberado primeiro para posteriormente o piridoxal ser incorporado dentro das células, seguido pela refosforilação dentro do meio celular (ORIMO, 2016). Foi confirmado em fibroblastos a partir de pacientes saudáveis e pacientes com hipofosfatasia que a TNSALP hidrolisa o piridoxal-5-fosfato para liberar fosfato para fora da membrana celular (ORIMO, 2016).

2.04 - ETIOPATOGENIA:

A hipofosfatasia é um erro inato do metabolismo o qual é caracterizado por baixos níveis de fosfatase alcalina sérica, decorrentes de mutações, geralmente de perda de função, no gene *ALPL* (WHYTE, 2012). Mutações missense, algumas com efeitos de dominância negativa, são responsáveis por aproximadamente 75% destas mutações, enquanto que pequenas inserções ou deleções contribuem em torno de 15% (aproximadamente 50% em mutações in-frame) (Guañabens et al., 2014). Além disso, ainda que algumas deleções, inserções e mutações de splicing tenham sido reportadas, nenhuma grande mutação de inserção ou deleção do gene *ALPL* já foi relatada (ORIMO, 2016). Embora exista um continuum em se tratando da gravidade da doença, formas clínicas podem ser arbitrariamente divididas com base na idade de início e na presença ou na ausência de sintomas ósseos, em

sete formas: perinatal, pré-natal benigna, infantil, juvenil leve, juvenil grave, adulta e odontohipofosfatase (Mornet, 2017). Até o presente momento, ao todo 389 mutações no gene ALPL já foram catalogadas (Mornet, 2019).

Sendo de etiologia genética, a hipofosfatase pode ser herdada de forma autossômica dominante ou autossômica recessiva com desvios da herança mendeliana clássica induzindo expressividade variada, incluindo a expressividade variável intrafamiliar e a penetrância incompleta (Mornet, 2017). Análises de biologia molecular dos pacientes com hipofosfatase permitiram a posterior elucidação das bases genéticas da doença (Mornet, 2017). As formas perinatal grave e a maioria das formas infantis graves são herdadas de modo autossômico recessivo, promovendo a supressão quase que completa da TNSALP, e resultam de mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas (SCOTT, 2016). Nas formas leves (i.e. pré-natal benigna, juvenil, adulta e odontohipofosfatase) podem ser identificadas heranças autossômicas recessivas e autossômicas dominantes. Mais de metade dos casos de hipofosfatase moderada se apresentam com mutações heterozigotas do gene ALPL (Mornet, 2017).

Com relação às heranças dominantes, frequentemente, os sinais clínicos observados em pacientes com hipofosfatase os quais carregam mutações heterozigotas no gene ALPL não são observados no pai ou mãe o qual carrega a mesma mutação de perda de função, o que por sua vez indica penetrância incompleta. Um estudo coorte de 38 pares de pais carreadores com seus filhos afetados estimou que a penetrância média foi de 32% neste tipo de herança, reduzindo *a priori* o risco de recorrência de um casal com uma criança afetada para 16% (Mornet, 2017).

Com relação às heranças autossômicas recessivas, a penetrância se mostra completa, e testes genéticos evidenciam dois alelos mutantes, cada um herdado de um parente de primeiro grau. Em um número pequeno de casos, aproximadamente cinco por cento, uma mutação pode não ser detectada apesar do sequenciamento completo do gene ALPL. Desta forma, mostra-se difícil a confirmação do padrão de herança recessivo, excetuando-se o caso de um fenótipo grave (Mornet, 2017).

O efeito de dominância negativa dos alelos graves é responsável por quase todos os casos de autossomia dominante (ORIMO, 2016). Formas graves são formadas

majoritariamente por heterozigotos compostos de alelos graves, e atividade residual é importante para decidir as formas clínicas (ORIMO, 2016). Infrequentemente, entretanto, irmãos com fenótipos diferentes já foram reportados na literatura, e este fenômeno pode aumentar a suspeição de fatores epigenéticos estando envolvidos na expressão dos fenótipos (ORIMO, 2016). Além disso, fatores adicionais podem afetar consideravelmente a expressividade da hipofosfatasia (WHYTE, 2016b). A geração de pirofosfato inorgânico extracelular é complexa e envolve uma variedade de genes além do TNSALP que precisam ser estudados. Hipoteticamente, os níveis de cálcio e fosfato dietéticos poderiam afetar os níveis circulantes de PTH e por isso condicionarem condrocitos e osteoblastos a biossintetizarem o TNSALP (WHYTE, 2016b). De forma similar, pirofosfato inorgânico é um inibidor competitivo do TNSALP, e níveis dietéticos poderiam influenciar sua concentração extracelular. A investigação de hipofosfatasia pré-natal benigna sugeriu que forças mecânicas (e.g. empacotamento fetal), assim como o ambiente bioquímico de um carreador ou mãe afetada, poderiam lesar o feto afetado (WHYTE, 2016b). Possivelmente, a diminuição fisiológica da atividade da fosfatase alcalina após a puberdade ou senescência das células ósseas com o envelhecimento é responsável pela reemergência da osteomalácia em carreadores ou pacientes pediátricos prévios (WHYTE, 2016b).

Sobre o fenótipo, ainda, sabe-se que a presença de comorbidades (e.g. doença renal crônica) e aspectos ambientais (e.g. utilização de bifosfonados) também influenciam no fenótipo da doença (CUNDY, 2015). Em um relato de caso de um paciente com hipofosfatasia forma adulta, percebeu-se que o fenótipo da hipofosfatasia do paciente mudou dramaticamente com o início da insuficiência renal e com a prescrição de um bifosfonado. A melhor esperança para melhorar a doença óssea aparentava ser a retirada do alendronato e o transplante renal, e com a realização de ambos o paciente evoluiu com regressão de grande parte da sintomatologia, saindo da situação de incapacidade física o qual se encontrava. Portanto, apesar de se tratar de um caso raro, acaba por demonstrar como alterações farmacológicas e fisiológicas associadas implicando em uma alteração ambiental podem alterar dramaticamente o fenótipo de uma doença genética (CUNDY, 2015). Além disso, relatos prévios de doença por deposição de pirofosfato de cálcio em adultos também evidenciaram algumas discordâncias de gênero, com uma maior prevalência de complicações particulares em mulheres. Estes achados sugerem que além dos fatores genéticos e ambientais, o gênero também possa influenciar a expressão clínica da hipofosfatasia

(BERKSETH, 2013).

Com relação ao relacionamento genótipo-fenótipo, sabe-se há bastante tempo que existe uma correlação inversa entre os níveis séricos de fosfatase alcalina do paciente e a gravidade do fenótipo (Mornet, 2017). A maioria das mutações observadas nas formas graves não induz atividade enzimática residual e afeta regiões da proteína que são importantes de um ponto de vista funcional ou estrutural como o sítio ativo, o domínio crown enzimático (i.e. alfa-hélice N-terminal longa, uma alça flexível interfacial pertencente à enzima), o sítio ligante de cálcio ou a interface homodimérica. De forma oposta, mutações que permitem atividade residual significativa são frequentemente encontradas no genótipo de pacientes com formas moderadas e frequentemente em regiões menos críticas da proteína (Mornet, 2017). Um modelo genético foi proposto, o qual quatro alelos possíveis (i.e. normal, moderado, grave e dominante grave) combinam para produzir 10 genótipos possíveis e três fenótipos (i.e. normal, moderado e grave). Ainda assim, permanece difícil prever de forma confiável a gravidade de um fenótipo com base no genótipo, provavelmente devido a outros fatores genéticos e não genéticos e também porque os testes fornecem apenas uma reflexão imperfeita de uma situação a qual *in vivo* mostra-se mais complexa (Mornet, 2017).

2.05 - FISIOPATOLOGIA:

Tratando-se de uma doença cuja etiologia é genética, é natural entender que os principais mecanismos fisiopatológicos surgem a partir de inadequações das vias metabólicas diretamente ligadas à sequência de material genético em questão. Frequentemente, a proteína mutante é incapaz de se dimerizar. Além disso, pode não ser transportada para a membrana citoplasmática, a qual constitui seu destino normal, e permanece presa no citoplasma, onde acumula antes de ser degradada por proteossomas (Mornet, 2017). Nos heterozigotos, a proteína pode formar agregados que aprisionam a proteína mutante, resultando em um efeito dominante negativo, o qual explica o modo de transmissão dominante observado em alguns casos de hipofosfatasia moderada. Outras mutações aparentam impedir a dimerização, mas não o deslocamento para a membrana. Em heterozigotos, a membrana pode se tornar saturada com proteínas monoméricas não funcionais que competem com os dímeros funcionais produzidos pelo alelo mutante, resultando também em um efeito dominante negativo (Mornet, 2017).

Desta forma, havendo atividade baixa ou ausente da fosfatase alcalina, as reações químicas relacionadas à enzima ocorrem em velocidades incompatíveis com o metabolismo em questão, e com isto os substratos começam a acumular. Os principais substratos naturais que acumulam na hipofosfatase incluem o pirofosfato inorgânico, um potente inibidor da mineralização, e o piridoxal-5-fosfato, a forma principal e circulante de vitamina B6. Concentrações extracelulares altas de pirofosfato inorgânico bloqueiam a formação de cristais de hidroxiapatita, culminando em hipomineralização difusa e, por consequência, causando raquitismo e/ou osteomalácia, com a hipercalcemia e hiperfosfatemia podendo se desenvolver em pacientes gravemente afetados. Dessa forma, a insuficiência da mineralização do cemento em sua ligação com o ligamento periodontal explica o processo fisiopatológico básico dos principais acometimentos odontológicos. O acometimento dos ossos que compõem o esqueleto axial, como a caixa torácica, explicam a restrição da expansibilidade pulmonar e, por consequência, a insuficiência respiratória, principal causa de morte nos pacientes com hipofosfatase congênita ou infantil.

Já o metabolismo inadequado da vitamina B6 mostra que o TNSALP funciona como uma enzima localizada na superfície celular, explicando porque convulsões responsíves a piridoxina podem ocorrer quando a deficiência é profunda (WHYTE, 2012). Sobre as manifestações neurológicas, ainda, foi confirmado através de estudos em fibroblastos extraídos de pacientes saudáveis e de pacientes com hipofosfatase que a TNSALP promove a hidrólise do piridoxal-5-fosfato culminando na liberação de fosfato para fora da membrana celular (ORIMO, 2016). A falha neste papel do TNSALP implica em convulsões epiléticas em pacientes com hipofosfatase porque a redução do GABA nas células neuronais resulta em hiperatividade do sistema nervoso central (ORIMO, 2016). Entretanto, embora quase todos os pacientes com convulsões sejam responsíves a piridoxina, a etiologia das convulsões outras as quais a inadequação do metabolismo da vitamina B6 devem ser consideradas, como aumento da pressão intracraniana devido a craniossinostose, hipercalcemia, e hipóxia (ORIMO, 2016).

Embora esta fisiopatologia particularmente ainda não seja ainda bem compreendida, a hipofosfatase é capaz de causar fraqueza muscular, aparentando se tratar de uma miopatia estática. Fraqueza muscular, hiperfosfatemia e osteomalácia são reminiscentes de hipofosfatase que ocorre com doses tóxicas de bifosfonados de primeira geração como o

etidronato, sugerindo que o acúmulo de pirofosfato inorgânico secundário à hipofosfatase apresente um efeito miopático, podendo postergar a deambulação e outros “marcos fundamentais” da criança, a qual apresenta uma marcha claudicante característica (WHYTE, 2015). É possível que a melhora da função motora com a terapia de reposição enzimática criada no início desta década tenha refletido a hidrólise de pirofosfato inorgânico ou de algum substrato do TNSALP ainda não reconhecido (WHYTE, 2012). No grupo com a forma de hipofosfatase juvenil subtipo grave, achou-se que talvez essa fraqueza muscular sobrejacente que leva a um aumento da energia gasta ao deambular explicou a magreza e especialmente a baixa densidade mineral óssea dos quadris. Interessantemente, os pacientes com odontohipofosfatase eram, em média, levemente menores que a média para as crianças saudáveis, mesmo sem haver evidência radiográfica de doença esquelética. Se isto reflete um impacto mínimo sobre o esqueleto ou alguma outra patogênese não se sabe ao certo (WHYTE, 2015).

A fisiopatologia da doença articular na hipofosfatase provavelmente envolve inflamação crônica secundária ao depósito de pirofosfato de cálcio ou cristais de fosfato ao redor das articulações (cartilagem e fibrocartilagem) ou em tecidos suaves, com os substratos do TNSALP acumulando na ausência da hidrólise (ROTHENBUHLER, 2016). Os depósitos podem induzir sinovite aguda, conhecida como pseudogota, ou potencialmente doença articular crônica destrutiva por pirofosfato (ROTHENBUHLER, 2016). As manifestações articulares também são altamente heterogêneas: dor articular crônica com ou sem sinais locais de inflamação; monoartrite aguda ou síndrome dolorosa de múltiplas articulações (ROTHENBUHLER, 2016). Anti-inflamatórios não esteroidais são eficazes no tratamento da doença crônica e melhoram a performance física dos pacientes com hipofosfatase, sugerindo um mecanismo de inflamação (ROTHENBUHLER, 2016).

2.06 - NOSOLOGIA:

2.06.01 - CONCEITOS FUNDAMENTAIS:

As manifestações clínicas da hipofosfatase são extremamente variadas, apresentando-se como uma morte neonatal onde o conceito não apresentara qualquer mineralização óssea até a presença de pacientes adultos sem sintomas ósseos, os quais a única manifestação clínica

constitui os problemas odontológicos. Tal diferença na expressividade é explicada parcialmente pelos padrões de herança, dominantes ou recessivos (WHYTE, 2012). Tradicionalmente, a hipofosfatasia é classificada do ponto de vista clínico primeiramente por haver ou não manifestações odontológicas isoladas (i.e. sem doença esquelética ou outras complicações), e posteriormente de acordo com a idade do paciente quando não existem complicações adicionais manifestadas inicialmente (MILLÁN, 2015). Sendo assim, atualmente, a doença se divide em sete formas, sendo elas a **hipofosfatasia perinatal letal** (i.e. perinatal hypophosphatasia), **pré-natal benigna** (i.e. benign prenatal hypophosphatasia), **infantil** (i.e. infantile hypophosphatasia), **juvenil subformas leve e grave** (i.e. childhood hypophosphatasia), **hipofosfatasia adulta** (i.e. adult hypophosphatasia) e **odontohipofosfatasia** (i.e. odontohypophosphatasia). Na ausência de doença esquelética ou outras complicações, havendo apenas acometimento odontológico, o paciente é classificado como apresentando a odontohipofosfatasia. Entretanto, havendo doença esquelética ou outras manifestações extraodontológicas, o indivíduo será classificado em uma das seis formas restantes pelo tempo cronológico o qual as manifestações se iniciaram. É importante entender que esta divisão é arbitrária e frequentemente não se consegue definir o ponto exato de início das manifestações, visto que numerosos pacientes com a forma adulta quando indagados apresentam história de acometimento odontológico e/ou musculoesquelético na infância, havendo então confusão sobre qual forma da doença o paciente apresenta. Além disso, pode haver um gap temporal entre o aparecimento das manifestações odontológicas e das manifestações musculoesqueléticas, também implicando em uma situação a qual o paciente possuiria formas diferentes da doença em tempos diferentes de sua vida. Sendo assim, apesar da divisão tradicional, é fundamental entender que existe grande sobreposição da sintomatologia da doença, e de nenhuma forma os sintomas devem ser considerados como restritos a faixa etária estabelecida.

2.06.02 - ODONTOHIPOFOSFATASIA:

Considera-se como odontohipofosfatasia a situação a qual a única anormalidade clínica se trata de um conjunto de alterações odontológicas, com estudos radiológicos e anatomopatológicos não revelando quaisquer evidências de raquitismo ou osteomalácia (MILLÁN, 2015). Em pacientes pediátricos, a manifestação clínica mais consistente é a esfoliação prematura (i.e. < 5 anos) dos dentes decíduos (i.e. "de leite") atribuídos à

deficiência de cemento mineralizado cobrindo as raízes dentárias (GUAÑABENS, 2014). Esta perda precoce de dentes decíduos com suas raízes, considerada como patológica quando ocorre antes dos 5 anos de idade, embora ocorra frequentemente antes do terceiro ano de vida, é frequentemente diagnóstica e quase patognomônica de hipofosfatasia (ROTHENBUHLER, 2016). A esfoliação de um ou mais dentes decíduos com raízes intactas se trata de um processo indolor o qual reflete uma sensibilidade importante da dentição primária na deficiência do TNSALP (WHYTE, 2016a). A perda de dentes decíduos, mesmo se não estiverem preservados, evidenciam deficiência no cemento, o qual se for mineralizado de forma inadequada implica em um comprometimento da ancoragem das raízes dos dentes ao ligamento periodontal (WHYTE, 2016a). A presença de câmaras pulpares grandes sugere retardo da dentinogênese, e predentinas amplas, aumento da dentina interglobular, e calcificação inadequada do cemento aparentam ser análogas à osteoidose no osso (WHYTE, 2016a). O esmalte dentário também estará comprometido. Dentes permanentes são menos alterados (WHYTE, 2016a), embora na fase adulta esta forma possa se manifestar através de dentição ruim e/ou com perda precoce dos dentes permanentes (SIMON, 2018).

Em um estudo coorte realizado em 2006 cujo alvo era a população pediátrica com hipofosfatasia, constatou-se que 64 pacientes, mais de um terço do espaço amostral, e, portanto, implicando na maior prevalência, apresentava a forma de odondohipofosfatasia. Verificou-se que as médias dos números de dentes perdidos prematuramente antes dos cinco anos de idade foram de 4, 6, 7 e 9 para as formas odontohipofosfatasia, hipofosfatasia juvenil subtipo leve, hipofosfatasia juvenil subtipo grave e hipofosfatasia infantil, respectivamente (WHYTE, 2015). Foi verificado também que, analisando-se o espaço amostral completo (i.e. os quatro grupos juntos), apenas dois por cento dos pacientes não haviam perdido pelo menos um dente decíduo prematuramente (WHYTE, 2015). Desta forma, apesar de constituir uma das manifestações clínicas mais prevalentes da doença, a ausência de perda dentária não exclui o diagnóstico (ROTHENBUHLER, 2016).

Excetuando-se os acometimentos odontológicos e as possíveis complicações advindas, a saúde do paciente com odontohipofosfatasia geralmente é considerada boa com essas ponderações (WHYTE, 2016a).

2.06.03 - FORMA PERINATAL LETAL:

A hipofosfatasia perinatal ocorre no fim da gravidez e ao nascimento. A presença de caput membranaceum, fontanelas amplas, membros curtos, deformidades torácicas e esforço respiratório refletem a profunda hipomineralização esquelética, sendo a sobrevivência muito rara (WHYTE, 2015). Ela é detectável no período intrauterino utilizando-se ultrassonografia fetal, sendo o diagnóstico intrauterino realizado durante o segundo trimestre da gestação pelo achado de anomalias ósseas, polidramnia, hipomineralização esquelética difusa (particularmente crânio e coluna vertebral), redução do tamanho ósseo, nanismo e ossos deformados (MARINI, 2017). O conceito pode ser natimorto ou pode morrer brevemente após o nascimento (MILLÁN, 2015). Nascendo vivo, o diagnóstico é feito prevalentemente por radiografias esqueléticas e permite distinguir a hipofosfatasia de osteogênese imperfeita e formas raras de nanismo congênito (MARINI, 2017).

2.06.04 - FORMA PRÉ-NATAL BENIGNA:

É fundamental a distinção entre a hipofosfatasia perinatal e a hipofosfatasia pré-natal benigna. Esta é caracterizada por uma doença esquelética detectada pelo exame de ultrassonografia intrauterina ou ao nascimento por avaliação ultrassonográfica ou radiográfica, mas que constitui um quadro muito menos grave o qual frequentemente cursa com melhora espontânea, com os sintomas e sinais habitualmente se normalizando durante o terceiro trimestre da gestação ou imediatamente após o nascimento, a qual costuma evoluir posteriormente para odontohipofosfatasia à hipofosfatasia infantil (WHYTE, 2015) (MARINI, 2017).

2.06.05 - FORMA INFANTIL:

A hipofosfatasia infantil se apresenta antes dos seis meses de idade e depois do período perinatal. Bebês afetados podem ser completamente assintomáticos, ou aparentam estar saudáveis, mas logo após desenvolvem incapacidade de se alimentarem, ganho de peso inadequado, hipotonia, atraso do desenvolvimento, alargamento das fontanelas e raquitismo, sendo este sugerido pela presença de metáfises longas, dor óssea ou deformação em valgo ou varo das pernas (WHYTE, 2015) (ROTHENBUHLER, 2016). O bloqueio na entrada de

minerais para dentro do esqueleto pode levar a hipercalcemia e hipercalcúria, e ocasionalmente nefrocalcinose, nefrolitíase e comprometimento renal (WHYTE, 2015). Se a desmineralização esquelética for progressiva e rápida sendo capaz de causar deformidades torácicas, a morte por comprometimento pulmonar torna-se provável. Além disso, convulsões dependentes de vitamina B6 também são capazes de predizer um prognóstico fatal o qual frequentemente ocorre por complicações respiratórias (MILLÁN, 2015). Em se tratando do sistema nervoso central, ainda, a craniossinostose funcional pode acontecer, sendo necessárias cirurgias de craniotomia.

Para aqueles que sobrevivem ao período da infância, pode haver esfoliação prematura dos dentes decíduos (i.e. antes do quinto ano de vida) e fraqueza muscular (ROTHENBUHLER, 2016). Devido à dor e ao envolvimento muscular posterior, a criança pode se apresentar com retardo da aquisição motora, em particular a aquisição tardia da deambulação (ROTHENBUHLER, 2016). Dor óssea pode ser predominante em crianças que aprenderam a andar, mas se recusam a fazê-lo ou que apresentam crises de choro (ROTHENBUHLER, 2016). Também é possível a ocorrência de fraturas de repetição e escoliose precoce durante o primeiro ano de vida, embora se tratem de duas manifestações raras nesta faixa etária (ROTHENBUHLER, 2016). A hipoplasia pulmonar resultando em mineralização torácica defectiva frequentemente culmina em pectus excavatum o qual pode resultar em síndrome pulmonar restritiva persistente (ROTHENBUHLER, 2016). Manifestações gastrointestinais como dificuldade no ganho de peso, anorexia, náuseas e vômitos sugerindo refluxo já foram relatadas na literatura, mas sua fisiopatologia ainda não foi elucidada (ROTHENBUHLER, 2016).

2.06.06 - FORMAS JUVENIS LEVE E GRAVE:

A hipofosfatasia juvenil é diagnosticada quando a sintomatologia se inicia entre os 6 meses de idade até 18 anos de vida, e se caracteriza principalmente por raquitismo e invariavelmente por uma esfoliação prematura e indolor de um ou mais dentes decíduos (WHYTE, 2015). O raquitismo pode se manifestar apenas radiograficamente, ou clinicamente como baixa estatura, pernas arqueadas e geno valgo, rosário raquítico e alargamento ósseo perto das articulações devido ao alargamento das metáfises (MILLÁN, 2015). Craniossinostose pode se desenvolver até os 4 ou 5 anos de idade (ROTHENBUHLER,

2016). Ela pode cursar com deformação da calota craniana causando proptose, hipertensão intracraniana e injúria cerebral, com a calota craniana frequentemente apresentando um aspecto de "cobre batido". O diagnóstico é essencialmente clínico através de consultas de seguimento com o exame físico periódico das deformações cranianas e com a mensuração do perímetro cefálico. Quando de início tardio, pode induzir poucos sinais clínicos (ROTHENBUHLER, 2016). Sendo assim, ratifica-se a importância dos exames de imagem e o rastreio para surdez e edema papilar crônico (ROTHENBUHLER, 2016).

Quando a hipofosfatasia juvenil é grave, a fraqueza muscular, de fisiopatologia ainda desconhecida, mas muito similar à fraqueza muscular secundária a toxicidade por bifosfonados de primeira geração (i.e. etidronato), pode postergar a deambulação e outros marcos fundamentais da criança, a qual passa a apresentar uma marcha claudicante bastante característica (WHYTE, 2015). Crianças afetadas frequentemente manifestam algum grau de disfunção motora e fácil fadigabilidade. Em 2015, a hipofosfatasia juvenil foi dividida em duas subformas, leve e grave. Em casos ocasionais, a hipofosfatasia juvenil se apresenta disfarçada de osteomielite multifocal recorrente crônica, possivelmente devido a edema de medula óssea secundária à pseudogota (MILLÁN, 2015). A imagem radiológica simula osteomielite infecciosa assim como a cintilografia óssea e os achados de ressonância nuclear magnética, sendo o último exame a técnica de imagem preferível nesta situação (ROTHENBUHLER, 2016). Os pacientes pediátricos, ainda, podem se manifestar com dificuldade em subir ou descer escadas (ROTHENBUHLER, 2016). Em crianças mais velhas ou adolescentes, pode haver história de perda precoce de dentes decíduos, os quais não necessariamente atraíram atenção médica no momento do acontecimento, de raquitismo que foi resolvido espontaneamente, ou aquisição tardia da deambulação (ROTHENBUHLER, 2016).

2.06.07 - FORMA ADULTA:

A hipofosfatasia adulta é aquela a qual as manifestações clínicas se apresentam após os 18 anos de idade, e tipicamente ocorre em indivíduos de média idade. O quadro pode se manifestar de variadas formas, sendo a osteomalácia e as fraturas de estresse recorrentes do metatarso com cicatrizações inadequadas ou falhas bastante comuns, e as pseudofraturas são complicações esqueléticas típicas. Além disso, alguns destes pacientes sofrem de CPPD,

condrocalcinose, artropatia por pirofosfato inorgânico incluindo ataques de pseudogotas ou ocasionalmente com calcificação periarticular (MILLÁN, 2015).

Embora seja contraditória à definição, alguns pacientes referem história de perda de dentes decíduos ou de raquitismo na infância (WHYTE, 2016a). Sobre o acometimento odontológico durante a vida adulta, ainda, a perda da dentição secundária é aparentemente comum, assim como um aumento da ocorrência de cáries dentárias graves (WHYTE, 2016a) (MARINI, 2017).

A redução da massa óssea e a presença de fraturas por fragilidade representam sinais distintivos de hipofosfatase adulta, e, em pacientes acima de 50-55 anos, eles podem levar ao diagnóstico equivocado de osteoporose (MARINI, 2017). Com relação às manifestações ortopédicas, ainda, as fraturas femorais atípicas localizadas na região subtrocantérica ou na cabeça do fêmur são características da hipofosfatase forma adulta, representando um marcador importante para o diagnóstico (SIMON, 2018) (MARINI, 2017).

Fraturas por estresse no metatarso, na tibia, ou na fibula podem ocorrer após traumas mínimos, e a não-união de fraturas e retardo em seus processos de cicatrização são comuns (SIMON, 2018). Fraturas atípicas do fêmur (subtrocantéricas, fraturas na diáfise ou na cabeça do fêmur) representam uma pequena fração (10-30%) de todas as fraturas de quadril/fêmur; habitualmente, 75% delas estão associadas com grandes traumas, enquanto que apenas 25% consistem em fraturas de fragilidade por pequenos traumas ou espontaneamente (MARINI, 2017). Em particular, fraturas femorais atípicas por fragilidade são responsáveis por 3% de todas as fraturas de fêmur no idoso (MARINI, 2017). Fraturas femorais atípicas também podem ocorrer em outras doenças ósseas como hipofosfaternia ligada ao X, osteoporose, picnodisostose, e em uma porcentagem de pacientes com osteoporose tratados a longo prazo com bifosfonados ou desonumab (MARINI, 2017). Entretanto, se a ocorrência destas fraturas está associado com baixos níveis de fosfatase alcalina, torna-se uma suspeita forte de uma forma adulta da hipofosfatase (MARINI, 2017).

A forma adulta, ainda, tipicamente se apresenta com pseudofraturas femorais bilaterais (zonas de Looser) que são crônicas e prodromicamente dolorosas, ocorrendo habitualmente no córtex lateral da diáfise subtrocantérica; de modo oposto, formas mais comuns de osteomalácia e hipofosfaternia ligada ao X manifestam-se com pseudofraturas tipicamente

dentro do córtex medial do colo femoral (MARINI, 2017). Além disso, fraturas atípicas do fêmur secundárias à hipofosfatase, à análise radiográfica, evidenciam orientação transversa ou levemente oblíqua, de forma oposta com o aspecto espiral típico das fraturas de fêmur por fragilidade na osteoporose; e quando a fratura por hipofosfatase é completa habitualmente se evidencia a presença de picos mediais e ausência de continuidade (MARINI, 2017). Portanto, a localização radiológica da fratura dentro do fêmur e a avaliação radiológica da borda da fratura e sua orientação são parâmetros importantes para o diagnóstico da hipofosfatase (MARINI, 2017). Além disso, fraturas femorais atípicas por fragilidade são frequentemente associadas com pródromo de dor o qual se manifesta até semanas e meses antes da ocorrência do evento real de fratura (MARINI, 2017). As fraturas se originam como micropseudofraturas de stress que podem permanecer assintomáticas, e se não tratadas, por anos, avançam progressivamente até a sua ocorrência, geralmente por traumas pequenos ou espontaneamente (MARINI, 2017). A presença de dor prodrômica no quadril, região inguinal ou coxas, especialmente no caso de sintomas bilaterais, pode ser um indicativo da presença de micropseudofraturas por estresse e devem ser consideradas quando for feito o exame médico, seguidos por uma avaliação radiográfica bilateral de ambos os fêmures (MARINI, 2017). Se as radiografias simples não evidenciam microfraturas ou imagens são controversas, ressonância nuclear magnética ou cintilografia por radionuclídeos devem ser realizadas (MARINI, 2017). A ressonância nuclear magnética é capaz de detectar fraturas de estresse no córtex associadas com edema ósseo ou de medula óssea ou com hiperemia (MARINI, 2017).

A hipercalcúria pode se apresentar com ou sem concentrações séricas elevadas de cálcio, e a hipercalcemia pode resultar em calcificação dos tecidos suaves e nefrocalcinose (SIMON, 2018). Concentrações extracelulares altas de pirofosfato inorgânico podem precipitar a condrocalcinose, pseudogota e calcificação periarticular (SIMON, 2018). Sobre as alterações neurológicas, condições do sistema nervoso central como convulsões epiléticas, embora raras, são perigosas e são causadas por uma síntese insuficiente de neurotransmissores (SIMON, 2018). O edema de medula óssea é outro sinal e sintoma da hipofosfatase (SIMON, 2018). Devido a fraturas por insuficiência e por estresse, mas também devido a atividade inflamatória, o edema de medula óssea é um indicador precoce da hipofosfatase (SIMON, 2018). Sequências em T2 de ressonância nuclear magnética com supressão do tecido adiposo mostraram ser particularmente úteis para detecção de edema de medula óssea (SIMON, 2018).

Sobre as manifestações articulares em adultos afetados, o excesso de pirofosfato inorgânico ocasionalmente causa doença por deposição de dihidrato de pirofosfato de cálcio (i.e. condrocalcinose), artropatia por pirofosfato inorgânico (ou pseudogota quando o quadro é agudo) e paradoxalmente a deposição de cristais de hidroxiapatita em ligamentos ou ao redor de articulações, sendo esta última condição chamada de calcificação periarticular (GUAÑABENS, 2014). Publicou-se em 2014 uma série de casos de três irmãs de meia idade que apresentavam hipofosfatasia cuja única manifestação clínica se tratava de calcificação periarticular (GUAÑABENS, 2014). Cada uma delas se apresentou durante a vida adulta precoce com episódios recorrentes de dor principalmente ao redor dos ombros, cotovelos, punhos, quadris ou no tendão de Aquiles. Excetuando-se isto, elas estavam saudáveis, não havendo história de anormalidades odontológicas, fraturas ou pseudofraturas (GUAÑABENS, 2014). Depósitos calcificados foram identificados em áreas sintomáticas principalmente por avaliação ultrassonográfica, embora também tenham sido confirmadas radiograficamente. Sendo assim, verifica-se que a calcificação periarticular pode ser a única complicação de hipofosfatasia em adultos, e depósitos justa-articulares múltiplos de hidroxiapatita causando esta complicação podem ser um sinal útil da hipofosfatasia, especialmente quando a manifestação clínica em questão é familiar (GUAÑABENS, 2014). Na população sem hipofosfatasia, depósitos periarticulares de hidroxiapatita ao redor dos ombros e em outros locais são frequentemente assintomáticos. Entretanto, pode haver dor e distúrbio funcional, e quando isto ocorre o quadro é chamado de calcificação periarticular, cujos sítios principais incluem ombros, trocânter maior do fêmur, epicôndilo dos cotovelos, punhos (particularmente perto do osso pisiforme), joelhos e em outros locais. Outros distúrbios associados com calcificação periarticular incluem insuficiência renal, injeções locais intra-articulares de glicocorticoides com calcificação pelo trato da injeção, e esclerodermia, principalmente a síndrome CREST, com depósitos subcutâneos (GUAÑABENS, 2014).

Por fim, em uma série de 22 adultos com a forma adulta da doença e sem relações entre si, verificou-se que a maioria dos pacientes era sintomática na apresentação, sendo os principais sintomas as dores musculoesqueléticas ou a presença de fraturas incidentais (BERKSETH, 2013). Havia história de fratura em 54%, acometendo em ordem decrescente o quadril e o colo femoral, os pés, os punhos e a coluna vertebral, com nove pacientes apresentando múltiplas fraturas. Nesta série de casos, a condrocalcinose à radiografia e a artropatia por pirofosfato foram observados apenas em mulheres (BERKSETH, 2013). De

forma geral, os pacientes sintomáticos apresentavam maior número de fraturas e condrocalcinose, menores níveis médios de fosfatase alcalina e piridoxal-5-fosfato, e maiores níveis médios de fosfoetanolamina. Já os achados clínicos mais frequentes nos pacientes com fratura constituíam de sintomatologia à apresentação, história de raquitismo quando criança, anormalidades odontológicas, valores médios menores de fosfatase alcalina e piridoxal-5-fosfato e valores médios maiores de fosfoetanolamina na urina (BERKSETH, 2013). A presença de dor musculoesquelética foi queixa da maioria dos pacientes, sendo as dores localizadas nos pés ou tornozelos, dor nos joelhos, nas coxas ou no quadril, nas costas, além de também terem sido reportados derrame articular, parestesia e outras queixas musculoesqueléticas, porém difusas. Quatro pacientes se apresentaram para a avaliação de fraturas, incluindo pés, quadris e fêmur. Das fraturas de fêmur, quatro foram subtrocânticas, todas ocorreram em mulheres, sendo que nenhuma delas usou terapia formal para osteoporose (e.g. bifosfonados). Fraturas também foram documentadas nos punhos e vértebras, sendo que ambos os pacientes que tiveram fratura em vértebras eram homens. Arqueamentos dos membros foram reportados em dois pacientes, um com o arqueamento do fêmur e o outro com arqueamento da ulna, todos ocorrendo ainda durante a infância. Pacientes sintomáticos ao momento do diagnóstico apresentaram mais fraturas, condrocalcinose, pseudogota e as alterações laboratoriais médias ditas no parágrafo anterior. Tanto a condrocalcinose quanto a pseudogota limitavam-se apenas às mulheres nesta avaliação de casos (BERKSETH, 2013). Os dois terços restantes destes pacientes adultos apresentavam sintomas à apresentação, sendo os principais as fraturas e as dores musculoesqueléticas. Homens apresentavam uma associação maior com dores musculoesqueléticas, enquanto mulheres apresentavam um equilíbrio na distribuição não havendo tendência para as dores ou para as fraturas. Os estigmas clínicos principais das formas mais graves, como história de raquitismo infantil ou anormalidades odontológicas, foram incomuns. Entretanto, todos os três pacientes com anormalidades odontológicas tinham história de fraturas. Outros relatos na literatura sobre as fraturas de fêmur subtrocânticas também aparentam estar primariamente limitadas a mulheres. De forma oposta, fraturas em vértebras foram vistas apenas em homens. A deposição de pirofosfato de cálcio devido ao aumento endógeno de pirofosfato e subsequentemente acúmulo de pirofosfato de cálcio nas articulações também tem sido reportado como uma complicação de hipofosfatase, mas também é outro achado que foi verificado apenas em mulheres. Relatos prévios de doença por deposição de pirofosfato de

cálcio em adultos também evidenciaram uma maior prevalência em mulheres. Estes achados sugerem que além dos fatores genéticos e ambientais, o gênero também possa influenciar a expressão clínica da hipofosfatasia (BERKSETH, 2013).

2.07 - EXAMES COMPLEMENTARES:

2.07.01 - PARÂMETROS HIDROELETROLÍTICOS:

Quase todos os casos de raquitismo e osteomalácia cursam com hipocalcemia e/ou hipofosfatemia (Whyte et al., 2016a). A hipofosfatasia é uma exceção muito importante a qual a deficiência do TNSALP causa o acúmulo de três compostos fosfatados principais, sendo eles a fosfoetanolamina, o pirofosfato inorgânico, e o PLP (Whyte et al., 2016a). Em indivíduos saudáveis, osteoblastos e condrócitos hipertróficos expressam ricamente a isoforma óssea do TNSALP, incluindo suas vesículas matriciais que são projeções da membrana plasmática (Whyte et al., 2016a). Após a ruptura destas vesículas matriciais, o pirofosfato inorgânico elevado na hipofosfatasia adsorve o cristal de hidroxiapatita impedindo seu crescimento e a mineralização esquelética, ou ocasionalmente levando a um acúmulo extracelular excessivo de cálcio (Whyte et al., 2016a). Na hipofosfatasia grave, as concentrações de vitamina D estão inalteradas, e esta hipercalemia é capaz de suprimir os níveis de hormônio paratireoidiano, ajudando a explicar a hiperfosfatemia (Whyte et al., 2016a).

2.07.02 - FOSFATASE ALCALINA E SEUS SUBSTRATOS NATURAIS:

Como era de se esperar pelo próprio nome da doença, a dosagem da fosfatase alcalina constitui o principal exame complementar a ser solicitado, além de também ser o exame de escolha para o rastreamento da doença. Ainda assim, devem-se tomar alguns cuidados com a solicitação e a interpretação deste exame. Os valores de referência normais para a fosfatase alcalina mudam fisiologicamente com a idade e com o sexo. Dessa forma, valores de referência devem ser específicos para idade e para o gênero (Whyte et al., 2016a). Embora este problema esteja desaparecendo, alguns laboratórios fornecem apenas valores normativos para os adultos, e erroneamente alguns desses laboratórios não chegam a oferecerem limites

inferiores, impossibilitando a investigação laboratorial da hipofosfatasia a partir do principal marcador sérico da doença (Whyte et al., 2016a). Dois pontos devem ser enfatizados: 01 – a concentração de fosfatase alcalina é inversamente proporcional à gravidade da doença (quanto mais grave a doença, menor o nível da fosfatase alcalina); exceções incluem alguns pacientes que apresentam níveis moderadamente baixos de fosfatase alcalina que podem não ser detectados em um painel diagnóstico, visto que alguns clínicos tendem a focar em níveis altos, e não baixos (ROTHENBUHLER, 2016), somando-se ao fato que níveis de fosfatase alcalina apenas levemente reduzidos ou incluídos no limite inferior de normalidade também podem ser verificados em pacientes com a doença (Argente et al., 2017); 02 – em crianças com hipofosfatasia e em crianças normais, os níveis de fosfatase alcalina tendem a aumentar gradualmente durante a infância e conforme a puberdade se aproxima; entretanto, com a hipofosfatasia, os valores mantêm-se menores que aqueles das crianças de mesma idade e gênero (ROTHENBUHLER, 2016). É, portanto, crucial usar os valores de referência normais apropriados (ROTHENBUHLER, 2016). Sobre a interpretação do exame, devem-se levar em conta que os valores podem ser superiores ou inferiores aos limites da normalidade. Baixos níveis de fosfatase alcalina sérica podem refletir o uso de algumas drogas, como glicocorticóides, quimioterapia, tamoxifeno, e talvez alguns antirreabsortivos, podendo ser vistos também na síndrome de milk-alkali, na intoxicação por vitamina D, e também em alguns neonatos com osteogênese imperfeita grave e displasia cleidocraniana (Whyte et al., 2016a). Outras razões para baixos níveis séricos de fosfatase alcalina incluem gravidez, deficiência de zinco, cirurgia, hipotireoidismo, anorexia nervosa, anemia grave (perniciosa ou outras formas graves), doença celíaca, desnutrição, hipomagnesemia, hipoparatiroidismo, doença de Wilson, síndrome de Cushing e mieloma múltiplo, devendo estes também serem descartados durante a avaliação (SIMON, 2018) (MARINI, 2017). Condições que aumentam a fosfatase alcalina sérica incluem gestação no terceiro trimestre, doença hepatobiliar, e fraturas grandes, e poderiam teoricamente obscurecer um diagnóstico bioquímico da hipofosfatasia. Em tais situações, a quantificação das isoenzimas da fosfatase alcalina e das isoformas do TNSALP podem ser úteis, embora valores normativos não sejam precisamente definidos para todas as idades (Whyte et al., 2016a). A acumulação endógena dos substratos do TNSALP é mais bem documentada através de ensaios séricos para o PLP, ordenados a partir de laboratórios comerciais como “vitamina B6”, sendo até mesmo a odontohipofosfatasia caracterizada com este achado (Whyte et al., 2016a). Estudos

laboratoriais adicionais que suportam o diagnóstico incluem níveis elevados de fosfoetanolamina sérica ou urinária (DUFFUS, 2018). Em alguns casos de hipofosfatasia juvenil leve ou adulta, tanto a fosfoetanolamina urinária quanto o pirofosfato inorgânico podem estar dentro da faixa de normalidade, mas o PLP é sempre um marcador indicativo, visto que a não ser que uma ingestão dietética excessiva de vitamina B6 ativa ocorra não se espera que o nível plasmático de PLP esteja elevado em condições patológicas se não a hipofosfatasia (MARINI, 2017).

2.07.03 - EXAMES DE IMAGEM:

O raquitismo é a interrupção do desenvolvimento e mineralização ordenados das placas de crescimento, enquanto que a osteomalácia é a mineralização anormal ou inadequada do osteoide nos ossos corticais e trabeculares. Antes da fusão da placa de crescimento, o raquitismo e osteomalácia coexistem (Chang et al., 2016). O raquitismo ocorre como resultado de uma hiperfosfatemia (Chang et al., 2016). Qualquer problema na via metabólica de mineralização óssea, incluindo quantidades insuficientes de cálcio ou fosfato, pH normal, ou a presença de inibidores da mineralização, podem resultar em osteomalácia (Chang et al., 2016). Causas de raquitismo e osteomalácia incluem 01- deficiência de vitamina D por mal nutrição ou baixa exposição ao sol; 02 - mal absorção secundária a insuficiência pancreática, síndrome do intestino curto ou transito intestinal rápido; 03 – metabolismo anormal da vitamina D por doença hepática, doença renal crônica, síndrome nefrótica, raquitismo vitamina D-dependente tipo I, degradação acelerada secundária a fármacos ou metabólitos; 04 – causas gerais como deficiência de cálcio na dieta, raquitismo fosfatêmico ligado do X ou osteomalácia induzida por tumores (Chang et al., 2016).

Manifestações raquíticas são mais proeminentes nos sítios de maior crescimento, incluindo os joelhos, a tíbia distal, o úmero proximal, o rádio e a ulna distal, e as extremidades anteriores das costelas médias (Chang et al., 2016). Esses achados são observados no local das metáfises da placa de crescimento devido ao osteoide hipomineralizado, sendo ele concentrado na extensão do sítio da metáfise desta mesma placa (Chang et al., 2016). Falha na mineralização leva ao crescimento desorganizado dos condrócitos, e a hipofosfatemia leva a maior apoptose disfuncional dos condrócitos hipertrofiados, os quais resultam em colunas excessivamente longas de células de cartilagem

e nos achados radiográficos de alargamento da placa de crescimento, além da perda do contorno preciso da borda da metáfise (também conhecido como *fraying of the metaphyses* ou esgarçamento ósseo ou "osso desfiado") e alteração da borda da metáfise a qual passa de uma superfície convexa ou plana para uma superfície mais côncava (também conhecida como metáfise em "forma de taça" ou *cupping of the metaphyses*).

A diminuição da massa óssea é frequentemente observada na osteomalácia, entretanto, não é uma característica essencial no diagnóstico, visto que a incapacidade em mineralizar osteóide recém-sintetizado não significa necessariamente que existe uma reduzida massa óssea do esqueleto (Chang et al., 2016). A presença de grandes quantidades de osteóide não mineralizado pode algumas vezes ser observada como uma doença pouco definida do osso trabecular, visto que o osteóide na superfície da trabécula serve como intermediário em densidade entre o osso e a medula, ocasionalmente dando a impressão de uma radiografia de baixa qualidade (Chang et al., 2016). Zonas de Looser constituem outra característica distintiva da osteomalácia, ocorrendo mais tardiamente no curso da doença (Chang et al., 2016). Estas zonas de Looser são resultado da deposição de osteóide não mineralizado nos sítios de estresse ou pela extensão dos vasos de nutrição. Podem ocorrer com ou sem trauma mínimo, são frequentemente bilaterais e simétricas, e aparecem como bandas de lucência transversal orientadas nos ângulos retos do córtex que acometem apenas uma porção do osso em seu diâmetro (Chang et al., 2016). Embora conhecidas como pseudofraturas, essas zonas de Looser são tipos de fraturas insuficientes, com localizações e aparências modificadas pelos mecanismos de reparo anormal, além de serem tipicamente dolorosas (Chang et al., 2016). Algumas localizações comuns destas zonas são similares às aquelas das fraturas de estresse, como a margem interna do colo do fêmur ou do ramo púbico (Chang et al., 2016). Entretanto, zonas de Looser também ocorrem em ossos que não suportam muito peso, os quais são localizações atípicas para fraturas de estresse, como aspecto lateral da cabeça do fêmur no nível do trocânter menor, a asa do íliaco e a escápula lateral (Chang et al., 2016).

Os achados esqueléticos da hipofosfatasia se assemelham a aqueles do raquitismo e osteomalácia (Chang et al., 2016). O espectro clínico da doença varia grandemente, e pode ser grosseiramente categorizada em quatro fenótipos clínicos de gravidade decrescente: perinatal, infantil, juvenil e adulto (Chang et al., 2016). Na forma perinatal, a mineralização pode ser muito pobre, com segmentos inteiros da coluna vertebral ausentes à radiografia. Na forma

infantil e na forma juvenil, pode haver craniossinostose, e na forma juvenil línguas de lucência se estendem a partir da placa de crescimento até a metáfise (Chang et al., 2016).

Sendo a avaliação objetiva uma ferramenta central na pesquisa científica, métodos de avaliação objetivos, que reflitam a realidade, que sejam acessíveis e replicáveis mostram-se de grande valia e são fundamentais na prática médica. Em 2000, uma escala de gravidade para o raquitismo (i.e. RSS) foi desenvolvida para avaliar os achados radiográficos dos punhos e joelhos dos pacientes com raquitismo nutricional. Como o ato de avaliar achados radiográficos é também importante para os pacientes com manifestações esqueléticas da hipofosfatasia, uma escala que abranja as características da doença aparentava ser necessária para melhor avaliar as respostas terapêuticas (MCALISTER, 2018). Dessa forma, foi criado o escore RGI-C como uma ferramenta que pudesse com o passar do tempo avaliar as alterações radiográficas-chaves nos pacientes pediátricos com hipofosfatasia. Para desenvolver o escore foi selecionado um radiologista com expertise em alterações radiológicas na doença em questão o qual identificou as principais alterações radiográficas nos pacientes pediátricos com hipofosfatasia, dividindo-os em dois grupos, os pacientes de até cinco anos de idade e os pacientes com mais de cinco anos de idade (MCALISTER, 2018).

No grupo populacional de até cinco anos de idade, os achados radiográficos avaliados pelo escore incluíam a presença de esclerose focal irregular das metadiáfises, alargamento aparente das fises, irregularidade da zona provisional de calcificação, radiolucências das metáfises (e.g. "línguas" ou áreas arredondadas), esgarçamento das metáfises, metáfises em taça, ossos gráceis e finos, ausência aparente de um ou de todos os ossos, costelas delgadas, deformidades torácicas e evidência de fraturas recentes (MCALISTER, 2018).

No grupo populacional de mais de cinco anos de idade, os achados radiográficos avaliados pelo escore incluíam a presença de esclerose das metadiáfises, alargamento aparente das fises, irregularidade da zona provisional de calcificação, calcificações "em pipoca" das metadiáfises (lucências arredondadas e esclerose irregular), bandas de lucência transversas das subfises, osteopenia dos ossos tubulares pequenos (avaliados para as mãos e punhos), osteopenia (avaliada para os joelhos), radiolucências das metáfises (e.g. "línguas" ou áreas arredondadas, avaliadas para as mãos e punhos), perda do contorno preciso da borda da metáfise (avaliada para as mãos e punhos), defeitos nas extremidades das fises e

desmineralização das metáfises distais (avaliadas para as mãos e punhos) (MCALISTER, 2018).

Com relação à metodologia, ainda, um total de 363 radiografias foram obtidas a partir de pacientes com hipofosfatasia o qual possuíam até 12 anos de idade. As radiografias simples do tórax e das mãos, punhos e joelhos de todos os pacientes seriam avaliadas no período antes do início do tratamento com a asfostase alfa e periodicamente após a intervenção medicamentosa, com seis radiologistas sendo recrutados para classificarem de forma independente as radiografias coletadas (MCALISTER, 2018). Os avaliadores não continham quaisquer informações sobre possíveis dados identificadores dos pacientes, estado da intervenção terapêutica e tempo de duração entre as radiografias. A escala desenvolvida (i.e. RGI-C) tem ao todo sete pontos, sendo as pontuações -1, -2 e -3 classificadas como piora leve, moderada e grave, respectivamente; as pontuações +1, +2 e +3 classificadas como melhora mínima, substancial, e completa ou quase completa, respectivamente, e o ponto 0 como sem alteração. Posteriormente, a avaliação final de cada radiologista foi comparada tanto com as outras avaliações realizadas pelo mesmo radiologista quanto por avaliações feitas pelos outros profissionais, e coeficientes foram criados para calcular o grau de concordância entre as avaliações (MCALISTER, 2018).

As concordâncias entre um mesmo avaliador e entre avaliadores diferentes foram consideradas boas a moderadas, e cinco testes foram escolhidos para validação da escala RGI-C (i.e. RSS, PODCI, CHAQ, 6MWT e z-escores para altura), com todas as cinco avaliações mostrando correlação significativa com o escore RGI-C e, portanto, mostrando também validade concomitante (MCALISTER, 2018). Mesmo que esta validação tenha ocorrido a posteriori, o escore RGI-C mostrou-se como uma ótima ferramenta na avaliação da eficácia dos primeiros estudos da asfostase alfa. Ainda assim, deve-se enfatizar que a escala em questão tem uso limitado na hipofosfatasia, visto que avalia apenas pacientes pediátricos, mas não indivíduos adultos. Além disso, os radiologistas participantes do estudo eram todos especialistas em doenças esqueléticas pediátricas, logo, avaliações realizadas por radiologistas não especialistas podem diminuir a utilidade do escore (MCALISTER, 2018).

Por fim, mensurações com DEXA não suportam o diagnóstico da hipofosfatasia e não são úteis para a predição do risco de fraturas nos pacientes com esta doença (SIMON, 2018).

2.07.04 - ANÁLISE DAS MUTAÇÕES:

Análises das mutações do TNSALP estão aumentando em disponibilidade, podendo ser úteis em alguns casos, embora um resultado positivo, mesmo quando acompanhado de achados bioquímicos característicos, não estabeleça o diagnóstico de hipofosfatasia isoladamente, visto que a doença HPP deve necessariamente estar presente (Whyte et al., 2016a). Embora não seja indispensável ao diagnóstico da HPP, a análise de mutações do TNSALP é essencial para entender os padrões de herança e risco de recorrência em gestações futuras (DUFFUS, 2018).

2.08 - ANATOMOPATOLOGIA:

A presença de espécimes ósseos não calcificados, adquiridos após dois ciclos de tetraciclina administradas de forma oral ao paciente, mostram mineralização prejudicada, exceto na forma de odontohipofosfatasia (WHYTE, 2016b). Excesso de osteóides, algumas vezes em uma distribuição irregular, e fluorescência à tetraciclina difusa ou ausente, caracterizam as superfícies ósseas. Características de hiperparatireoidismo, como fibrose peritrabecular, típica da maioria dos raquitismos ou das osteomalácias, são ausentes na hipofosfatasia (WHYTE, 2016b). Diminuição da atividade da fosfatase alcalina esquelética avaliada histoquimicamente se correlaciona com o grau de acúmulo de osteóides e reflete a nosologia clínica. As fontes celulares de TNSALP óssea, os condrócitos e os osteoblastos, são tipicamente presentes, mas o número de osteoblastos e a morfologia variam, assim como a quantidade de osteóide. Alguns adultos afetados mostram quantidades muito reduzidas de osteoblastos (WHYTE, 2016b). Alterações raquíticas podem incluir uma ruptura do arranjo colunar das fises dos condrócitos; alargamento da zona de calcificação provisional, e falha da esponjosa primária em calcificar. A cartilagem não mineralizada pode se projetar em metáfises a partir das fises e estar encapsulada no osso não mineralizado (WHYTE, 2016b). A microscopia eletrônica do esqueleto das formas de hipofosfatasia perinatal e infantil revelam colágeno distribuído de forma normal, grânulos de proteoglicanos e vesículas de matriz. As vesículas matriciais faltam em atividade da fosfatase alcalina, mas contêm cristais de hidroxiapatita (WHYTE, 2016b). De forma oposta, os cristais de hidroxiapatita são vistos ao redor apenas como isolados ou pequenos grupos de cristais. Assim, a primeira fase de mineralização esquelética intravesicular é intacta, mas a segunda fase de mineralização

extravascular, que constitui de crescimento de cristais de hidroxiapatita, é comprometida na hipofosfatasia (WHYTE, 2016b).

Os dentes decíduos de pacientes com hipofosfatasia, mesmo se caídos espontaneamente ou extraídos, são úteis para serem examinados (WHYTE, 2016b). Apesar da presença de células que parecem cementoblastos, o cimento é afibrilar e variavelmente deficiente de dente a dente (WHYTE, 2016b). Os túbulos de dentina podem estar reduzidos e alargados. A presença de câmaras pulpares grandes sugere retardo da dentinogênese, e predentinhas amplas, aumento da dentina interglobular, e calcificação inadequada do cimento aparentam ser análogas à osteoidose no osso. O esmalte dentário também estará comprometido (WHYTE, 2016a).

2.09 - DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS:

O diagnóstico da hipofosfatasia pode ser feito com história médica, exame físico, estudos laboratoriais, e achados radiográficos consistentes (DUFFUS, 2018), realizando-se desta forma há setenta anos (WHYTE, 2016b). Ainda assim, deve-se tomar cuidado com doenças cujas manifestações clínicas ou laboratoriais podem se sobrepor à hipofosfatasia, culminando em confusão e erros diagnósticos. Pacientes com hipofosfatasia podem "sugerir a doença" durante a avaliação para osteoporose e fraturas (SIMON, 2018). Sintomas como artralgia, mialgia e dor óssea são comuns e similares aquelas das outras doenças ósseas e reumatológicas como raquitismo, osteogênese imperfeita, doença de Paget, osteossarcoma, artrite reumatoide e fibromialgia (SIMON, 2018). Consequentemente, os pacientes com hipofosfatasia são frequentemente diagnosticados erroneamente por muitos anos (SIMON, 2018). Outro fator importante para reduzir o número de erros diagnósticos é realizar um exame físico completo dos pacientes para que se seja capaz de identificar aqueles com formas leves e com sintomas de início tardio (SIMON, 2018). Como dito anteriormente, a perda prematura de um ou mais dentes decíduos ou de dentes permanentes podem ocorrer, e se tratam de uma dica confiável para o diagnóstico da HPP (SIMON, 2018). Mutações *de novo* do TNSALP são raras, então, exames físicos regulares e check-up são necessários para que se diagnostique a doença em outros membros familiares que possam estar afetados com sinais e sintomas de início tardio (SIMON, 2018). Deve-se lembrar, ainda, que comorbidades como insuficiência renal podem afetar o fenótipo da HPP (SIMON, 2018).

Nas formas familiares, em pais ou em outros parentes, pode haver história de fraturas repetidas, perda precoce de dentes em adultos, doença articular ou óssea crônica, fraqueza muscular, osteoporose precoce, condrocalcinose, pseudofraturas, pseudoartrose ou consolidação tardia de fraturas (ROTHENBUHLER, 2016). A hipofosfatase é uma condição muito rara, e é otimista esperar que médicos da atenção primária considerem a hipofosfatase no diagnóstico diferencial (DUFFUS, 2018). Entretanto, é importante notar que um bebê com achados radiográficos similares a raquitismo associado com níveis baixos de fosfatase alcalina constitui uma pista diagnóstica para ampliar o diagnóstico diferencial, e o uso de valores normativos específicos para a idade e para o sexo são importantes para a interpretação dos níveis de fosfatase alcalina, visto que a faixa de normalidade para esta enzima é maior em crianças mais jovens (DUFFUS, 2018). Em adultos, baixa mineralização óssea pode resultar em um diagnóstico errôneo de osteoporose e tratamento com bifosfonados, o qual é terminantemente proscrito para a hipofosfatase (ROTHENBUHLER, 2016).

Com relação aos diagnósticos diferenciais, estes podem ser separados por forma de hipofosfatase manifestada. Diagnósticos diferenciais para a hipofosfatase perinatal incluem formas graves de osteogênese imperfeita (i.e. tipo 2), nanismo congênito, displasia campomélica, condrodisplasias com alterações da mineralização óssea, síndrome de Caffey, hipocondrogênese e hiperparatireoidismo grave (ARGENTE, 2017) (LINGLART, 2016).

Diagnósticos diferenciais para as formas infantil e juvenil incluem alterações congênitas do metabolismo energético, acidúria orgânica, raquitismos primários e secundários, osteogênese imperfeita, acondrodisplasia, periodontite, displasia cleidocranial, síndrome de Cole-Carpenter, osteoporose idiopática juvenil, osteodistrofia renal, osteomielite crônica recorrente não bacteriana, osteossarcoma, hipercalcemia idiopática ou outras causas de nefrocalcinose, leucemia, negligência ou traumatismo não acidental (ARGENTE, 2017) (LINGLART, 2016).

Diagnósticos diferenciais para a forma adulta incluem condrocalcinose, osteoartrite, pseudogota, osteopenia, osteoporose, doença de Forestier, doenças periodontais e displasia dentinária tipo I (ARGENTE, 2017) (LINGLART, 2016).

2.10 - TRATAMENTOS ATUAIS, PRÉVIOS E FUTUROS:

2.10.01 - TRATAMENTOS PRÉVIOS:

O primeiro tratamento para a hipofosfatasia a ser tentado foi um extrato de tireoide criado por J. C. Rathbun, no primeiro caso registrado da doença, visto que se conhecia na época que a fosfatase alcalina se encontrava diminuída no hipotireoidismo, e este tratamento não implicou em qualquer mudança tanto clínica quanto laboratorial no paciente (RATHBUN, 1948). Rathbun, ainda, conhecia um caso (Dorothy and Keeton) de osteogênese imperfeita a qual melhorou clínica e laboratorialmente com a aplicação de propionato de testosterona, tendo sido tentado de forma empírica, não havendo, novamente, qualquer melhora (RATHBUN, 1948). Seis anos após, a vitamina D seria utilizada também como tratamento empírico (Schlesinger, 1954). Décadas após, havendo um maior entendimento da doença, foram tentadas infusões intravenosas de plasmas enriquecidos com fosfatase alcalina advinda de pacientes com doença de Paget do osso (em 1982 e 1984) ou de fosfatases alcalinas purificadas a partir de placentas humanas (em 1992) objetivando-se diminuir a concentração extracelular de pirofosfato inorgânico e com isso melhorar a mineralização esquelética, com ambas as abordagens falhando, sugerindo que a mineralização óssea requeria a presença de TNSALP dentro dos osteoblastos, condrócitos e das vesículas matriciais (WHYTE, 2012). Para casos de hipofosfatasia potencialmente fatal, em 2003 e 2007 foram realizadas tentativas de se utilizar transplante de células derivadas do mesênquima saudável para formar osteoblastos repletos de TNSALP, apresentando algum benefício em duas meninas com a doença, embora não houvesse cura (WHYTE, 2012). Também em relatos de caso, dessa vez com a teriparitida, o qual estimula a biossíntese de TNSALP em osteoblastos, o tratamento aparentou ser benéfico em alguns adultos com hipofosfatasia, mas novamente não houve cura do quadro (WHYTE, 2012).

2.10.02 - TRATAMENTOS ATUAIS – FUNDAMENTOS E SUPORTE:

Grande parte do tratamento da hipofosfatasia é puramente de suporte, sendo esta na verdade a principal forma de tratamento até o início da presente década. Terapias convencionais para raquitismo ou osteomalácia como suplementos minerais e vitamina D

devem ser evitados a não ser que deficiências sejam identificadas, visto que excessos poderiam provocar ou exacerbar a hipercalemia ou hipercaleiúria (WHYTE, 2016a). Outro tratamento potencialmente prejudicial e que deve ser proscrito é a utilização de bifosfonados, visto que poderiam suprimir ainda mais a atividade da TNSALP e ser ineficaz na mineralização óssea (ROTHENBUHLER, 2016).

Sabe-se que as formas de hipofosfatase infantil e perinatal, por se tratarem das formas mais graves, requerem rapidez considerável e expertise no manejo, particularmente naqueles pacientes que necessitam de terapia intensiva, ocasionalmente com ventilação mecânica prolongada (WHYTE, 2016a). O encaminhamento imediato a um centro médico especializado é fundamental para doença potencialmente fatal (WHYTE, 2016a). O oposto também é verdadeiro e, de forma compreensível, a hipofosfatase juvenil forma leve e a odontohipofosfatase são manejados principalmente com relação à atenção aos problemas odontológicos, através de consultas periódicas com um especialista com ampla experiência na área, visto que a perda prematura de muitos dentes pode ocasionar em problemas significativos na fala e na nutrição (WHYTE, 2016a).

O tratamento de suporte, ainda, deve levar em conta um grupo de problemas muito diversos como dor crônica, acometimento muscular, ósseo e esquelético, fraturas, e problemas potenciais renais, psicológicos e odontológicos (ROTHENBUHLER, 2016). O objetivo principal é aliviar os sintomas e evitar complicações, e o paciente deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar em cooperação com um centro de referência (ROTHENBUHLER, 2016).

Em linhas gerais, o manejo abrangente consiste em certificar um suporte nutricional apropriado particularmente quando existe dificuldade de ganho de peso ou velocidade de crescimento insuficiente (ROTHENBUHLER, 2016). A terapia antirrefluxo é frequentemente necessária e suporte nutricional pode envolver nutrição enteral via tubo gástrico por vários meses ou anos (ROTHENBUHLER, 2016). A suplementação com vitamina D durante o crescimento pode ser crucial, e deve ser administrada almejando-se o limite inferior da faixa de referência para a 25-OH-vitamina D (i.e. em torno de 20 nanogramas por mililitro). O objetivo é prevenir qualquer hiperparatireoidismo secundário devido à deficiência de vitamina D ou excesso de absorção de cálcio e, por isso, hipercalemia e hipercaleiúria ocorrem por

excesso de concentração de vitamina D (ROTHENBUHLER, 2016). Portanto, o limite superior do alvo da 25-OH-vitamina D será dado pelas concentrações de hormônio paratireoidiano, as quais geralmente se aproximam de 40 nanogramas por mililitro (ROTHENBUHLER, 2016). Suplementações com cálcio e fosfato devem ser evitadas durante as fases de hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalcitúria, não dependendo da existência de nefrocalcinose ou nefrolitíase (ROTHENBUHLER, 2016). Na ausência de anormalidades laboratoriais ou renais, a suplementação deve seguir as recomendações ajustadas para a idade. A prática de exercício físico deve ser levada em conta, mas sempre relacionada com o risco de fraturas do paciente, sendo recomendada em associação com o acompanhamento de um fisioterapeuta, em particular para fortalecer os músculos do cinturão pélvico (ROTHENBUHLER, 2016). O papel do cirurgião ortopédico na hipofosfatemia é importante, visto que ocasionalmente a fratura apresenta cicatrização tardia e frequentemente necessitam de imobilização prolongada do membro lesionado ou até mesmo do uso de bengalas (ROTHENBUHLER, 2016). O papel do ortopedista, ainda, é crucial com relação a quando indicar a cirurgia ou fazer o seguimento em casos de deformidades nas pernas, os quais podem induzir sequelas reumatológicas, e também para o manejo dos pacientes que desenvolvem escoliose (ROTHENBUHLER, 2016).

Os anti-inflamatórios não esteroidais podem ser utilizados para o controle da dor, especialmente por edema ósseo e para o tratamento das calcificações extra-articulares (ARGENTE, 2017). Anti-inflamatórios não esteroidais devem ser usados de forma descontinuada como analgésicos, e se houver necessidade de administrações frequentes, a função renal deve ser monitorada periodicamente (ROTHENBUHLER, 2016). Em caso de hipercalcemia, deverá se restringir a ingestão de cálcio e se assegurar uma hidratação adequada (ARGENTE, 2017). Em casos graves, pode-se considerar o tratamento com glicocorticoides ou diuréticos, embora o emprego de diuréticos deva ser cuidadoso, visto que podem piorar a hipercalcitúria (ARGENTE, 2017).

No caso de suspeita pré-natal, aconselha-se a encaminhar a mãe a um hospital com unidade de neonatologia nível 3, visto que o suporte ventilatório, majoritariamente intubação orotraqueal associada a ventilação mecânica, é extremamente importante nas formas congênitas e precoces graves devido a presença de hipoplasia pulmonar, com os pacientes evoluindo a óbito geralmente por causas respiratórias (ARGENTE, 2017). Nas situações de

ocorrências respiratórias agudas, ainda, podem ser necessários óxido nítrico, fármacos (e.g. sildenafil, milrinona) e oxigenação extracorpórea (ARGENTE, 2017). É fundamental entender que a ventilação mecânica pode ser simultaneamente tanto uma necessidade quanto um grande desafio devido à presença de deformidades torácicas, fraqueza muscular, costelas grácies, fraturas, traqueomalácia, e talvez hipoplasia pulmonar (WHYTE, 2016a). Convulsões dependentes de vitamina B6 respondem a administração de piridoxina, mas posteriormente tornam-se refratárias (WHYTE, 2016a). Complicações neurológicas a partir de distúrbios funcionais ou pela craniossinostose óssea podem necessitar de craniotomia, e a indicação cirúrgica deverá ser considerada caso a caso (WHYTE, 2016a) (ARGENTE, 2017).

2.10.03 - TRATAMENTOS ATUAIS – ASFOSTASE ALFA:

O manejo da hipofosfatasia tem sido, até recentemente, apenas de suporte. A terapia de reposição enzimática de alvo ósseo (asfostase alfa, comercialmente disponível como Strensiq) foi aprovada no tratamento da hipofosfatasia no Japão, e para a hipofosfatasia pediátrica no Canadá, Europa e Estados Unidos (MILLÁN, 2015). Em 17/07/2017, o medicamento em questão foi aprovado pela ANVISA, a qual endossou as mesmas indicações de uso das demais agências regulatórias internacionais (ANVISA, 2019).

Em 2008 foi criada uma proteína de fusão, recombinante, a qual continha o ectodomínio da TNSALP (i.e. a região constante do domínio Fc IgG1 humano), e uma sequência terminal de deca-aspartato para certificar que o alvo da terapia fosse o tecido ósseo (WHYTE, 2012). Conhecida inicialmente como ENB-0040, foi utilizada em um estudo internacional, multicêntrico, aberto, publicado em 2012 o qual foram avaliados o perfil de segurança, a tolerabilidade, a biodisponibilidade, a farmacocinética, a farmacodinâmica e a eficácia do tratamento. Sobre a eficácia, ainda, este estudo se baseou em mensurações objetivas através de escores clínicos ao observar atividade motora grossa, atividade motora fina e o desenvolvimento cognitivo, assim como através de comparações entre os exames radiológicos com o passar do tempo (WHYTE, 2012). Todos os pacientes selecionados (n=11) receberiam o medicamento por seis meses e posteriormente entrariam no estudo de extensão open-label (WHYTE, 2012). Critérios de elegibilidade constituíam idade inferior ou igual a 3 anos, sintomatologia de hipofosfatasia ocorrendo antes dos seis meses de vida, hipofosfataseia, níveis elevados de PLP, doença esquelética necessariamente relacionada à

hipofosfatase, atraso no desenvolvimento, deformidade torácica raquítica ou convulsões responsáveis a piridoxina, fraturas não traumáticas ou de cicatrização inadequadas, hipercalcemia, craniossinostose, nefrocalcinose ou comprometimento respiratório devido a hipofosfatase (WHYTE, 2012). Entre a análise da evolução radiológica, foi utilizado um escore RGI-C o qual se baseia nas características de hipofosfatase. Um total de 11 pacientes participou do estudo final. Cinco apresentavam hipofosfatase perinatal e 6 hipofosfatase infantil. Todos possuíam sintomas antes de seis meses de idade, incluindo atraso no desenvolvimento, fraturas e atraso motor substancial ou até mesmo regressão. Todos os pacientes que possuíam erupção dentária evoluíram com perda da dentição. Com a exceção de dois pacientes, todos os outros possuíam nefrocalcinose ou nefrolitase (WHYTE, 2012).

A asfostase alfa foi administrada em uma infusão única de 2 mg/kg seguida por injeções subcutâneas de 1 mg/kg três vezes por semana por vinte e quatro semanas, com uma extensão do estudo posteriormente. A dose subcutânea poderia ser aumentada para até 3 mg/kg caso houvesse piora do atraso do desenvolvimento, deterioração da função pulmonar ou ausência de evidências de melhora esquelética à radiografia. Com a aplicação da terapia de reposição enzimática foram constatadas melhoras objetivas significativas (WHYTE, 2012). Melhoras na qualidade óssea incluíam aumento do conteúdo mineral, correção ou melhora da formação óssea membranosa ou endocondral, remendamento de fraturas, redução das deformidades, resolução das radiolucências e esclerose, e extenso modelamento e remodelamento ósseo (WHYTE, 2012). O escore RGI-C melhorou nas semanas 24 e 48, com 90% dos pacientes entrando no critério de resposta terapêutica (WHYTE, 2012). Um paciente morreu por sepse, não havendo relação com o tratamento. Quase todos os pacientes com resposta terapêutica melhoraram do aumento da largura das fises ósseas, do esgarçamento das metáfises, das irregularidades das zonas provisórias de calcificação e das radiolucências das metáfises (WHYTE, 2012). A função respiratória tendeu a piorar nos pacientes que não estavam em ventilação mecânica, porém houve melhora em todos eles posteriormente, assim como também houve melhora da caixa torácica (WHYTE, 2012). Na 48ª semana, 6 de 9 pacientes já respiravam em ar ambiente não havendo necessidade de ventilação mecânica, 1 paciente estava recebendo oxigênio suplementar através de uma cânula nasal, 1 estava utilizando ventilação mecânica apenas à noite e 1 permaneceu em ventilação mecânica completa (WHYTE, 2012). Também houve melhora nos escores equivalentes a idade para as atividades motoras grossas, finas e no desenvolvimento cognitivo em 7 dos 8 pacientes que

foram avaliados completamente. O evento adverso mais comum relacionado à terapêutica com esta reposição enzimática foram as reações locais no sítio de injeção, consistindo principalmente de eritemas leves, localizados e transitórios (WHYTE, 2012). Não houve evidência de calcificação ectópica relacionada ao tratamento, incluindo ao exame de fundo de olho; não houve progressão da nefrocalcinose após os primeiros seis meses, havendo inclusive melhora em alguns pacientes. Efeitos adversos graves geralmente foram consistentes com a hipofosfatasia grave (WHYTE, 2012).

Neste estudo, foi verificado que a reposição enzimática foi eficaz em bebês e crianças pequenas com hipofosfatasia altamente debilitante ou até mesmo potencialmente fatal (WHYTE, 2012). Melhora na função ventilatória e nas habilidades motoras finas e grossas foram observados em todos os pacientes do estudo, sendo concluído, então, que esta proteína humana recombinante infundida primeiramente por forma intravenosa e posteriormente por forma subcutânea é eficaz em crianças com hipofosfatasia perinatal ou infantil (WHYTE, 2012). O tratamento foi associado com a melhora das manifestações esqueléticas da hipofosfatasia assim como melhora também na parte respiratória e na função motora. A melhora ainda está sendo observada nos pacientes que estão recebendo cuidado continuado com a TRE, com algumas crianças já em mais de três anos de tratamento. A TRE, então, mostrava-se como uma terapêutica eficaz nas formas graves de hipofosfatasia (WHYTE, 2012).

Subsequentemente, em outro ensaio clínico, a asfostase alfa foi administrada por um período de cinco anos a doze crianças que possuíam entre 5 e 12 anos de idade em um estudo de entrada, as quais apresentavam hipofosfatasia com algum grau substancial de disfunção. Duas escalas radiográficas para quantificar a doença esquelética por hipofosfatasia documentaram melhora rápida e significativa com apenas seis meses de tratamento, incluindo comparações a radiografias seriadas a partir de controles históricos similarmente afetados. Melhoras posteriores incluíam crescimento do paciente, melhora da força, da função motora e da agilidade, que atingiram valores normais para a idade e gênero e permaneceram sustentados por cinco anos de terapia (MILLÁN, 2015). Dor e incapacidade foram resolvidas na maioria dos pacientes. Reações leves a moderadas nos sítios de injeção eram comuns, e algumas vezes associadas à lipohipertrofias. Nenhuma evidência emergiu para mineralização ectópica clinicamente significativa ou resistência ao tratamento (MILLÁN, 2015). Baixas

titragens de anticorpos anti-asfostase alfa foram notados em todos os pacientes, existindo, então, uma potencial imunogenicidade para o tratamento com a asfostase alfa. Entre 69 pacientes pediátricos e adultos inseridos em ensaios clínicos os quais possuíam dados basais, 81,2% deles apresentaram anticorpos anti-droga em algum momento do tratamento com asfostase alfa. Destes 56 pacientes com anticorpos anti-droga, 44,6% também apresentaram anticorpos neutralizadores *in vitro*. Independentemente de estes anticorpos neutralizadores estarem presentes ou não, o desenvolvimento de anticorpos apresentou natureza tempo-variante. O desenvolvimento de qualquer um destes anticorpos não alterou a eficácia ou segurança clínica, com nenhum paciente com anticorpos mostrando sinais de hipersensibilidade ou taquifilaxia após a administração subcutânea da asfostase alfa (SCOTT, 2016).

Outro estudo foi realizado objetivando-se avaliar o impacto de 5 anos de tratamento asfostase alfa em um estudo coorte separado de crianças mais velhas (6 a 12 anos de idade) com doença infantil ou juvenil os quais encontravam-se substancialmente incapacitados pela hipofosfatasia, incluindo efeitos nas manifestações esqueléticas, crescimento, função física e qualidade de vida (MADSON, 2016). Entretanto, em 5 anos de tratamento, o escore mediano não chegou a atingir +3 para a cicatrização completa ou quase completa em todos os pacientes (MADSON, 2016). A percentagem de pacientes tratados considerados responsivos ao tratamento continuou a melhorar posteriormente; 75% com 2 anos; 88% com 3 anos; 92% com 5 anos (MADSON, 2016). A atividade média da fosfatase alcalina sérica no grupo do tratamento apresentou um valor de base de 49 UI/L e posteriormente aumentou rapidamente, presumidamente refletindo a atividade da asfostase alfa com o tratamento (MADSON, 2016). Aos cinco anos de tratamento, permaneceu marcadamente elevado em 5747 UI/L (MADSON, 2016). Concentrações plasmáticas médias dos níveis basais de pirofosfato inorgânico, de 4,9 micrômetros, permaneceram perto do limite superior da faixa de referencia dependente da idade (MADSON, 2016). Concentrações plasmáticas médias de PLP, 218 nanogramas por mililitro, encontravam-se claramente elevadas (MADSON, 2016). Em seis semanas de tratamento, redução rápida e significativa das concentrações de pirofosfato inorgânico e PLP atingiram os limites normais para a maioria dos pacientes tratados (MADSON, 2016). A maioria dos pacientes tratados tornaram-se mais fortes para suas idades e sexo, e melhoras significativas foram documentadas em diversas regiões do corpo (MADSON, 2016). Antes do tratamento, atrasos na atividade motora grosseira e na incapacidade funcional foram

documentados na maioria dos pacientes; após 5 anos, 7 das 9 crianças atingiram ou passaram o alvo de 80% da distância prevista, indicando deambulação normal (MADSON, 2016). Durante o tratamento houve melhora também na proficiência motora, atingindo a faixa normal com 1 ano de tratamento, e encontrava-se significativamente melhor após 5 anos (MADSON, 2016). A magnitude da mudança nos escores padronizados indicou que a função motora grosseira encontrava-se dentro da normalidade, com estes avanços clínicos significativos persistindo por 5 anos (MADSON, 2016). O escore CHAQ para dor e incapacidade em nível basal foram 0 em 5 anos de tratamento, indicando ausência de dor ou incapacidade para a maioria dos pacientes (MADSON, 2016). O escore médio de função global PODCI, o qual era anormal na linha de partida, melhorou para levemente acima do normal na avaliação após 5 anos (MADSON, 2016). Com relação à segurança, não houve mortes, eventos adversos sérios ou pacientes sendo retirados do estudo devido a reações adversas à asfostase alfa, e a maioria dos eventos adversos foram considerados por serem não relacionados ao tratamento (MADSON, 2016). Quando foram excluídas as reações ao sítio de injeção, 2% dos eventos adversos aparentavam estar relacionados ao tratamento (MADSON, 2016). De 8 pacientes, 26 eventos foram considerados como lipohipertrofia focal, dentre os quais 8 foram moderados em intensidade; os outros foram considerados leves, não havendo necessidade de reajuste da dose (MADSON, 2016). A lipohipertrofia ocorreu para 6 pacientes recebendo 6 injeções semanais e 2 pacientes recebendo 3 injeções semanais, todos eles recebendo a mesma dose semanal de asfostase alfa (MADSON, 2016). Em 3 anos de tratamento e no período após, a lipohipertrofia localizada persistiu em 6 dos 8 pacientes (MADSON, 2016). A dose de asfostase alfa foi reduzida para um paciente com múltiplas máculas (MADSON, 2016). Para minimizar o risco de reações ao sítio de injeção, o rotacionamento dos sítios foi enfatizado em todos os pacientes (MADSON, 2016). Em conclusão, o tratamento com a asfostase alfa apresentou a eficácia substancial para as crianças que apresentavam hipofosfatasia (MADSON, 2016). Melhora na estatura, na força, e na agilidade acompanharam a cicatrização significativa das manifestações esqueléticas, e persistiram por mais de 5 anos de tratamento, o qual foi considerado como bem tolerado e aparentou ser seguro, com perfil favorável de risco-benefício (MADSON, 2016). Em 2015, a asfostase alfa tornou-se a única terapia médica aprovada para o tratamento da hipofosfatasia no Japão, e é a única terapia médica aprovada para hipofosfatasia de início pediátrico no Canadá, na União Europeia, e nos Estados Unidos (MADSON, 2016).

Desta forma, conclui-se que a asfostase alfa foi geralmente bem tolerada nos ensaios clínicos publicados até a presente data, sendo a população estudada majoritariamente pediátrica, com relativamente poucos pacientes descontinuando o tratamento, e a maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento apresentando intensidade leve a moderada (SCOTT, 2016). Calcificação oftálmica e nefrocalcinose, ambas as quais são manifestações conhecidas de hipofosfatasia, foram reportadas em ensaios clínicos no tratamento com a asfostase alfa. Existem dados insuficientes para estabelecer uma ligação entre a exposição à asfostase alfa e a calcificação ectópica (SCOTT, 2016). Nefrocalcinose ocorreu em 51,6% dos pacientes entre nascimento e cinco anos de idade. Como existe certeza sobre a relação destes achados com a presença da doença, exames oftalmológicos periódicos e ultrassonografias renais são recomendados em pacientes com hipofosfatasia (SCOTT, 2016). Já sobre o uso da asfostase alfa, sabe-se que níveis séricos de hormônio paratireoidiano podem aumentar durante o tratamento em pacientes com a hipofosfatasia, especialmente durante as primeiras doze semanas de tratamento. Dessa forma, o monitoramento dos níveis séricos de hormônio paratireoidiano e cálcio são recomendados durante o tratamento com asfostase alfa, e suplementos de cálcio e vitamina D oral podem ser necessários (SCOTT, 2016). Durante o tratamento com asfostase alfa, ainda, pacientes podem cursar com aumento desproporcional do peso corporal, e a supervisão dietética é recomendada (SCOTT, 2016).

A dosagem recomendada da asfostase alfa é 2 miligramas por quilograma três vezes na semana ou 1 miligrama por quilograma seis vezes na semana. A asfostase alfa deve ser administrada apenas de forma subcutânea e a injeção máxima não pode exceder 1 mililitro. Se mais de um 1 mililitro for necessário, múltiplas injeções devem ser administradas ao mesmo tempo. A segurança e eficácia da asfostase alfa em pacientes com disfunção renal ou hepática não foram estudadas até o momento e nenhum regime de dosagem específico pode ser recomendado nestes pacientes (SCOTT, 2016). O seguimento durante o tratamento com a asfostase alfa é importante, sendo necessário pesar os pacientes pediátricos a cada 3 meses para o ajuste da dose (WHYTE, 2016a). Se a dose se torna insuficiente, a fraqueza muscular pode reaparecer muito brevemente, seguida de uma piora radiográfica (WHYTE, 2016a).

Logo, verifica-se que os alvos dos ensaios clínicos da asfostase alfa no recorte histórico deste presente trabalho foram as formas perinatal, infantil e juvenil da hipofosfatasia. Sendo assim, o uso da asfostase alfa está indicado em pacientes com

hipofosfatase de início pediátrico para o tratamento das manifestações ósseas da doença (SIMON, 2018). A asfostase alfa melhora a força muscular e o resultado motor, e está associada com melhor mobilidade (SIMON, 2018). Nas formas de hipofosfatase perinatal potencialmente fatal e infantil, a terapia com asfostase alfa culminou em maiores taxas de sobrevivência em 1 e 5 anos de uso (SIMON, 2018). Além disso, uma melhora da mineralização esquelética e da função pulmonar foi reportada em crianças com hipofosfatase grave (SIMON, 2018). Os efeitos adversos mais comuns foram reações ao sítio de injeção, lipodistrofia, calcificações ectópicas e reações de hipersensibilidade (SIMON, 2018). Menos se conhece sobre o tratamento com a asfostase alfa em adolescentes e adultos (SIMON, 2018). Remde reportou o caso de uma mulher de 59 anos de idade a qual sofria de hipofosfatase da criança com múltiplas fraturas e disfunção renal, e antes do tratamento paciente estava limitada com relação às suas atividades da vida diária devido à imobilidade (SIMON, 2018). Após 13 meses de tratamento com a asfostase alfa, uma redução da dor e uma melhora tanto da mineralização óssea quanto da mobilidade foram observados (SIMON, 2018). Uma melhora da função física dos pacientes com hipofosfatase entre 13 a 66 anos de idade tratados com a asfostase alfa também foi apresentada em uma conferência de 2017 do ICCBH (SIMON, 2018). Naquela análise de um estudo randomizado open-label fase 2, os autores reportaram o aumento da distância de deambulação, na velocidade da corrida, e da agilidade, assim como da força muscular (SIMON, 2018). Diretrizes para o tratamento da hipofosfatase forma adulta ainda não estão disponíveis atualmente (SIMON, 2018). Entretanto, considerações com relação ao tratamento em adultos foram discutidas recentemente (SIMON, 2018). De acordo, a extensão da incapacidade deverá ser um fator primário para decisão de tratamento (SIMON, 2018). O tratamento de adultos com hipofosfatase pode ser considerado quando houve o início de sintomas na infância, além de sintomas como dor musculoesquelética, artropatia, condrocalcinose, fraturas de baixo trauma, atraso na cicatrização das fraturas, não-união de fraturas ou incapacidade funcional (SIMON, 2018). Alguns autores também sugerem que uma baixa densidade mineral óssea e sinais radiológicos de nefrocalcinose também indicam tratamento com a asfostase alfa em adultos com hipofosfatase, entretanto, dados clínicos ainda estão em falta (SIMON, 2018). A duração do tratamento ainda é incerta atualmente (SIMON, 2018). A descontinuação da asfostase alfa levou ao retorno da fosfatase alcalina para concentrações anteriores ao tratamento em uma adolescente com hipofosfatase (SIMON, 2018). Radiolucências nas metáfises melhoraram

significativamente quando sob tratamento, mas foram similares às condições pré-tratamento após a descontinuação do medicamento (SIMON, 2018). Estes achados sugerem que o tratamento com a asfostase alfa em curto prazo ou intervalado não aparentam ser benéficos (SIMON, 2018). Um tratamento em longo prazo deve ser considerado então, sempre que iniciado (SIMON, 2018). Por fim, deve-se estudar o efeito da asfostase alfa nos pacientes com hipofosfatasia forma adulta, visto que se tratam de uma população de pacientes nos quais podem haver desafios únicos devido a calcificação vascular, que por sua vez, pode ser secundária a diversas comorbidades associadas à vida adulta, como envelhecimento, diabetes melito ou doença renal crônica. A ligação da TNSALP a tais sítios de calcificação ectópica poderia teoricamente levar a complicações cardiovasculares e o risco deve ser calculado e adicionado nas decisões clínicas (MILLÁN, 2015).

2.10.04 - TRATAMENTOS FUTUROS:

Uma proposta a qual está sendo testada através de ensaios clínicos é o tratamento combinado, o qual constitui a junção da asfostase alfa com o transplante de células tronco (ORIMO, 2016). Outra proposta futura é a de se introduzir a TNSALP a partir de vetores virais, o que poderia culminar em uma diminuição da necessidade de aplicações frequentes e, consequentemente, em uma maior qualidade de vida do paciente (MILLÁN, 2015). Pensando-se nas formas congênitas, principalmente, possibilidades de se administrar a asfostase alfa ainda durante o período intrauterino também estão em voga, resultado o qual poderia aumentar grandemente a sobrevida e a qualidade de vida desta população de pacientes.

O tratamento com o anticorpo monoclonal esclerostina pode ser uma opção promissora para alguns pacientes com hipofosfatasia (SIMON, 2018). Um estudo em pacientes adultos com hipofosfatasia mostrou que o tratamento em curto prazo de 16 semanas com anticorpo monoclonal anti-esclerostina aumentou a fosfatase alcalina sérica, os marcadores de formação óssea, assim como densidade mineral óssea (SIMON, 2018). Os resultados foram similares àqueles observados nos pacientes com osteoporose (SIMON, 2018). Entretanto, resultados em longo prazo para o anticorpo monoclonal ainda não estão disponíveis (SIMON, 2018).

Por fim, Kiffer-Moreira e colegas avaliaram recentemente em ratos modificados

geneticamente a ChimAP, uma fosfatase alcalina quimérica criada ao substituir o domínio crown flexível da IAP humana pela PLAP humana. Um estudo clínico está sendo conduzido atualmente para avaliar se esta ChimAP é capaz de tratar injúria renal aguda. Em ratos geneticamente modificados, injeções subcutâneas de ChimAP em doses de 1, 8 ou 16 mg/kg desde o nascimento até 53 dias de vida foram associados com expectativa de vida e pesos normais, e prevenção de convulsões dependentes de vitamina B6 ocorrendo na dose de 16 mg/kg. Radiografias, microTC e análises histológicas com mineralização documentada e sustentada dos ossos corticais e trabeculares e centros de ossificação secundários em ossos longos. Craniossinostose foi prevenida, e sem evidências de calcificação ectópica por radiografia e histologia da aorta, estômago, rins ou pulmões (MILLÁN, 2015).

2.11 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO:

O aconselhamento genético é complicado pela coexistência de dois modos de herança, pela penetrância incompleta das formas dominantes, pela expressão marcadamente variada da doença incluindo a expressão intrafamiliar, e pela existência de uma forma pré-natal benigna que pode ocasionalmente ser difícil de distinguir da forma perinatal grave (Mornet, 2017).

O risco de um casal que já tem uma criança com hipofosfatasia forma grave de ter uma segunda criança com a mesma doença é de 25%. Na maioria dos casos, a forma clínica será a mesma ou estará proximalmente relacionada à forma do caso índice. Entretanto, pode haver um grau de heterogeneidade familiar na apresentação clínica da doença. Estas observações sugerem que o papel dos genes (modificadores genéticos) e do ambiente podem ser importantes. É importante notar também que a coexistência de formas clínicas radicalmente diferentes como, por exemplo, a adulta e a perinatal nunca foram observadas em pacientes que carregam o mesmo genótipo (Mornet, 2017).

Neste contexto, o diagnóstico molecular permite um diagnóstico pré-natal em casais os quais já tem uma criança com hipofosfatasia forma grave. O diagnóstico é baseado em uma amostra de vilosidades coriônicas do feto com aproximadamente 11 semanas de gestação. Dada a frequência da doença, o risco de um parceiro do pai ou da mãe de ser heterozigoto é muito baixo, sendo menor do que 1/250, excetuando-se casos de consanguinidade. Ainda assim, o diagnóstico molecular é frequentemente conduzido para reassegurar os pais. Se uma

das mutações segregantes da família tem efeito de dominância negativa, o estudo familiar pode ser feito para testar os parentes sintomáticos. Uma criança ainda não nascida pode apresentar uma mutação heterozigótica do gene *ALPL*, levando a hipofosfatasia leve a qual o caso índice é afetado por uma forma a grave devido a uma mutação heterozigota composta do gene *ALPL* (Mornet, 2017).

Nas formas moderadas, o risco de recorrência depende do modelo de herança: o risco será de 25% se a herança for recessiva, e será de 50% ou menos devido a penetrância incompleta, se a herança for dominante. Como dito anteriormente, a heterogeneidade clínica intrafamiliar é mais frequente na transmissão dominante do que na transmissão recessiva. O teste das mutações do gene *ALPL* permite essencialmente o diagnóstico e descarta outras doenças, particularmente a osteogênese imperfeita. Para pacientes heterozigóticos, como os pacientes carreadores de dois alelos mutantes, recomenda-se o teste do esposo, embora o risco de ter uma criança com hipofosfatasia grave seja muito baixo (Mornet, 2017).

A hipofosfatasia pré-natal benigna foi descrita primeiramente em 1999. É detectável no período intrauterino, mas pode apresentar um curso positivo no terceiro trimestre da gestação, diferentemente da forma perinatal, a qual é quase sempre letal. A ultrassonografia e os sinais radiológicos são frequentemente preocupantes e ocasionalmente podem dificultar a distinção com a forma perinatal grave, e incluem a presença de ossos longos encurtados e arqueados, e raramente a mineralização defectiva. Dados acumulados sobre esta forma de hipofosfatasia mostraram que, no período pós-natal, cobre todo o espectro clínico, desde a forma infantil relativamente grave até as formas odontológicas. Consequentemente, o termo forma pré-natal não letal foi proposto. A hereditariedade da forma pré-natal benigna foi dominante em dois terços no estudo coorte e em 37% dos casos de acordo com um estudo de 2011 de 17 novos casos e 24 casos derivados da literatura. A biologia molecular, através da identificação de uma mutação heterozigota única, descartou a forma pré-natal letal visto que esta sempre é herdada de forma autossômica recessiva. Surpreendentemente, quando a transmissão é autossômica dominante a mutação herdada pelo feto é de origem materna em 85% dos casos. Este viés de transmissão pré-natal sugere que a mãe contribui para o processo de mineralização fetal no desenvolvimento fetal precoce e que a heterozigose materna para a mutação não permite mais que ela funcione corretamente (Mornet, 2017).

2.12 - PROGNÓSTICO:

Entender o prognóstico para as formas de hipofosfatasia permanece sendo um fator de importância na escolha do tratamento. Sabe-se que os níveis de fosfatase alcalina e PLP se correlacionam com a gravidade da hipofosfatasia, mas eles são muito imprecisos para fins de prognóstico (WHYTE, 2016a). O resultado das HPP forma infantil e perinatal aparentam refletir principalmente a doença esquelética e a fraqueza muscular, e especialmente seus impactos na estabilidade torácica e na função pulmonar (WHYTE, 2016a). Em 2013, um estudo retrospectivo da hipofosfatasia perinatal em Manitoba, no Canadá, mostrou fatalidade certa e rápida na população estudada (WHYTE, 2016a).

Quando a hipofosfatasia infantil é diagnosticada primeiramente, avaliações clínicas e radiográficas mensais têm sido cruciais para fins de prognóstico (WHYTE, 2016a). Em 2016, estudos retrospectivos sobre a hipofosfatasia formas infantil e perinatal documentaram 58% de mortalidade dentro do primeiro ano de vida quando havia deformidade do tórax, dificuldades respiratórias, e/ou convulsões dependentes de piridoxina, manifestando-se antes de 6 meses de idade (WHYTE, 2016a). Entretanto, após o crescimento corporal rápido durante a infância, como aumento do TNSALP endógeno tenha implicado em maior eficácia, a doença raquítica ocasionalmente melhora de forma significativa, e tais pacientes podem atingir uma estatura adulta normal, embora complicações persistentes sejam prováveis de ocorrer (WHYTE, 2016a).

A hipofosfatasia juvenil é uma doença crônica, mas geralmente estável, que ocasionalmente melhora a sua sintomatologia e a sua radiografia após a fusão das placas de crescimento (WHYTE, 2016a). Ainda assim, complicações a partir da osteomalácia podem eventualmente surgir (WHYTE, 2016a). A probabilidade da odontohipofosfatasia ou hipofosfatasia juvenil forma leve reemergirem como uma hipofosfatasia no adulto ainda não é conhecida, mas investigações longitudinais estão sendo realizadas para a confirmação desta hipótese (WHYTE, 2016a). Por fim, sabe-se que a hipofosfatasia adulta é uma condição que ocasionalmente pode se tornar debilitante (WHYTE, 2016a).

3 – OBJETIVOS

Geral:

- Realizar um levantamento histórico sobre a hipofosfatasia, mostrando como a doença se modificou com o passar do tempo e o que se sabe sobre a ela hoje, evidenciando seus principais aspectos médicos atuais.

Específico:

- Discorrer sobre os primeiros casos e o pensamento na época a respeito desta nova doença.

- Realizar um levantamento detalhado e atualizado sobre os aspectos da doença, incluindo epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia, os sete tipos de hipofosfatasia e suas manifestações clínicas, achados anatomopatológicos, radiográficos, tratamentos prévios e atuais, prognóstico e aconselhamento genético.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

A revisão da literatura foi iniciada a partir de uma busca no banco de dados do pubmed, utilizando-se as palavras chave "hypophosphatasia" e "rickets". Ao todo são encontrados 193 artigos desde a primeira publicação a respeito desta doença por John C. Rathbun, em 1948, até o dia de hoje (20/11/2018). Foi realizada a leitura do título e do abstract de todos os 193 artigos, sendo selecionados *a priori* 65 deles, com o filtro desta seleção objetivando os artigos que falem diretamente sobre a doença, sobre a fosfatase alcalina ou sobre ambos, incluindo ambas as populações pediátrica e adulta, além de também incluir artigos sobre doenças de manifestações clínicas similares para fins de diagnóstico diferencial.

Com relação aos tipos de publicações coletadas, foram incluídas revisões sistemáticas e meta-análises, relatos de casos adultos e infantis, estudos prospectivos, retrospectivos entre outros. Foram excluídos artigos os quais foram escritos em idiomas não compreendidos pelo discente (e.g. alemão, francês e italiano), sendo incluídos artigos em inglês, português e espanhol.

Posteriormente à seleção destes artigos, o discente realizou a leitura de todos os 65 artigos selecionados e fez um recorte histórico de 9 anos (2010-2018), utilizando majoritariamente os artigos publicados neste período. Este recorte histórico foi até o início da década para que fossem incluídas publicações importantes que elucidam aspectos contemporâneos da fisiologia e da bioquímica da fosfatase alcalina, além de também incluir os primeiros estudos e ensaios clínicos sobre a asfostase alfa, tratamento baseado na terapia gênica e que se constitui da principal novidade sobre a terapêutica da hipofosfatasia nos últimos anos. Ainda assim, para a análise e contextualização histórica, os principais artigos publicados no século passado (incluindo o primeiro artigo a descrever a doença) foram incluídos também na lista de referências finais e também foram discutidos no trabalho, objetivando-se uma descrição tanto histórica quanto contemporânea e, portanto, atualizada.

5 – DISCUSSÃO

A hipofosfatasia é um erro inato do metabolismo o qual é caracterizado por baixos níveis de fosfatase alcalina sérica, decorrentes de mutações, geralmente de perda de função, no gene *ALPL* (WHYTE, 2012). De todas as doenças ósseas metabólicas é certamente a que apresenta a maior expressividade clínica, fruto de sua etiologia genética e diferentes heranças e mutações, dos aspectos ambientais como a alimentação, presença de comorbidades ou administração de fármacos, assim como o gênero do paciente, entre outros fatores (e.g. genéticos) os quais também possivelmente implicam em alteração do fenótipo.

Como o principal composto químico da doença, a fosfatase alcalina, é uma enzima cuja função é fundamental à mineralização óssea, e a mineralização óssea por sua vez ser capaz de interagir com diversas estruturas corporais, em de se esperar que suas manifestações clínicas pudessem ser extremamente variadas tanto do ponto de vista dos órgãos-alvo acometidos como também da intensidade do acometimento. Ainda assim, a grande maioria dos pacientes apresenta história de perda prematura de dentes decíduos, sendo este um aspecto fundamental o qual deve ser abordado durante a anamnese em todo paciente com queixa musculoesquelética o qual pode ser compatível com a hipofosfatasia. Embora não seja capaz de excluir o diagnóstico se não estiver presente, trata-se de um valor preditivo positivo elevado e muito útil, além de não necessitar de gastos adicionais.

Sendo em 1957 categorizada inicialmente em três grupos nosológicos, hoje a hipofosfatasia apresenta sete formas distintas (i.e. odontohipofosfatasia, perinatal letal, pré-natal benigna, infantil, juvenil leve, juvenil grave e adulta), as quais são caracterizadas principalmente pela presença ou não de manifestações odontológicas isoladas, e posteriormente pela idade a qual os sinais e sintomas da doença começaram a se manifestar. Apesar de o diagnóstico na maioria dos casos ser fruto apenas de um conjunto de anamnese, exame físico, exames laboratoriais básicos e radiografias simples, trata-se de uma doença a qual é pouco conhecida, e que frequentemente é subdiagnosticada. Desta forma, o presente trabalho fornece as principais informações a respeito da doença, permitindo uma maior suspeição e, principalmente, conhecimento acerca deste diagnóstico.

Percebe-se, então, que o presente trabalho se constitui de uma ferramenta útil para diversos profissionais da área da saúde como reumatologistas, ortopedistas, pediatras, clínicos gerais, médicos de família, radiologistas, ginecologistas/obstetras, odontólogos,

fisioterapeutas entre outros. O manejo multidisciplinar é, indubitavelmente, fundamental na abordagem ao paciente com hipofosfatasia, e o conhecimento de suas principais características é mandatório para o tratamento adequado desta doença.

6 - CONCLUSÃO

O presente trabalho objetivou realizar um levantamento sobre a história da hipofosfatasia e elucidar as principais características da doença, de etiologia genética e prevalência muito rara, a qual se confunde facilmente com diagnósticos já clássicos na medicina interna musculoesquelética como raquitismo, osteomalácia e osteoporose.

Apesar de o diagnóstico ser fácil, sendo realizado confiavelmente há setenta anos, o manejo sempre se baseou no suporte clínico, justamente por se tratar de um erro inato do metabolismo e, por isso, ser de fisiopatologia complexa e multissistêmica. A criação de um tratamento de reposição enzimática no início da década culminou em uma revolução na qualidade de vida e sobrevida de diversos pacientes com a doença. Dessa forma, verifica-se então que o desenvolvimento técnico-científico recente, principalmente em se tratando de biologia molecular, genética e bioquímica, tem culminado atualmente em uma explosão de dados novos e de novas abordagens terapêuticas, e a hipofosfatasia não constitui exceção.

Conclui-se, então, que a associação entre a pesquisa básica e a pesquisa clínica culminou em um entendimento marcante sobre uma doença relativamente recente a qual, embora rara, necessita de maior conhecimento não só no meio médico, mas também por outros profissionais da área da saúde, principalmente por apresentar uma forma de rastreio que é simultaneamente simples e barata.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARGENTE, Jesús et al. Hipofosfatasia: Manifestaciones Clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas. *Anales de Pediatría*, [S. l.], p. 0-11, 12 jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.004>. Acesso em: 1 ago. 2018.
- BERKSETH, K. E. et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. [S.l.]: *Bone*, 2013. 7 p. Disponível em: [https://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282\(13\)00041-0/fulltext](https://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282(13)00041-0/fulltext). Acesso em: 01 ago. 2018.
- CHANG, Connie et al. Imaging Findings of Metabolic Bone Disease. [S.l.]: *Radiographics*, 2016. 17 p. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2016160004>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- CUNDY, Tim et al. Reversible Deterioration in Hypophosphatasia Caused by Renal Failure With Bisphosphonate Treatment. [S.l.]: *Journal Of Bone Mineral Research*, 2015. 12 p. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.2495>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- DUFFUS, Sara; THRASHER, Brady; CALIKOGLU, Ali S. Brief Clinical Report: Hypophosphatasia—Diagnostic Considerations and Treatment Outcomes in an Infant. *Case Reports in Pediatrics*, [S. l.], p. 1-6, 1 abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/5719761>. Acesso em: 1 ago. 2018.
- FRASER, D. Hypophosphatasia. *The American Journal of Medicine*, [S. l.], p. 730-746, 1 maio 1957. Disponível em: [doi:10.1016/0002-9343\(57\)90124-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(57)90124-9). Acesso em: 1 ago. 2018.
- GUAÑABENS, Núria et al. Calcific Periarthritis as the Only Clinical Manifestations Of Hypophosphatasia In Middle Aged Sisters. [S.l.]: *Journal Of Bone And Mineral Research*, 2014. 6 p. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.2110>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- LINGLART, Agnès; BIOSSE-DUPLAN, Martin. Hypophosphatasia. [S.l.]: *Current Osteoporosis Reports*, 2016. 11 p. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11914-016-0309-0>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- WHYTE, Michael P.; MILLÁN, José. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. [S.l.]: *Calcified Tissue International*, 2015. 19 p. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824800/>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- MADSON, Katherine L. et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. [S.l.]: *JCI Insight*, 2016. 11 p. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5033855/>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- MARINI, Francesca; BRANDI, Maria Luisa. Atypical femur fractures a distinctive tract of adult hypophosphatasia. [S.l.]: *Clinical Cases In Mineral And Bone Metabolism*, 2017. 5 p.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5762223/>>. Acesso em: 01 ago. 2018.

- MCALISTER, William H et al. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children. *Journal of Bone and Mineral Research*, [S. l.], p. 868-874, 3 jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.3377>>. Acesso em: 1 ago. 2018.

- MORNET, E. Genetics of hypophosphatasia. *Archives de Pédiatrie*, [S. l.], p. 5S51-5S56, 2 maio 2017. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30014-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30014-9)>. Acesso em: 1 ago. 2018.

- ORIMO, Hideo. The Pathophysiology of Hypophosphatasia and Potential Role Of asfotase alfa. [S.l.]: Therapeutics And Clinical Risk Management, 2016. 10 p. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876073/>>. Acesso em: 01 ago. 2018.

- OYACHI, Maki et al. A case of perinatal hypophosphatasia with a novel mutation in the ALPL gene clinical course and review of the literature. *Clinical Pediatric Endocrinology*, [S. l.], p. 179-186, 31 jul. 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1297%2Fcpe.27.179>>. Acesso em: 1 ago. 2018.

- RATHBUN, J. C. Hypophosphatasia: A New Developmental Anomaly. [S.l.]: JAMA Pediatrics, 1948. 10 p. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/1180657>>. Acesso em: 01 ago. 2018.

- REGISTRO ANVISA nº 1981100020010 - Strensiq. [S. l.], 17 jul. 2017. Disponível em: <<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaid=1981100020010>>. Acesso em: 20 maio 2019.

- ROTHENBUHLER, A.; LINGLART, A. Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment. [S.l.]: Archives de Pédiatrie, 2017. 5 p. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X18300174?via%3Dihub#!>>. Acesso em: 01 ago. 2018.

- RUSH, E. T. Childhood hypophosphatasia to treat or not to treat. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, [S. l.], p. 0-5, 16 jul. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0866-7>>. Acesso em: 1 ago. 2018.

- SCOTT, Lesley J. Asfotase Alfa: A Review in Paediatric-Onset Hypophosphatasia. [S.l.]: Drugs, 2016. 8 p. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-015-0535-2>>. Acesso em: 01 ago. 2018.

- SIMON, Sebastian et al. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Current Rheumatology Reports*, [S. l.], p. 1-7, 10 set. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11926-018-0778-5>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

- WHYTE, M. P. Physiological Role Of Alkaline Phosphatase Explored In Hypophosphatasia. [S.L]: Annals Of The New York Academy Of Sciences, 2010. 11 p. Disponível em: <<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2010.05387.x>>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- WHYTE, M. P. et al. Enzyme-Replacement Therapy In Life-Threatening Hypophosphatasia. [S.L]: New England Journal Of Medicine, 2012. 10 p. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1106173?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- WHYTE, Michael P. et al. Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. [S.L]: Bone, 2015. 11 p. Disponível em: <[https://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282\(15\)00067-8/fulltext](https://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282(15)00067-8/fulltext)>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- WHYTE, Michael P. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. [S.L]: Journal Of Bone And Mineral Research, 2016. 8 p. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.3075>>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- WHYTE, Michael. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nature Reviews Endocrinology, [S. L.], p. 1-14, 19 fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>. Acesso em: 1 ago. 2018.
- WHYTE, Michael P. Hypophosphatasia - An overview For 2017. Bone, [S. L.], p. 15-25, 1 set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.011>. Acesso em: 1 ago. 2018.