

RESUMO EXPANDIDO - I JORNADA CAMED UNIBH

29 A 31 DE OUTUBRO DE 2018- UNIBH, BELO HORIZONTE- MG

HIPOFOSFATASIA: UM RELATO DE CASO

HYPOPHOSPHATASIA: A CASE REPORT

Ana Paula Tobias Antunes¹; Amanda Barros França¹; Luísa De Luca Felicíssimo¹; Luiza Aguiar Puff¹, Bárbara Campolina Carvalho Silva², Henrique Pereira Faria³

1. Acadêmicas do 7º período de Medicina no Centro Universitário de Belo Horizonte. Email: anapaulatantunes@gmail.com; amandabarrosfrancaa@gmail.com; luisadelucaf@gmail.com; lulis.a.puff@gmail.com

2. Médica endocrinologista (2018). Professora do Centro Universitário de Belo Horizonte. Email: barbaracampolina@mac.com.

3. Médico radiologista (2018). Professor do Centro Universitário de Belo Horizonte. Email: henryfaria@hotmail.com.

RESUMO: A hipofosfatasia é uma doença pouco reconhecida, com vasto espectro clínico e muito rara, possuindo prognóstico desfavorável em casos graves. **Objetivo:** Considerando a baixa prevalência e subnotificação da doença, é relatado um caso suspeito de hipofosfatasia em uma adolescente, sexo feminino, 16 anos que relata dor em membros inferiores, atraso na troca da dentição e se encontra abaixo da estatura esperada, além de discutir aspectos de seu espectro clínico, radiológico, genético e o seu manejo, demonstrando suas diversas formas de apresentação. **Metodologia:** foram coletados dados do prontuário da paciente de 16 anos, com autorização da mãe, além de um revisão bibliográfica nas plataformas PubMed e Scielo. **Resultados:** o diagnóstico de hipofosfatasia ainda é suspeito na paciente em questão, que se encontra em extensa propedêutica junto ao departamento de endocrinologia da Clínica Integrada do UNIBH, para um melhor acompanhamento. **Conclusão:** A hipofosfatasia é uma doença que possui diversos desafios para seu diagnóstico e, apesar de suas diversas manifestações clínicas ainda é desvalorizada e pouco estudada.

Palavras-chaves: hipofosfatasia; fosfatase alcalina; TNSALP.

1. INTRODUÇÃO

A hipofosfatasia é um distúrbio metabólico de origem genética, caracterizado pela deficiência de fosfatase alcalina, enzima capaz de promover a desfosforilação de moléculas, por alteração no gene

ALPL. Isso leva a um acúmulo dos substratos desta enzima no meio extracelular, como pirofosfato e piridoxal 5-fosfato (forma circulante da vitamina B6), o que bloqueia a formação de cristais de hidroxiapatita e inibe a mineralização óssea. Consequentemente, cálcio e pirofosfato acumulam

e-Scientia, Belo Horizonte, v. 12, n. 1, p. 49-53 (2019). Editora UniBH.
Disponível em: www.unibh.br/revistas/escientia/

na corrente sanguínea, causando distúrbios da homeostasia cálcio/fosfato (DANIEL et al., 2018).

A deficiência da fosfatase alcalina pode gerar um amplo espectro de manifestações clínicas, tendo sete formas de apresentação clássica: pré-natal fatal, pré-natal benigna, infantil, juvenil severa, juvenil moderada, adulta e odontohipofosfatase (BACON; CROWLEY, 2018).

Trata-se de uma doença extremamente rara, com prevalência estimada da forma grave de 3,3 para cada milhão de nascidos vivos e de 1 para cada 7000 nascidos vivos na forma moderada sendo que há uma escassez de dados epidemiológicos e meta-análises (BACON; CROWLEY, 2018).

Considerando-se a baixa prevalência e notificação da doença, objetiva-se relatar um caso suspeito da doença e discutir alguns aspectos de suas manifestações clínicas e a decisão terapêutica, de forma demonstrar uma variante de suas diversas formas de apresentação.

2. METODOLOGIA

F.G.M., sexo feminino, 16 anos de idade, leucodérmica, com histórico de dor em membros inferiores, do tipo fincada, com início há 5 anos. Foram solicitadas revisão laboratorial e radiografias de pelve, membros inferiores e superiores e coluna lombar, além de raio-x de tórax, crânio e punhos 4 anos obteve o diagnóstico de osteomielite, sendo tratada para tal durante 1 ano com melhora da dor nesse período, mas com início de quadro de diarreia explosiva e dor abdominal associados. Fez o uso de alendronato de sódio, havendo piora considerável da dor com limitação da deambulação e ao carregar peso, além de piora dos sintomas gastrointestinais. Tal medicação foi utilizada por 5 dias apenas, tendo sido descontinuado por pelo menos 2 meses antes da sua primeira avaliação em nosso serviço. Além

disso, paciente relata atraso na troca da dentição, tendo substituído apenas 5 dentes decíduos por permanentes.

Ao exame físico: altura 153 cm, altura da mãe 156,5 cm, altura do pai 185 cm (sic), peso 51 kg, IMC 21,78, sem outras alterações. A estatura esperada pelo canal familiar é 163 ±5cm. Logo, a paciente está 10cm abaixo da estatura esperada para ela.

Exames complementares: fosfatase alcalina 30U/L (VR.: 47 - 119U/L), Cálcio 9,8mg/dL (VR.: 8,8 - 10,6mg/dL), Fósforo 3,62mg/dL (VR.: 2,5 - 4,5mg/dL), 25-OH vitamina D 23,69mg/mL (VR.: 30 - 60mg/dL), Cálcio urinário: 26,4 mg/dL. Creatinina urinária: 322 mg/dL. Relação cálcio/creatinina: 0,08 mg/mg. PTH 33,0 pg/mL (VR.: 12 - 88pg/mL). C-TELOPEPTÍDEO - CTX-I 0,278ng/mL (VR.: 0,025 A 0,573ng/mL). Demais exames sem alterações.

Radiografia de pelve mostra área de hipomineralização em asa ilíaca direita (Figura 1). Demais radiografias, ressonância magnética de membros e cintilografia óssea sem alterações.

Figura 1: Radiografia de pelve.



Foi prescrita, então, reposição de 25-OH vitamina D 1000UI, dosagem de vitamina B6, nova fosfatase alcalina, densitometria óssea e encaminhamento para avaliação odontológica.

3. RESULTADOS

O diagnóstico de hipofosfatase na paciente em questão ainda não é conclusivo, entretanto sua suspeita é grande, demandando uma extensa propedêutica junto ao departamento de endocrinologia da Clínica Integrada do UNIBH, para um melhor acompanhamento.

4. DISCUSSÃO

A hipofosfatase é uma doença metabólica hereditária rara caracterizada pela deficiência de fosfatase alcalina devido a mutações no gene que codifica a enzima ALP não específica de tecido (TNSALP). A TNSALP é uma enzima de desfosforilação que remove o grupo fosfato de várias moléculas, incluindo nucleotídeos, proteínas e alcalóides; sendo encontrado em todos os tecidos do corpo humano, mais intensamente no fígado, no colédoco, nos rins, nos ossos, na mucosa do intestino delgado e na placenta. A concentração sérica da TNSALP refere a síntese hepática, dos ossos e rins e a sua atividade é encontrada nos ossos, cartilagem e dentes. A enzima promove a remoção de fósforo de moléculas contendo fosfato, como fosfato de piridoxal (PLP), fosfoetanolamina (PEA) e pirofosfato (PPi), que se acumulam na ausência dela.

A mineralização óssea é realizada com a deposição de cristais de hidroxiapatita, compostos de cálcio

livre (Ca) e fosfato inorgânico (Pi) na matriz de colágeno. Quando a atividade de TNSALP é baixa, o PPi não pode ser transformado em Pi, levando a um aumento dos níveis séricos de PPi o que previne a mineralização óssea e dentária. Além disso, a baixa atividade de TNSALP leva a uma diminuição níveis de piridoxal circulante devido a redução da conversão da vitamina B6, justificando a necessidade do monitoramento de seus níveis séricos. Os baixos níveis de piridoxal circulante dentro do sistema nervoso central, afetam negativamente a síntese de neurotransmissores do ácido γ -carboxiglutâmico, podendo levar a convulsões dependentes de piridoxina (SAGLAM; ERDOL; DORUM, 2017).

As anormalidades dentárias associadas à hipofosfatase são perda precoce de dentes primários ou permanentes, distúrbios de erupção, assim como coroas bulbosas com constrição cervical, câmaras pulpares largas, taurodontia dos molares, raízes curtas e esmalte hipoplásico. No entanto, há relatos de caso de hipofosfatase, com comprovação da mutação genética, em que se observa atraso da troca de dentição, com manutenção dos dentes decíduos em idade adulta (BLOCH-ZUPAN, 2016; MORI et al., 2016).

Os sintomas ósseos mais comuns são raquitismo, dor óssea, fraturas e arqueamento dos membros inferiores. Na radiografia podem ser encontrados condrocalcinose, periartrose calcificada, entesopatia, hiperostose esquelética, exostose. Apesar da ausência de sinais radiográficos que indiquem anormalidades ósseas devido a hipofosfatase, a paciente apresentava quadro importante de dor. A exacerbação dessa dor após o uso do alendronato de sódio é mais um indicativo da hipofosfatase, visto que os bifosfonatos são análogos dos pirofosfatos, inibidores da mineralização que se acumulam nessa doença (MCKIERNAN; BERG; FUEHRER, 2014; LANGEVELD; HOLLACK, 2018).

O manejo do paciente deve ser cuidadoso, sendo contraindicado o uso de bisfosfonatos, além de ter cautela quanto ao uso de cálcio e fosfato, visando evitar hipercalcemia e hiperfosfatemia. O tratamento da hipofosfatasia é extremamente novo e ainda não é bem definido, entretanto recentemente foi desenvolvida uma terapia de reposição enzimática com a enzima asfotase alfa, que visaria substituir a fosfatase alcalina, o uso desse medicamento tem possibilitado o aumento da sobrevida de pacientes com as apresentações mais graves da doença. Dessa forma, o paciente grave teria melhoras nos achados radiológicos ósseos, com diminuição das dores devido a uma normalização da mineralização óssea; além de ter uma diminuição ou fim dos quadros convulsivos, uma vez que a enzima artificial atuaria também na ativação da vitamina B6. Entretanto, é um tratamento extremamente caro e que os benefícios para os casos mais leves de hipofosfatasia são duvidosos, portanto é necessário definir individualmente, de acordo com o caso do paciente, se deve-se ou não fazer a reposição enzimática (RUSH, 2018; AKIYAMA et al., 2018).

5. CONCLUSÃO

A hipofosfatasia é uma doença rara caracterizada pela diminuição da mineralização óssea e dos dentes, podendo levar desde um atraso na dentição, fraturas, dor, até formas mais graves que inviabilizam a vida, causando morte perinatal. Os desafios para o diagnóstico são vários. Além da expressão clínica variada e da raridade, a redução da fosfatase alcalina nem sempre é considerada relevante pelos profissionais, e alguns laboratórios não fornecem valor de referência inferior. Portanto é uma enfermidade que, apesar ter diversas repercussões é pouco notificada, valorizada e estudada, não apresentando CID próprio.

REFERÊNCIAS

- AKIYAMA, T.; KUBOTA, T.; OZONO, K.; MICHIGAMI, T.; KOBAYASHI, D.; TAKEYARI, S.; SUGIYAMA, Y.; NODA, M.; HARADA, D.; NAMBA, N.; SUZUKI, A.; UTOYAMA, M.; KITANAKA, S.; UEMATSU, M.; MITANI, Y.; MATSUNAMI, K.; TAKISHIMA, S.; OGAWA, E.; KOBAYASHI, K.. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 125, n. 1-2, p. 174-180. 2018.
- BACON, S. ; CROWLEY, R. Developments in rare bone diseases and mineral disorders. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 9, n. 1, p. 51-60. 2018.
- BLOCH-ZUPAN, A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs – a dental surgeon perspective. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 26, n. 6, p. 426-438. 2016.
- DANIEL, A. B.; SARAFF, V.; SHAW, N. J.; YATES, R.; MUGHAL, M. Z.; PADIDELA, R. A. J. Healthcare resource utilization in the management of hypophosphatasia in three patients displaying a spectrum of manifestations. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, p.142-151. 2018.
- LANGEVELD, M.; HOLLACK, C. E. M. Bone health in patients with inborn errors of metabolism. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. 2018.
- MCKIERNAN, F. E.; BERG, R. L.; FUEHRER, J. Clinical and Radiographic Findings in Adults With Persistent Hypophosphatasemia. **Journal of Bone**

and Mineral Research, v. 29, n. 7, p. 1651-1660. 2014.

MORI, M.; DEARMEY, S. L.; WEBER, T. J.; KISHNANI, P. S. Case series: Odontohypophosphatasia or missed diagnosis of childhood/ adult-onset hypophosphatasia? – Call for a long-term follow-up of premature loss of primary teeth. **Bone Reports**, v. 5, p.228-232. 2016.

RUSH, E.T. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. **Rush Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, p. 116. 2018.

SAGLAM, H., ERDOL, S. e DORUM, S. Clinical and Genetic Findings of Turkish Hypophosphatasia Cases. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 9, n. 3, p. 229–236. 2017.