

Desafios do diagnóstico da hipofosfatasia em adultos

Camila Fernandes¹, Fabrício Alves Paro², Isabela Zani³, Jessica Veloso⁴, Zumira Aparecida Carneiro⁵, Charles Marques Lourenço⁶

RESUMO

Introdução: Hipofosfatasia é um distúrbio metabólico que afeta a mineralização óssea e dentária, causada por mutações no gene ALPL, levando à deficiência enzimática da fosfatase alcalina tecido não-específica. A forma adulta caracteriza-se por fraturas atípicas do fêmur, osteomalácia, osteoporose, grave osteoartropatia, condrocalcinose e artralgia. **Objetivo:** Demonstrar desafios diagnósticos relacionados à hipofosfatasia através do relato de dois casos. **Paciente 1:** feminino, 59 anos, encaminhada para avaliação clínica devido às fraturas patológicas de difícil consolidação e osteoporose generalizada de causa genética. Relata perda dentária precoce da arcada superior, fraturas na coluna, em ombro esquerdo e no fêmur. Atualmente, queixa-se de dor crônica intensa, com uso de múltiplos medicamentos. Achados clínicos, laboratoriais e radiológicos foram compatíveis com o diagnóstico de hipofosfatasia. **Paciente 2:** masculino, 31 anos, filho da paciente 1, encaminhado para avaliação clínica por fratura patológica precoce em fêmur esquerdo e osteoporose não esclarecida. Atualmente relata dor e claudicação importante em membro inferior esquerdo, associado à lombalgia crônica. Confirmação do diagnóstico de hipofosfatasia por exames laboratoriais e radiológicos e sequenciamento do gene ALPL, aliados ao diagnóstico da sua genitora. **Discussão:** Hipofosfatasia é uma doença rara de herança autossômica dominante e recessiva. Pacientes acometidos apresentam fraturas constantes, densidade mineral óssea baixa, cicatrização óssea deficitária. É comum a hipofosfatasia ser diagnosticada erroneamente como osteopenia e/ou osteoporose primária, acarretando prejuízos ao paciente. Ressalta-se a importância da história clínica completa e dos antecedentes familiares a fim de se obter um diagnóstico precoce, garantindo, por sua vez, o adequado acompanhamento e manejo terapêutico.

Palavras-chave: Hipofosfatasia, Fosfatase alcalina, Fraturas patológicas, Osteoporose.

ABSTRACT

Introduction: Hypophosphatasia is a metabolic disorder that affects bone and dental mineralization, caused by mutations in the ALPL gene leading to enzymatic deficiency of nonspecific tissue alkaline phosphatase. The adult form is characterized by atypical femoral fractures, osteomalacia, osteoporosis, severe osteoarthropathy, chondrocalcinosis, and arthralgia. **Objective:** Expose the diagnostic challenges related to hypophosphatasia based on two cases reported. **Patient 1:** female, 59 years old, referred for clinical evaluation due to pathological fractures of difficult consolidation and generalized osteoporosis of genetic cause. Reports early tooth loss in the upper arch, fractures of the spine, left shoulder and femur. Currently, she complains of severe chronic pain, using multiple medications. Clinical, laboratory and radiological findings were compatible with the diagnosis of hypophosphatasia. **Patient 2:** male, 31 years old, last patient's son, referred for clinical evaluation for early pathological fracture of the left femur and unclear osteoporosis. He currently reports pain and significant lameness in the left lower limb, associated with chronic low back pain. Confirmation of the diagnosis of hypophosphatasia by laboratory and radiological examinations and sequencing of the ALPL gene combined with the diagnosis of its parent. **Discussion:** Hypophosphatasia is a rare disease of autosomal dominant and recessive inheritance. Affected patients have constant fractures, low bone mineral density, deficient bone healing. It is common for hypophosphatasia to be misdiagnosed as osteopenia and/or primary osteoporosis, causing harm to the patient. The project aims to demonstrate the importance of a complete clinical and family history of the patients to obtain an early diagnosis, guaranteeing adequate monitoring and therapeutic management.

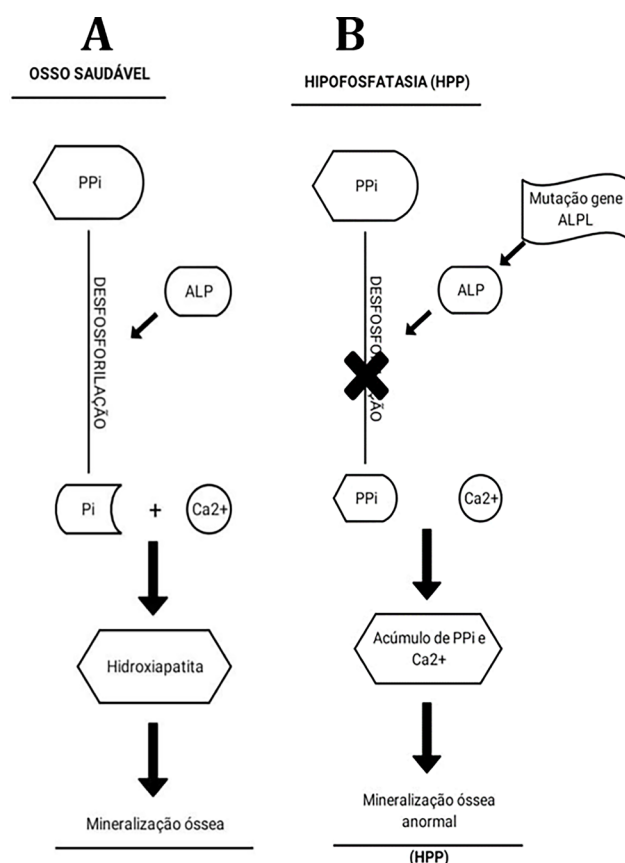
Keywords: Hypophosphatasia, Alkaline phosphatase, Pathological fractures, Osteoporosis.

Faculdade de Medicina. Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, (SP), Brasil



INTRODUÇÃO

A Hipofosfatasia (HPP) (OMIM: 146300) é uma doença hereditária rara que afeta a mineralização de ossos e dentes. Trata-se de um distúrbio metabólico causado por mutações no gene *ALPL* que codifica a fosfatase alcalina, causando uma deficiência na sua ação enzimática^{1,2}. A fosfatase alcalina é uma isoenzima inespecífica dos tecidos, responsável pela desfosforilação do pirofosfato inorgânico (PPI), um inibidor da mineralização óssea produzido por osteoblastos e condrócitos (Figura 1A)³. O acúmulo de PPI prejudica a formação de hidroxiapatita, um componente mineral ósseo formado por fosfato inorgânico e cálcio, resultando na não-mineralização óssea e consequente deficiência na calcificação óssea (Figura 1B)³.



Figuras 1. (A) Mineralização óssea fisiológica, sem mutação no gene *ALPL*. (B) Mineralização óssea patológica, com mutação no gene *ALPL* e deficiência de ALP.

A doença é caracterizada clinicamente por cinco formas de apresentação que são baseadas na idade de aparecimento dos primeiros sintomas e presença ou ausência de sintomas ósseos mais sistêmicos: perinatal, infantil, juvenil, adulta e odontohipofosfatasia¹.

O espectro fenotípico da HPP em todas suas formas é extremamente variado, sendo os sintomas mais comuns compartilhados entre suas diferentes apresentações clínicas: dor articular e musculoesquelética, perda prematura de dentes com raiz intacta e fraturas ósseas recorrentes³.

A apresentação adulta da HPP ocorre em pacientes com idade média entre 40-50 anos, caracterizando-se por presença de fraturas atípicas do fêmur, osteomalácia, osteoporose, osteoartrite, grave osteoartropatia, condrocalcinose, dor articular. A densidade óssea, nesses pacientes é frequentemente baixa e a cicatrização das fraturas é mais difícil e lenta^{4,5}. Embora sejam sintomas e sinais relativamente comuns e típicos dessa forma da doença, não são patognomônicos, dificultando, assim, seu diagnóstico⁶.

Um importante indicativo diagnóstico da HPP é o baixo nível sérico total de fosfatase alcalina para idade e sexo, auxiliando no diagnóstico diferencial de outras patologias ósseas nas quais, usualmente, a fosfatase alcalina encontra-se elevada. Outros marcadores bioquímicos úteis são as dosagens da vitamina B6 sérica e da fosfoetanolamina urinária³. Recentemente, a dosagem bioquímica da fosfatase alcalina combinada ao sequenciamento do gene *ALPL* vem sendo utilizada como confirmação diagnóstica, embora nem todos os pacientes tenham mutações identificadas pelo sequenciamento genético tradicional, tornando importante a realização da dosagem da fosfatase alcalina em todos os casos suspeitos de HPP⁷.

Serão relatados aqui casos de pacientes com forma adulta de HPP cujo diagnóstico se revelou um desafio clínico, reforçando a necessidade de médicos ficarem atentos a essa possibilidade diagnóstica em pacientes com fraturas atípicas e osteoporose "idiopática". Neste relato, os dados foram obtidos através da revisão do prontuário com a autorização do comitê de ética do hospital e dos pacientes, obtida por assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

RELATO DE CASO

Paciente 1

Paciente, sexo feminino, 59 anos, vendedora autônoma, filha de pais não consanguíneos, foi encaminhada para avaliação clínica devido à presença de fraturas patológicas e osteoporose generalizada de causa genética.

Seus antecedentes gestacionais e neonatais não revelaram intercorrências e, durante a gestação, não houve exposição a agentes teratogênicos. Na infância e adolescência, não relatou problemas de saúde.

Entre seus antecedentes mórbidos, aos 34 anos apresentou crise convulsiva, iniciando terapia com fenobarbital. É portadora de hipotireoidismo e faz reposição de levotiroxina. Paciente também relata perda dentária da arcada superior, necessitando uso de prótese.

Aos 53 anos, teve fraturas osteoporóticas da coluna (Figura 2A) após “levantar botijão de gás”, apresentando dor lancinante em dorso em transição tóraco-lombar sem repercussão esfincteriana. Mesmo com uso de colete e analgésicos, evoluiu com dor refratária, sendo encaminhada para serviço de neurocirurgia para avaliação. Foi submetida à laminectomia descompressiva e à artrodese via posterior de T12 a L3.

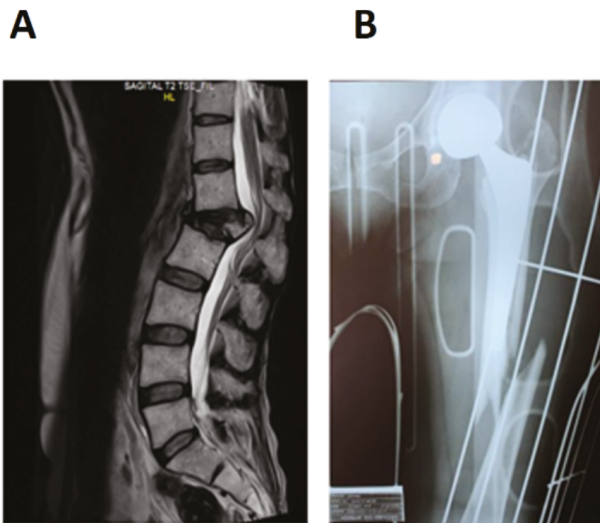


Figura 2. (A) Ressonância Magnética de coluna lombar demonstrando fratura compressiva do corpo vertebral de L1, com estenose do canal vertebral nesse nível e estreitamento dos forames neurais de L1-L2. (B) Radiografia de coxa esquerda evidenciando fratura completa oblíqua de terço médio da diáfise do fêmur esquerdo com desvio medial.

Entretanto, mesmo após meses do procedimento, apresentava dor constante na transição tóraco-lombar, além de referir dor muscular progressiva. Em virtude disso, chegou a receber diagnóstico de “fibromialgia” e iniciou farmacoterapia com gabapentina e duloxetina para controle de dor neuromuscular. Devido à piora dos sintomas algícos, a paciente também passou a fazer uso de tramadol, com controle parcial da sintomatologia.

Por conta do quadro de fraturas patológicas e soltura dos parafusos da coluna por dificuldade de ossificação, a paciente foi encaminhada ao setor de endocrinologia quando se confirmou achados de osteoporose grave, por meio estudos de densitometria de coluna lombar + fêmur e exame de cintilografia óssea, evidenciando aumento da osteogênese em T11, T12, L1, L3 e L4 no segmento anterior do segundo e terceiro arco costal à direita, e do segundo ao quinto arcos costais esquerdos, com processo degenerativo osteoarticular de ombros e joelhos. Além disso, durante todo o período de atendimento ambulatorial e cirúrgico da paciente, foram realizados exames laboratoriais para pesquisa e auxílio diagnóstico (Tabela 1).

Tabela 1. Investigação laboratorial do paciente 1.

EXAME	VALOR ENCONTRADO	VALOR REFERÊNCIA
TSH	5,520 mU/L	0,4 a 4,5 mU/L
Fósforo Inorgânico	3,58 mg/dL	2,5 a 2,6 mg/dL
Cálcio Total	9,12 mg/dL	8,4 a 10,5 mg/dL
Fosfatase Alcalina	47 U/L	40 a 150 U/L
PTH	13,5 pg/ml	14,5 a 87,1 pg/ml
25-hidroxivitamina D	47,7 ng/ml	20 a 50 NG/ml

Fonte: Os autores (2020).

Aos 59 anos, apresentou fratura em ombro esquerdo após se desequilibrar ao se levantar da cama, posteriormente duas fraturas subsequentes no fêmur com intervalo de uma semana, sendo a primeira da cabeça do fêmur ocasionada pela queda da própria altura a qual necessitou de intervenção cirúrgica e colocação de prótese. A segunda fratura ocorreu no terço médio do fêmur, logo abaixo da prótese, em decorrência de uma possível queda da cama (Figura 2B).

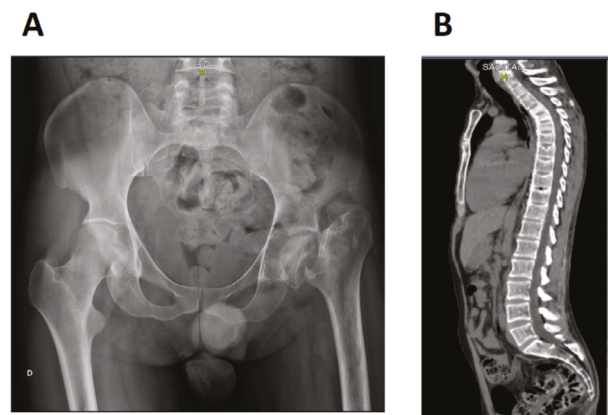
Atualmente, a paciente se queixa de dor crônica intensa em membro inferior associada à astenia com períodos de melhora e piora, sendo necessário uso de múltiplos medicamentos como anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos. Ademais, faz uso de psicotrópicos para tratamento de distúrbio psicótico, transtorno generalizado de ansiedade e depressão como diazepam, duloxetina, biperideno e risperidona.

O exame genético-clínico revelou: estatura 1,50 m (abaixo do percentil 3), peso 53.9 kg (entre os percentis 25 e 50) e perímetro cefálico entre os percentis 50 e 97; paciente orientada no tempo e espaço, porém com moderado bradipsiquismo; ausência de dismorfismos faciais significativos, motricidade ocular dentro da normalidade, eleva palato simetricamente, língua centrada, reflexos osteotendíneos grau 1-2 em MMII e grau 2 em MMSS, ausência de sinais de compressão medular, paciente eumétrico e com eudiadococinesia, sensibilidade profunda preservada, cifoescoliose importante, marcha antálgica com apoio.

Por fim, sabe-se que, com exceção do filho (paciente 2), não foi evidenciado nenhum outro caso semelhante na família. Como os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos foram compatíveis com diagnóstico de hipofosfatasia de início adulto, procedeu-se ao sequenciamento genético molecular do gene *ALPL*, o qual evidenciou presença da mutação missense c.787T>C (p.Tyr263His) em heterozigose, confirmando o diagnóstico clínico de hipofosfatasia. Dessa maneira, a paciente foi encaminhada para terapia específica.

Paciente 2

Paciente, sexo masculino, 31 anos, artista plástico, filho de pais não consanguíneos, foi encaminhado para avaliação clínica devido à presença de fratura patológica em fêmur esquerdo (Figura 3A) e osteoporose de causa não esclarecida.



Fonte: Os autores (2020).

Figura 3. (A) Radiografia de pelve evidenciando fratura crônica oblíqua completa do colo do fêmur esquerdo com desvio entre os fragmentos. (B) Tomografia Computadorizada de coluna torácica, lombar e sacral evidenciando deformidade da terceira, quarta e quinta vértebras torácicas compatíveis com fratura por fragilidade óssea.

Seu nascimento foi a termo, sem intercorrências durante a gestação ou exposição a agentes teratogênicos, parto normal, pesando 3,280 kg e medindo 47 cm. Apesar de a genitora apresentar retenção da placenta com importante hemorragia durante o parto, o paciente nasceu sem nenhuma complicação.

Quanto aos antecedentes do desenvolvimento neuropsicomotor, manteve-se dentro da normalidade. Apresentou bom rendimento escolar, negando quaisquer atrasos cognitivos, sintomas de fraqueza ou dificuldade de caminhar durante esse período. Além disso, não apresentou perda dentária precoce e não realizou procedimento cirúrgico.

Durante a adolescência, por volta dos 14 anos, paciente relatou internações consecutivas em virtude de infecções e alterações comportamentais. Posteriormente, foi diagnosticado com transtorno generalizado de ansiedade, síndrome do pânico e depressão.

Com relação ao histórico familiar, possui genitora (paciente 1) com quadro clínico semelhante.

A fratura em questão (Figura 3A), ocorreu aos 27 anos e foi ocasionada por movimento brusco da perna devido a uma crise convulsiva tônica isolada, para a qual foi iniciado tratamento com fenobarbital. Evoluiu com dor e dificuldade de deambulação, sendo a fratura identificada apenas dois anos após o evento descrito, quando foi encaminhado ao ambulatório de endocrinologia para avaliação de osteoporose familiar em decorrência do quadro da mãe. Foram realizados diversos exames laboratoriais para pesquisa e elucidação diagnóstica (Tabela 2) e durante a avaliação, foi confirmado diagnóstico de osteoporose através do exame de densitometria óssea (coluna lombar + fêmur). Para auxílio, foram realizados exames de imagem, entre esses, a tomografia da coluna vertebral que evidenciou fraturas por fragilidade óssea. Mesmo após o diagnóstico, paciente não realizou cirurgia para fixação de fratura, evoluindo com pseudoartrose do colo do fêmur (Figura 3B).

Tabela 2. Investigação laboratorial do paciente 2.

EXAME	VALOR ENCONTRADO	VALOR REFERÊNCIA
TSH	2,570 mU/L	0,4 a 4,5 mU/L
Cálcio total	9 mg/dl	8,5 a 10,5 mg/dl
Fosfatase Alcalina	60 U/L	40 a 150 U/L
PTH	30,60 PG/mL	14,5 a 87,1 PG/mL
25-hidroxivitamina D	27,30 NG/ml	20 a 50 NG/ml

Fonte: Os autores (2020)

Atualmente, apresenta dor e claudicação importante em membro inferior esquerdo associada à fraqueza muscular e restrição ao movimento. Além disso, possui queixa de lombalgia crônica, mas nega dor articular e demais queixas osteomusculares. Faz uso de diazepam, lorazepam, paroxetina, clomipramina e mirtazapina para tratamento de dor crônica e sintomas psiquiátricos, além de fenobarbital para crises convulsivas.

O exame genético-clínico, foi revelado estatura 1,67 m (entre os percentis 50 e 75) e peso 62.4 kg (entre os percentis 10 e 25); perímetro cefálico 57 cm (entre os percentis 50 e 75) paciente orientado no tempo e espaço; fâcies simétrico, motricidade ocular dentro da normalidade, eleva palato simetricamente, língua centrada; eumetria e eudiadococinesia; reflexos osteotendíneos grau 2 em MMII (com grau 3 em patelar à esquerda) e grau 2 em MMSS; força muscular grau 4 em MMSS e MMII (exceto, MIE que apresenta grau 3); sensibilidade profunda preservada; cifoescoliose importante; marcha atípica – necessita de uso de apoio de bengala para caminhar.

Diante do diagnóstico da sua genitora e por apresentar evidências laboratoriais e radiológicas sugestivas de hipofosfatasia, procedeu-se também ao sequenciamento genético molecular do gene *ALPL*, o qual evidenciou presença da mesma mutação missense c.787T>C (p.Tyr263His) em heterozigose, confirmando o diagnóstico clínico de hipofosfatasia, sendo, portanto, encaminhado para terapia específica.

DISCUSSÃO

A Hipofosfatasia (HPP) é uma doença rara e hereditária, caracterizada pela baixa atividade plasmática da fosfatase alcalina (ALP) ^{2 8}. A doença apresenta diversas e específicas manifestações clínicas associadas à idade, incluindo problemas esqueléticos, fraqueza muscular, dificuldades de deambulação, dor, alterações dentárias, neurológicas e renais que podem variar consideravelmente entre indivíduos ⁹.

A doença segue um padrão de herança autossômica dominante e recessivo. A herança autossômica recessiva está associada às formas graves da doença; já as formas leves podem ser transmitidas tanto de forma autossômica dominante quanto recessiva, sendo a forma dominante a mais comum⁸. Dessa forma, pelo menos um dos genitores precisa ser portador de mutações do gene *ALPL* para que o indivíduo manifeste a doença, apontando, assim, a importância do histórico familiar desta patologia.

Szabo e colaboradores demonstraram em uma revisão sistemática da literatura que 27,9% dos 265 indivíduos analisados possuem herança familiar ⁹. De forma similar, houve também histórico familiar nos pacientes 1 e 2 por constituírem, respectivamente, mãe e filho, sugerindo um padrão de herança autossômico dominante.

A HPP na forma adulta afeta predominante o sexo feminino e indivíduos na meia-idade. Apresenta grande variabilidade clínica, tendo como manifestações mais prevalentes a dor crônica óssea e muscular, miastenia, alterações dentárias, cefaleias, distúrbios do sono, fraturas e pseudofraturas recorrentes⁴. Outras características, no entanto, menos comuns são: cicatrização óssea tardia e ineficaz, osteomalácia, artropatia, condrocalcinose, entesopatia, marcha alterada, perda precoce dos dentes, osteopenia, depressão e ansiedade^{4 10}. Em consonância com o quadro clínico típico da forma adulta dessa doença, nos pacientes abordados nesse relato observou-se dor crônica óssea e muscular, distúrbios do sono, fraturas, cicatrização óssea tardia e ineficaz, marcha alterada, osteopenia, quadros de depressão e ansiedade.

Uma manifestação importante da HPP é a perda dentária significativa e precoce dos dentes, o que pôde ser observado na paciente 1 entre a terceira e quarta década de vida. Sabe-se que pacientes que apresentam perda precoce inexplicável de dentes com raízes intactas e não reabsorvidas ou com outras anormalidades dentárias significativas, como desgaste de esmalte, cor e forma anormais, em vigência de baixa ALP, devem ser investigados para HPP ^{11 12 13}.

Em contrapartida, em alguns casos, os portadores de HPP podem ser assintomáticos e o diagnóstico da doença é feito a partir de exames laboratoriais específicos como: dosagens séricas de Fosfatase Alcalina (ALP), de vitamina B6, de fosfato inorgânico e da dosagem de fosfoetanolamina na urina^{4 14}. Embora a dosagem da fosfatase alcalina com valores corrigidos para idade e sexo seja fundamental para o diagnóstico da doença, alguns pacientes podem exibir valores limítrofes ou mesmo dentro da normalidade e não diminuídos como se esperaria pela própria definição da doença. Dessa forma, é importante que sejam feitas dosagens seriadas da fosfatase alcalina, pois seus valores podem ser influenciados, por exemplo, por fraturas que comumente cursam com aumento da fosfatase alcalina sérica e podem levar a um falso-negativo em um paciente com HPP.

Ademais, os pacientes acometidos por essa doença apresentam alta frequência de fraturas, sendo essas, em grande parte, de caráter recorrente⁹. As fraturas atípicas do fêmur são relatadas em vários distúrbios metabólicos, inclusive na HPP. Sabe-se ainda que, a curvatura do fêmur, idade do paciente e baixo nível de densidade mineral óssea atuam como fatores de risco para essas fraturas. A fisiopatologia das fraturas atípicas do fêmur engloba: déficit da remodelagem óssea, fraturas por baixo estresse ou, até mesmo, por ausência de estresse traumático, e por fim, aspectos da geometria femoral predisposta^{14 15}. Tais aspectos também são observados nos casos aqui relatados, tendo em vista que ambos os pacientes apresentam fatores de riscos condizentes e foram diagnosticados com fraturas atípicas do fêmur, uma vez que a fratura do paciente 1 foi por queda da própria altura, e a do paciente 2 ocorreu na ausência de trauma.

Os portadores de HPP geralmente apresentam densidade mineral óssea baixa, cicatrização de fraturas prolongada e por vezes incompletas, todavia esses sintomas não são patognomônicos, mas muito comuns na população geral portadora de osteoporose e osteopenia. Em vista disso, é comum a HPP ser diagnosticada erroneamente como osteopenia e/ou osteoporose primária, acarretando piora do quadro clínico do paciente, uma vez que os bisfosfonatos, usados no tratamento dessas doenças apresentam semelhanças estruturais com os pirofosfatos, os quais atuam prevenindo a calcificação e inibindo a reabsorção do osso por efeitos dos osteoclastos^{14 15}. Em contrapartida, na HPP, observa-se deficiência na mineralização óssea decorrente da baixa atividade plasmática da fosfatase alcalina e consequente acúmulo de pirofosfato. Assim, uso bisfosfonatos é uma contraindicação absoluta no tratamento desses pacientes¹. De modo semelhante ao que ocorre nos acometidos pela HPP, os pacientes aqui relatados apresentam deficiência na mineralização óssea, assim ocorre uma manifestação secundária de osteoporose precoce diagnosticada em ambos os casos, inicialmente como osteoporoses/osteopenias primária, visto que não havia sido estabelecido o diagnóstico de HPP.

No que tange à qualidade de vida dos pacientes, observou-se um grande prejuízo de locomoção, uso de dispositivos auxiliares de marcha e de cadeira de rodas, dor crônica, inúmeras cirurgias e internações, falhas e complicações dos procedimentos cirúrgicos, uso exacerbado de analgésicos, de psicotrópicos e efeitos colaterais das medicações.

A associação desses fatores causa declínio de grande parte de suas atividades diárias⁴. Esse fato é observado em ambos os pacientes deste relato de caso, visto que precisam de tratamento auxiliar com analgésicos e psicotrópicos devido às diversas consequências sistêmicas que apresentam como depressão, dor crônica e insônia. Além disso, outro fator limitante é a dificuldade de deambulação, havendo necessidade de dispositivos de marcha.

No que se refere aos aspectos terapêuticos, há variados estudos que buscam um tratamento eficaz e adequado para a HPP. Atualmente, utiliza-se como terapia específica a terapia de reposição enzimática por meio da asfotase alfa (StrensiqTM) que é uma proteína de fusão ALP recombinante composta pela enzima TNSALP que age reduzindo os níveis dos substratos que se acumulam devido à deficiência ou ausência de sua atividade, promovendo a mineralização óssea¹⁶. Por outro lado, há prescrição de teriparatida, forma recombinante do hormônio da paratireoide, para melhora do quadro de osteoporose, pois estimula a produção de ALP ósseo, no entanto, seu benefício para a HPP ainda é conflitante^{1 8}.

Ademais, o manejo desses pacientes engloba a monitorização dos níveis de cálcio e fosfato e a implementação de dieta e suplementação apropriadas, restringindo a ingestão de fosfato. Outros medicamentos, tais como analgésicos e psicotrópicos, podem ser prescritos de acordo com as condições clínicas individuais de cada paciente. O uso de bisfosfonatos, por sua vez, é contraindicado de forma absoluta em todos os pacientes portadores de HPP, uma vez que, por serem análogos do pirofosfato inorgânico, podem inibir a expressão da fosfatase alcalina. Além dos tratamentos farmacológicos, por vezes, é necessário tratamento cirúrgico, como a fixação óssea intramedular e uso de órteses^{1 8}. Nos pacientes relatados, os tratamentos de suporte vêm sendo utilizados tais como suplementação vitamínica, uso de analgésicos, psicotrópicos e órteses, além de cirurgias para correção de fraturas.

Portanto, a HPP é uma doença rara de expressão clínica heterogênea, associada à diminuição da mineralização óssea por deficiência de ALP, ocorrendo nas diversas faixas etárias¹⁷. É crucial o diagnóstico precoce da forma adulta da doença pelos profissionais da saúde, principalmente por endocrinologistas e ortopedistas, para garantir ao paciente adequado acompanhamento e correto manejo terapêutico. No entanto, estudos estimam que exista um atraso de pelo menos cinco anos entre os primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico¹⁸.

Isso se deve à escassez de dados quanto ao curso clínico, sintomas, sinais e complicações da doença.

Assim, com objetivo de garantir um diagnóstico oportuno, é necessário pesquisa e conhecimento por parte dos profissionais de saúde, acerca das variadas manifestações clínicas dessa rara doença osteometabólica e de seus aspectos fisiopatológicos. Cabe ressaltar, ainda, que pacientes com histórico familiar de fraturas de repetição e/ou perda dentária precoce sem causa evidente devem apresentar um índice de suspeição alto para HPP, enfatizando a importância de uma história clínica completa de antecedentes familiares na investigação de indivíduos com essa suspeita diagnóstica. É nesse contexto que os casos relatados atuam, fornecendo não apenas um impulso para educação permanente de profissionais de saúde, como também, um amparo para a organização do sistema de saúde no que a otimização de recursos diagnósticos e terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metab - Clin Exp*. 1º de maio de 2018; 82:142-55.
2. Amy Hollis, Alec High, Paul Arundel, Richard Balmer. Current concepts in hypophosphatasia: case report and literature review. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2013; 23: 153-159.
3. Shapiro JR, Lewiecki EM. Hypophosphatasia in Adults: Clinical Assessment and Treatment Considerations. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(10):1977-80.
4. Conti F. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017; 14 (2):230-234.
5. Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. Maio de 2017; 24(5S2):5S71-75S73.
6. Marini F, Brandi ML. Atypical femur fractures a distinctive tract of adult hypophosphatasia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017; 14(3):324-8.
7. Simon S, Resch H, Klaushofer K, Roschger P, Zwerina J, Kocijan R. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 10 de setembro de 2018; 20(11):69.
8. Whyte MP. Hipofosfatase: Uma Visão geral. Portuguese ed. Boonton: Soft Bones, Inc; 2017; 14-16.
9. Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A, Powell LC, Donato BMK, Zarate YA, et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019; 14(1):85.
10. Fukushima K, Kawai-Kowase K, Yonemoto Y, Fujiwara M, Sato H, Sato M, et al. Adult hypophosphatasia with compound heterozygous p.Phe327Leu missense and c.1559delT frameshift mutations in tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2019; 14 (1).
11. Mori M, DeArme SL, Weber TJ, Kishnani PS. 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*. 2016; 5:228-32.
12. Reibel A, Manière M-C, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, et al. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4-16.
13. Bianchi ML, Bishop NJ, Gueñabens N, Hofmann C, Jakob F, Roux C, et al. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos International*. 2020; 10-23.
14. Bhattacharyya T, Jha S, Wang H, Kastner DL, Remmers EF. Hypophosphatasia and the risk of atypical femur fractures: a case-control study. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2016; 9-17.
15. Genest F, Seefried L. Subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures in hypophosphatasia—not atypical at all. *Osteoporos International*. 2018; 1815-25.
16. Conselho Nacional de Justiça; Centro Colaborador do SUS (CCATES). Alfa-asfotase para tratamento de hipofosfatase. Parecer técnico-científico. Belo Horizonte: CNJ; 2019; 11-24.
17. Salles JP. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *Clin Biochem Rev*. 2020, 41(1): 13-27.
18. Högl W, Langman C, Gomes da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskeletal Disord*. 14-de fevereiro de 2019; 20(1):80.

Todos os autores participaram da concepção do trabalho com contribuições substanciais para a concepção e design, aquisição de dados, análise e interpretação dos dados e redação do artigo, com aprovação final da versão a ser publicada, obedecendo, portanto, aos requisitos uniformes do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos.

Não há conflitos de interesse em potencial que possam influenciar o processo de publicação, e que não há ligação de qualquer um dos autores com empresas e/ou companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação.

Foram respeitados os princípios éticos de pesquisa com seres humanos, em conformidade com a **Resolução nº 466/2012, Resolução nº 510/2016** e que o mesmo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da nossa instituição, **sob parecer de número 2.190.929** na data de 28 de julho de 2017 sob o seguinte **número do CAAE 70623317.7.0000.5581** gerado pela Plataforma Brasil.

Não houve agência de apoio ou financiamento que tenha contribuído para o desenvolvimento desse trabalho, o mesmo partiu da concepção dos autores em face da necessidade de relatar na literatura médica os aspectos clínicos do caso, a fim de auxiliar outros médicos quando enfrentarem situações clínicas semelhantes em paciente acometido dessa rara doença genética.

Autor Correspondente:
Charles Marques Lourenço
charlesgenetica@gmail.com

Editor:
Prof. Dr. Paulo Henrique Manso

Recebido: 27/11/2020
Aprovado: 09/09/2021
