

Firdaws El ataoui Bouafia

Relação da hipofosfatasia com alterações na cavidade oral - revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências de Saúde

Porto, 2022



Firdaws El ataoui Bouafia

Relação da hipofosfatasia com alterações na cavidade oral - revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências de Saúde  
Porto, 2022

Firdaws El ataoui Bouafia

Relação da hipofosfatasia com alterações na cavidade oral - revisão narrativa

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências  
de Saúde da Universidade Fernando Pessoa como  
parte dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em Medicina Dentária

## RESUMO

A hipofosfatasia (HPP) é uma doença genética rara descoberta em 1948, causada por mutações no gene *ALPL*. Este gene codifica a enzima fosfatase alcalina não específica de tecido (TNSALP). A presença destas mutações leva à forte diminuição da atividade desta enzima nos ossos, tecidos dentários, fígado e rim, o que provoca uma diminuição da mineralização óssea.

A HPP encontra-se classificada em 6 categorias desde as formas mais severas até às mais suaves: perinatal letal, perinatal benigna, infantil, juvenil, adulta e odonto-hipofosfatasia (odonto-HPP).

Esta doença pode desenvolver-se em qualquer momento da vida e, nos casos mais graves, pode resultar em morte. A forma odonto-HPP da doença caracteriza-se pela perda precoce dos dentes e por anomalias nos vários tipos de tecido dentário. Deste modo, o diagnóstico é multidisciplinar sendo o papel do dentista primordial.

As terapias de substituição enzimática (ERT) demonstraram ser eficazes, mas a investigação ainda está em curso.

Este trabalho consiste numa revisão narrativa sobre a relação da HPP com alterações na cavidade oral.

Palavras-chave: *Hipofosfatasia, TNSALP, Odonto-hipofosfatasia*

## ABSTRACT

Hypophosphatasia (HPP) is a rare genetic disorder discovered in 1948, caused by mutations in the *ALPL* gene. This gene encodes the enzyme non-tissue specific alkaline phosphatase (TNSALP). The presence of these mutations leads to the strong decrease in the activity of this enzyme in bones, dental tissues, liver and kidneys, that provokes decreased bone mineralization.

HPP is classified into 6 categories from severe to mild forms: perinatal lethal, perinatal benign, infantile, juvenile, adult and odonto-hypophosphatasia (odonto-HPP).

This disease can develop at any time in life and, in the most severe cases, can result in death. The odonto-HPP form of the disease is characterized by early tooth loss and abnormalities in the various types of tooth tissue. In this way, the diagnosis is multidisciplinary being crucial the role of the dentist.

Enzyme replacement therapies (ERT) have been shown to be effective, but research is still ongoing.

This paper consists of a narrative review on the relationship of HPP with changes in the oral cavity.

Keywords: *Hypophosphatasia, TNSALP, Odonto-hypophosphatasia*

## AGRADECIMENTOS/DEDICATÓRIA



Je remercie Allah de m'avoir octroyé cette opportunité, d'avoir répondu à mes prières et d'avoir été mon Allié dans ce chemin. Sans LUI rien n'est réalisable.

A moi-même, pour ne pas avoir choisi la facilité, pour toute ses heures de travailles, de sacrifices ou j'ai du faire passer malgré moi l'école avant ma famille et mes amis. A cette ambition que j'ai depuis petite, à ce besoin de vouloir aller plus loin et ne pas se contenter du minimum. Ceci n'est que le début de j'espère grandes réussites. Continue de voir grand.

- A mes parents sans qui cela n'aurait pas été possible :
  - mon Père qui a cru en moi depuis le début et a travaillé dur afin de me permettre d'accéder à ce diplôme. Merci d'avoir cru en moi, et de m'avoir poussé aux moments où j'en avais le plus besoin. Finalement être têtue ça a payé : c'est ma persévérance. A toute ses piscines que tu as dû construire pour que je puisse étudier ici.
  - ma Mère qui m'a encouragé dans cette voie, qui a toujours vu grand, voulu le mieux pour moi, et qui fait passer sa famille avant elle-même. Cette année est la nôtre Madame la formatrice. Ta détermination a été mon exemple, ma motivation.Je vous en serai à jamais reconnaissante, ce diplôme est d'abord le vôtre. J'espère vous rendre fière. Je remercie Allah de m'avoir octroyé des parents bienveillants et je n'oublierai jamais les sacrifices que vous avez fait pour moi.
- A mon frère, Bilel et ses fameuses phrases à chaque période d'examen : « tfaçon ça sert à rien de stresser » merci de dédramatiser certains moments qui ont pu être difficile. Tu m'as appris que rien n'est donné, qu'il faut toujours forcer et se battre pour ce que l'on veut.
- A ma sœur Soukaina que j'ai laissé à ses 18ans et qui maintenant est devenu une jeune femme, désolé que tu ai du «subir » mon départ mdr mais grâce à ça tu as grandis. A tous ces FaceTime et ces « Jte raconterai qd tu rentre », cette distance nous aura finalement rapproché.
- A mon neveu Lyess qui a ravivé en nous le sens de la famille. Tu as réalisé mon rêve d'être d'abord tatie.

- A ma binôme Anissa avec qui j'ai passé ces 5ans, à tous ces paragraphes violets qu'on laisse derrière nous... Pour notre complémentarité, merci pour tous ces moments passés avec toi d'amitié, de galères, de doutes mais au final de réussite. On l'a fait !
- Au To Be Ftour, qui m'ont vu partir et me voient revenir : Amel, Meriam, Ines. Merci de m'avoir suivi dans mes périples, de vous être adapté à ma vie instable mdr I'm back vous me devez donc plus d'un gouter ! Merci les filles d'avoir pris soin de ma sœur lorsque je n'étais pas la. Plus que des amies, la famille. On se sait, pas besoin de long discours.
- A mes soeurises sur le gâteau : les Good Vibes/La Sauce/Les Mimis (entre autres) une amitié inattendu, spontané et sincère. Merci de m'avoir épaulé, d'avoir égayé mes journées. A ces randos, ces cafés et surtout aux story snaps interminables. Merci à toi Mimi2 de m'avoir ouvert les portes de votre incroyable amitié. Merci à Mimi1 pour cette coloc inoubliable et de loin la meilleure. A Selmoush hbiba j'étais obligé, Mimi3 Clems & RebK mes premières fans tiktok mdr, à toutes ses révisions sans motivations, j'ai hâte nos prochains santa et aid Secret. A nos prochaines aventures. Vous y êtes presque, je vous devance de peu dans ce chemin.
- A ma Belle-famille qui a dû s'adapter à tout cela. Merci d'avoir compris et de m'avoir soutenu, Salwa, Assouan, merci pour tous vos cadeaux imprévisibles.

Pour finir et surtout un des plus important, mon Mari, à toi qui as suivi mes choix sans savoir dans quoi tu t'embarqué.

Mohamed, tu as su être à la hauteur. Tu m'as prouvé que tu étais capable de me soutenir, me remonter le moral et être le mari dont j'avais besoin, aucun homme n'aurait été capable de faire ce que tu as fait pour moi. Tu as prouvé à toute ma famille que tu es à la hauteur et que tu me feras toujours passer avant tout. Tu as passé ces 5 dernières années à travailler pour moi et tu as mis de côté tes projets afin que je puisse réaliser les miens, je t'en saurai toujours reconnaissante. Merci d'avoir été mon pilier. Je suis fière de t'annoncer que ton rêve ultime est enfin arrivé : ces 5ans sont terminés.

A toutes ces personnes que je ne peux citer qui ont contribué de près ou de loin à ma réussite.

Obrigada às Professoras Fernanda Leal e Inês Lopes Cardoso pela vossa disponibilidade. Obrigada por me acompanharem ao longo da realização deste trabalho.

## ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT .....	vi
AGRADECIMENTOS/DEDICATÓRIA.....	vii
ÍNDICE DE TABELAS .....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
I. INTRODUÇÃO.....	1
___ 1.1 Materiais e Métodos .....	2
II. DESENVOLVIMENTO .....	2
___ 2.1 Hipofosfatasia: considerações gerais e etiologia .....	2
___ 2.2 Manifestações clínicas .....	4
___ 2.2.1 Perinatal letal .....	4
___ 2.2.2 Perinatal benigna .....	5
___ 2.2.3 Infantil .....	5
___ 2.2.4 Juvenil.....	5
___ 2.2.5 Adulta .....	5
___ 2.2.6 Odonto-hipofosfatasia .....	6
___ 2.3 Efeito da hipofosfatasia no desenvolvimento dentário.....	6
___ 2.4 Diagnóstico.....	8
___ 2.4.1 Diagnóstico diferencial.....	10
___ 2.5 Tratamento.....	11
III. DISCUSSÃO .....	12
IV. CONCLUSÃO.....	14
V. BIBLIOGRAFIA.....	16

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Consequências dentárias (Foster <i>et al.</i> , 2008).....	8
--	---

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALP: Fosfatase alcalina (do inglês *alkaline phosphatase*)

ERT: Terapia de substituição enzimática (do inglês *enzyme replacement therapy*)

FDA: Food and Drug Administration

HPP: Hipofosfatasia (do inglês *hypophosphatasia*)

IgG1: Imunoglobulina G1

Odonto-HPP: Odonto-hipofosfatasia (do inglês *odonto-hypophosphatasia*)

PEA: Fosfoetanolamina (do inglês *phosphoethanolamine*)

Pi: Fosfato inorgânico (do inglês *inorganic phosphate*)

PLP: Piridoxal-5-fosfato (do inglês *pyridoxal-5-phosphate*)

PPi: Pirofosfato (do inglês *pyrophosphate*)

TNSALP: Fosfatase alcalina não específica de tecido (do inglês *tissue non specific alkaline phosphatase*)

## I. INTRODUÇÃO

Em 1948, o médico canadiano Rathbun realizou um estudo de caso de uma criança com raquitismo, que estava com convulsões, mas cujo tratamento com vitamina D não estava a funcionar. Após a morte da criança devido às convulsões, os exames histopatológicos mostraram que a atividade da fosfatase alcalina (ALP) se encontrava muito reduzida (Schmidt *et al.*, 2016).

Este médico chamou, portanto, a esta doença hipofosfatasia (HPP), sendo este termo aplicado a uma doença presente numa criança com raquitismo grave, associado a uma atividade muito baixa de ALP (Mumm *et al.*, 2001).

A HPP é uma doença hereditária caracterizada pela perda dentária prematura e por uma falha de mineralização óssea (Schmidt *et al.*, 2016), sendo causada por mutações no gene *ALPL*, localizado no cromossoma 1, com *locus* p36.12 (Nunes, 2022).

A presença destas mutações resulta numa mineralização óssea reduzida, na calcificação dos tecidos e em complicações neurológicas (Simon *et al.*, 2018).

Sendo uma doença rara, a prevalência da HPP é subestimada. O diagnóstico é multidisciplinar, incluindo testes bioquímicos, história clínica e diagnóstico radiológico (Winckert *et al.*, 2017).

Esta patologia é classificada em 6 formas de acordo com os fenótipos clínicos e a idade de início de desenvolvimento dos sintomas: perinatal letal, perinatal benigna, infantil, juvenil, adulta e odonto-hipofosfatasia (odonto-HPP). A forma perinatal é a mais grave, manifestando-se com raquitismo ou osteomalacia, e o tipo mais suave é a odonto-HPP (Yamamoto-Nemoto *et al.*, 2016).

O presente estudo tem por objetivo descrever a relação da HPP com alterações na cavidade oral. Ir-se-á descrever a doença, estabelecer as patologias clínicas e sintomatológicas e também explorar o diagnóstico, tratamento e gestão da doença.

## 1.1 Materiais e Métodos

Este trabalho consiste numa revisão narrativa sobre a relação da HPP com alterações na cavidade oral, abordando as manifestações clínicas e orofaciais implicadas na HPP.

Para a pesquisa recolheu-se artigos nas bases de dados PubMed Central (PMC), Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), WileyOnlineLibrary, ScienceDirect e SpringerLink.

As palavras-chave usadas na busca, em línguas inglesa, portuguesa e francesa foram: *hypophosphatasia*, *odonto-hypophosphatasia*, *TNSALP* e *HPP*.

Foi dada prioridade a artigos publicados entre 2015 e 2021, mas também publicações editadas anteriormente, desde que consideradas relevantes para a pesquisa.

Deste modo, foram selecionadas 40 publicações que foram utilizadas para a realização deste trabalho académico.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Hipofosfatasia: considerações gerais e etiologia

A HPP é uma patologia genética, definida por uma diminuição da atividade da enzima fosfatase alcalina não específica de tecido (TNSALP).

A enzima TNSALP é codificada pelo gene *ALPL* expresso no osso, rim, fígado e dentes, tendo um papel crucial na mineralização óssea e dentária.

Existem três substratos extracelulares conhecidos da enzima TNSALP, o pirofosfato inorgânico (PPi), o piridoxal-5-fosfato (PLP), e a fosfoetanolamina (PEA). No processo de mineralização é mantido um equilíbrio entre os níveis de fosfato inorgânico (Pi) e de PPi. Durante este processo, o Pi permite a produção de hidroxiapatite, e o PPi inibe essa produção (Bianchi, 2015). Deste modo, o PPi funciona como um potente inibidor da mineralização. O papel da TNSALP é reduzir o nível de PPi (Foster *et al.*, 2013).

A causa genética da HPP encontra-se estabelecida e envolve mutações de perda de função no gene *ALPL* (Schmidt *et al.*, 2016). Até 2021 tinham sido já identificadas mais de 400 mutações diferentes (Suarez *et al.*, 2021).

A diminuição da atividade da TNSALP, resultante de mutações no gene *ALPL*, e a consequente acumulação de PPi impede a nucleação de cristais de cálcio/fosfato, o que irá atrasar o desenvolvimento de cristais de hidroxiapatite nas vesículas de matriz óssea (Bianchi, 2015). Deste modo, o aumento do PPi extracelular leva a uma defeituosa mineralização dos ossos e dentes.

Portanto, mutações no gene *ALPL* e consequente perda da função da TNSALP levam a hipomineralização (Foster *et al.*, 2013), sendo a hipomineralização esquelética a principal manifestação clínica da HPP (Bianchi, 2015).

Sendo uma doença rara, é difícil estimar a sua incidência exata, por dificuldade em estabelecer um diagnóstico. De facto, os sinais e sintomas da HPP podem ser comuns a outras doenças mais frequentes. Estima-se que para as formas graves, a prevalência desta doença seja de 1:300.000 na Europa e para formas moderadas de 1:6.379 (Suarez *et al.*, 2021).

A HPP pode ser herdada de uma forma autossómica dominante ou recessiva. Os casos clínicos mais graves são transmitidos de forma recessiva. As formas mais ligeiras são transmitidas de forma dominante ou recessiva (Suarez *et al.*, 2021).

Na forma autossómica recessiva da HPP, os indivíduos portadores (heterozigóticos) não apresentam sintomas ou apresentam sintomas ligeiros, dependendo da variante. Do cruzamento entre dois indivíduos heterozigóticos resulta uma probabilidade de ser afetado de 25%, de ser um portador assintomático de 50%, e de não ser um portador nem ser afetado de 25%.

Na forma autossómica dominante da HPP, se um dos dois pais for afetado, a criança tem 50% de hipóteses de desenvolver a doença (Nunes, 2022).

Entre as mutações já identificadas no gene *ALPL*, as mais abundantes são mutações *missense* que representam 71.2% do total de mutações. As restantes mutações incluem pequenas deleções (11.0%), mutações nos locais de *splicing* (4.9%), mutações *nonsense* (4.6%), pequenas inserções (3.4%), extensas deleções/duplicações (2.9%), inserções/deleções (1.5%) e mutações reguladoras (0.2%). Mais ainda, a grande variedade de mutações no gene *ALPL* permite numerosas combinações de mutações

heterozigóticas, que serão responsáveis pela diversidade das manifestações clínicas da HPP.

## 2.2 Manifestações clínicas

A HPP é classificada de acordo com a idade e gravidade clínica do paciente. Foram descritas 6 formas distintas com expressividade variável: perinatal letal, perinatal benigna, infantil, juvenil, adulta e odonto-HPP (Millan e Ptokin, 2012).

Formas diferentes de HPP apresentam diferentes tipos de mutações no gene *ALPL*. Assim, Michigami *et al.* (2020) observaram que as mutações p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) e p.Phe327Leu (c.979T>C) eram as mais comuns numa população japonesa, sendo normalmente associadas com as formas severa perinatal e perinatal benigna da HPP, respetivamente.

A mutação p.Glu191Lys (c.571G>A) é a mais frequente em pacientes caucasianos com HPP e foi associada com formas ligeiras da HPP (Hérasse *et al.*, 2002).

Mais estudos são necessários para permitir correlacionar genótipos e os correspondentes fenótipos associados. Estas relações são cruciais para aconselhamento genético e prognóstico adequado.

### 2.2.1 Perinatal letal

A HPP perinatal letal é a forma mais grave de HPP e com maior fatalidade (Schmidt *et al.*, 2016). A sua transmissão é autossómica recessiva (Bianchi, 2015).

Esta forma da HPP é diagnosticada *in utero*, sendo geralmente fatal. Alguns recém-nascidos podem sobreviver por apenas alguns dias, mas têm um defeito torácico raquítico que conduzirá a uma insuficiência respiratória. Outros morrem à nascença.

Os vários sintomas dos indivíduos são um aumento anormal da temperatura, nervosismo e gritos agudos. A insuficiência respiratória que causa a morte manifesta-se com convulsões, hemorragia intracraniana e anemia (Millan e Ptokin, 2012).

### **2.2.2 Perinatal benigna**

A HPP perinatal benigna caracteriza-se por um defeito ósseo no útero ou à nascença, e pode levar mais tarde a formas infantis ou adultas (Schmidt *et al.*, 2016).

### **2.3.3 Infantil**

A HPP infantil foi descrita em 1999 (Bianchi, 2015), apresentando-se clinicamente nos primeiros 6 meses de vida. Esta forma é rara e grave (Schmidt *et al.*, 2016).

O lactente é geralmente saudável, apresentando certos sinais como hipotonia ou atraso no crescimento. As imagens médicas são utilizadas para registrar e finalizar o diagnóstico. Radiologicamente, pode ser observada a desmineralização do tecido ósseo.

A doença irá progredir gradualmente para deformações dos membros e raquitismo grave (Millan e Ptokin, 2012).

### **2.2.4 Juvenil**

A HPP juvenil desenvolve-se após a idade de 1 ano. Vários sintomas clínicos estão presentes, tais como raquitismo, fraturas, marcha atrasada e, em todos os casos, deformações ósseas. O indivíduo irá apresentar perda dentária prematura (antes dos 5 anos de idade) indolor, que ajudará a confirmar o diagnóstico (Bianchi, 2015).

### **2.2.5 Adulta**

A forma de HPP adulta é dolorosa e aparece na meia-idade (Bianchi, 2015).

Nos adultos, os sinais e sintomas são muito variados, sendo os principais sintomas fraturas, anomalias dentárias e dores esqueléticas e musculares (Baujat *et al.*, 2013).

### **2.2.6 Odonto-hipofosfatasia**

A odonto-HPP é a forma menos severa de HPP, podendo afetar todos as idades. A sintomatologia apresentada envolve alterações dentárias: cárie extensiva e esfoliação prematura dos dentes. Não ocorrem deformações esqueléticas nesta forma da doença.

As imagens dentárias mostram câmaras de polpa maiores do que o normal e osso alveolar reduzido. Os dentes anteriores são mais facilmente atingidos e os incisivos são mais vezes perdidos. As crianças que sofrem de odonto-HPP necessitam de uma vigilância constante por parte do médico dentista, e, ainda mais importante, uma correta higiene oral (Bianchi, 2015).

### **2.3 Efeito da hipofosfatasia no desenvolvimento dentário**

A enzima TNSALP tem uma alta atividade nos tecidos dento-alveolares de suporte, na raiz do dente e nos tecidos periodontais (Foster *et al.*, 2013).

A mineralização é controlada pelo equilíbrio entre os níveis de Pi e de PPi no espaço extracelular. Os tecidos mineralizados do dente estão sujeitos a esta homeostasia (Foster *et al.*, 2008).

Na HPP ocorre uma acumulação extracelular de PPi que altera a mineralização dos tecidos duros dentários. Qualquer forma de HPP tem alterações dentárias que atingem os tecidos mineralizados do dente, especialmente esmalte, dentina, cemento e osso alveolar (Tabela 1). O dano é proporcional à gravidade da carência de TNSALP (Bloch-Zupan e Vaysse, 2017).

#### Cemento

A expressão da enzima TNSALP no folículo dentário inicia-se no primeiro momento da constituição do cemento (Zweifler *et al.*, 2015).

Deste modo, mutações no gene *ALPL* conduzem à perda da função da TNSALP, o que perturba o crescimento do cemento (Van Den Bos *et al.*, 2005).

O PPI em excesso prejudica fortemente a mineralização do cimento, e trabalhos histológicos revelaram que a carência de cimento é a origem da perda dentária precoce (Bianchi, 2015).

A HPP causa aplasia grave ou hipoplasia do cimento acelular radicular, provocando uma ligação insuficiente da raiz do dente ao osso alveolar adjacente (Foster *et al.*, 2013).

### Dentina

Nesta patologia, é também observada a dentinogênese defeituosa, como demonstra a presença de grandes câmaras polpares (Bianchi, 2015).

A TNSALP contribui fortemente para a bio-mineralização da dentina. A TNSALP é altamente expressa nos odontoblastos, e a sua iniciação ocorre em simultâneo com a polarização celular bem como a secreção da pré-dentina e mineralização da dentina (Foster *et al.*, 2013).

### Esmalte

Os indivíduos com HPP têm uma predisposição para a cárie, resultante da hipoplasia do esmalte (Bianchi, 2015).

De facto, a TNSALP é expressa na fase de maturação ameloblástica. Assim, compreende-se que a TNSALP tenha um papel importante na mineralização e maturação do esmalte (Yadav *et al.*, 2013).

### Ossos alveolares

Estudos realizados em doentes com HPP revelaram que a TNSALP não é requerida para a fase inicial de mineralização óssea, mas é indispensável para o desenvolvimento de cristais de hidroxiapatite (Fedde *et al.*, 1999).

**Tabela 1.** Consequências dentárias (Foster *et al.*, 2008).

<b>Tecido</b>	<b>Tipo de anomalia dentária</b>
Osso alveolar	Alveólise; Reabsorção óssea e dentária; Anquilose/reinclusão de dentes decíduos.
Cemento	Perda precoce e espontânea de dentes decíduos (antes dos 3 anos de idade) e eventualmente de dentes permanentes; O número de dentes perdidos será proporcional à gravidade da doença.
Dentina /polpa	Anomalias estruturais e de cor; Formação de dentina: paredes finas de dentina; Excessiva produção de dentina: obliteração progressiva da polpa; Câmara grande de polpa/obliteração de polpa.
Esmalte	Anomalias estruturais e de cor; Hipoplasia do esmalte – estrias; Esmalte na coroa e junção esmalte-dentina muito próximo da superfície oclusal; Cárie.

## 2.4 Diagnóstico

O inquérito médico é um método de diagnóstico relevante e pode identificar um antecedente de fraturas, ou de perda prematura de dentes decíduos na primeira infância (Reibel *et al.*, 2009).

A perda prematura de dentes decíduos é um sinal que está presente em qualquer forma da patologia, qualquer que seja a idade em que os primeiros sintomas surgem. A criança perde o dente com uma raiz íntegra, sem situação inflamatória, infecciosa ou traumática. É esta mobilidade dentária prematura que incita a família a levar a criança a uma consulta com o médico dentista (Bloch-Zupan, 2016).

O controlo clínico é fundamental para o diagnóstico da patologia, tal como as radiografias e as imagens, em todas as etapas da doença (Linglart e Salle, 2017).

As radiografias mostram vários níveis de hipomineralização e raquitismo, em função da forma da HPP. Revelam ainda diminuição do osso alveolar e das câmaras de polpa e canais radiculares aumentados (Bianchi, 2015).

Pode ser realizado um diagnóstico pré-natal em gravidezes de alto risco se as variantes patogénicas tiverem sido detetadas num dos membros da mesma família. É também possível realizar uma ultrassonografia pré-natal (Nunes, 2022).

Como complemento aos estudos clínicos e radiográficos, é necessário proceder a uma análise de sangue nos casos de HPP, havendo uma diversidade de formas de diagnóstico biológico. O diagnóstico em laboratório que se baseia na análise da atividade da TNSALP em circulação e de alguns metabolitos ou substratos da TNSALP, é um elemento essencial para a confirmação do diagnóstico (Mornet *et al.*, 2018).

Indicadores de diagnóstico da patologia são o baixo índice de TNSALP, níveis aumentados de PEA urinária e elevada concentração sérica de PLP (Haliloglu *et al.*, 2012).

A PEA é um substrato da enzima TNSALP, sendo normalmente quantificado por cromatografia na urina (Genero *et al.*, 2017). O PLP é uma coenzima derivada da vitamina B6. A TNSALP desfosforila o PLP a vitamina B6. Este é atualmente o parâmetro mais importante que contribui para o diagnóstico da HPP (Nunes, 2022).

Os níveis séricos de TNSALP são um indicador bioquímico do fenótipo da patologia e apresentam uma boa correlação com a severidade da doença, isto é, quanto mais baixo for o grau de atividade enzimática sérica, mais grave será a patologia (Haliloglu *et al.*, 2012).

O diagnóstico pré-natal é feito a partir da análise do ADN fetal das células provenientes do líquido amniótico. Atualmente, é possível realizar o diagnóstico de HPP através da sequenciação do gene *ALPL*. A análise genética é necessária em caso de resultados clínicos e bioquímicos duvidosos para o diagnóstico pré-natal de HPP severa em mulheres grávidas que já têm um filho afetado (Bianchi, 2015).

### **2.4.1 Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial de HPP varia em função da fase de vida em que o diagnóstico é efetuado (Mornet *et al.*, 2014).

#### Raquitismo

O raquitismo hipofosfatémico é uma disfunção óssea metabólica que se manifesta por alterações músculo-esqueléticas, especialmente dos membros inferiores, atraso no desenvolvimento e perturbações dentárias.

O diagnóstico diferencial é realizado pela quantificação da TNSALP. No caso de raquitismo, observa-se um aumento patológico da TNSALP, comparativamente com a HPP (Rabbani *et al.*, 2012).

#### Osteogénese imperfeita

A osteogénese imperfeita é a condição mais comparável à HPP nos primeiros anos de vida. Ainda não existe qualquer teste de deteção laboratorial para esta patologia, no entanto, diversos estudos revelaram um aumento dos níveis de TNSALP, contrariamente ao que acontece na HPP (Bloch-Zupan, 2016).

#### Doenças raras do sistema imunitário

Estas doenças, especialmente a síndrome de Papillon-Lefèvre, são suscetíveis de atingir o periodonto e provocar a perda prematura de dentes temporários e permanentes (Bloch-Zupan, 2016).

Caracterizam-se por queratoderma palmo-plantar difusa, acompanhada de doença periodontal grave, relacionada com eritema gengival (Silva *et al.*, 2018). Não existe queratose palmo-plantar na HPP (Nunes, 2022).

#### Doença periodontal

A doença periodontal é uma patologia infecciosa dos tecidos periodontais com etiologia multifatorial, que causa inflamação gengival, hemorragia gengival espontânea ou

induzida. Pode provocar a diminuição da fixação e osso alveolar, deslocação dentária e perda dentária. É uma patologia que provoca a perda dos tecidos de suporte do dente (Caton *et al.*, 2018).

É difícil de diferenciar esta patologia da HPP, pois a perda óssea alveolar pode coincidir com uma gengivite grave. No entanto, a inflamação gengival é rara na HPP (Nunes, 2022).

## 2.5 Tratamento

Os procedimentos médicos na HPP requerem o tratamento de uma vasta gama de problemas: dor crónica, lesões músculo-esqueléticas, fraturas, problemas renais, problemas psicológicos e neurológicos e problemas dentários. Não se encontram estabelecidos tratamentos médicos para HPP, mas apenas tratamentos clínicos para diminuir a sintomatologia e atenuar perturbações, e o ideal seria que os doentes recebessem o acompanhamento de uma equipa multidisciplinar com experiência (Bianchi, 2015).

Existem centros especializados dedicados à patologia, que fornecem assistência específica (Luo *et al.*, 2019).

Diversos novos métodos de tratamento estão atualmente a ser sugeridos para bebés e crianças pequenas, tais como transplantes de medula óssea, células estaminais mesenquimais, e terapia de substituição enzimática (ERT) (Bowden e Foster, 2018).

A asfotase alfa é a primeira ERT usada como opção de terapia eficaz para a HPP. Os estudos realizados revelam um significativo sucesso pela administração deste fármaco no tratamento das formas mais severas de HPP (pré-natal e infantil), levando ao aumento da mineralização óssea (Kiselnikova *et al.*, 2020).

A asfotase alfa é uma proteína formada pelo domínio catalítico da TNSALP, o fragmento Fc de imunoglobulina G1 (IgG1), e deca-aspartato que aumenta a afinidade da sua ligação à hidroxiapatite (Suarez *et al.*, 2021).

A asfotase alfa é uma ERT aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2015. É uma versão transformada da enzima humana, que substitui a enzima deficiente, elevando assim os níveis de TNSALP funcional. É recomendada para ERT a

longo prazo em doentes com HPP cujo início ocorreu antes dos 18 anos de idade, para o tratamento das manifestações ósseas da patologia (HAS, 2016).

Certos autores recomendam a administração de asfotase alfa a pacientes com a forma infantil de HPP e odonto-HPP (Kiselnikova *et al.*, 2020).

A idade do paciente no início da terapia é um fator determinante para a retificação dos sintomas dentários. A utilização adequada do tratamento na primeira infância pode favorecer a constituição regular do cemento dentário e do tecido periodontal, prevenindo o aparecimento de anomalias (Kiselnikova *et al.*, 2020).

As crianças com HPP necessitam de tratamento ortodôntico significativo, uma vez que a esfoliação precoce dos dentes pode provocar distúrbios oclusais. O objetivo é restaurar a função e a estética do jovem paciente. A cooperação entre o ortodontista e o cirurgião dentista é essencial, mas é necessário determinar caso a caso a relação benefício/risco (Okawa *et al.*, 2019).

### III. DISCUSSÃO

A HPP é uma patologia que leva à falta de mineralização óssea e, portanto, na forma odonto-HPP conduz à falta de mineralização dentária. Diversos estudos demonstraram que a perda prematura de dentes é o sintoma mais típico desta forma de HPP, sendo o diagnóstico realizado através da perda prematura dos dentes decíduos. O papel do médico dentista é, portanto, muito importante no diagnóstico primário da doença (Kiselnikova *et al.*, 2020).

Relativamente a esta patologia, estudos concordam que existe um grande atraso e erro no diagnóstico desta doença, uma vez que não há diretivas reais para o diagnóstico (Bangura *et al.*, 2020).

Efetivamente, o diagnóstico biológico da HPP é difícil, uma vez que é mais provável que os clínicos prestem atenção a níveis de TNSALP superiores aos normais e não a valores ligeiramente inferiores. A forma suave da HPP pode, portanto, passar despercebida. O nível de PPI também pode ser quantificado, no entanto não é um teste amplamente disponível no mercado, sendo raramente realizado fora do contexto da investigação. Num estudo de Bianchi (2015), foi considerado secundário o diagnóstico resultante do elevado

nível de PEA, sendo o único marcador sensível tido em conta o elevado nível de PLP (Bianchi, 2015).

No diagnóstico da HPP, é importante o cruzamento de várias técnicas, como a deteção de baixos níveis de TNSALP, associados com dados radiológicos (Yamamoto-Nemoto *et al.*, 2016). As equipas médicas (ginecologista, pediatra e dentista) devem ser informadas sobre esta patologia. A HPP deve fazer parte do diagnóstico diferencial quando um defeito de mineralização é detetado (Winckert *et al.*, 2017).

Diversos estudos afirmam que quanto mais baixo for o nível de TNSALP, mais grave será a doença (Bianchi, 2015; Haliloglu *et al.*, 2012; Kiselnikova *et al.*, 2020). Contudo, é preciso ter em conta que existem outras situações patológicas em que o nível de TNSALP pode ser baixo, como é o caso da hemocromatose. Nesta patologia o nível de TNSALP diminui uma vez que o ferro e a ferrite são fortes inibidores dessa enzima (Suarez *et al.*, 2021). É por esta razão que o diagnóstico diferencial é tão importante.

Nos últimos anos, foi testado um novo tratamento para a HPP baseado na administração de uma forma recombinante de TNSALP (asfotase alfa) (Salles, 2020). Kiselnikova *et al.* (2020) estudaram o efeito da asfotase alfa sobre o a progressão da patologia dentária dos pacientes portadores de HPP. Este estudo demonstrou que o processo de perda dentária estabiliza em indivíduos submetidos a este tratamento. Estes pacientes não apresentaram mobilidade dos dentes decíduos, não tendo ocorrido perda de dentes. Mais ainda, dentes que se encontravam previamente móveis, estabilizaram ao longo do tratamento. Apesar dos resultados promissores deste estudo, trata-se de um trabalho limitado devido ao pequeno número de pacientes avaliados (16 pacientes com idades compreendidas entre 14 meses e 17 anos), e ao facto de se tratar de um estudo prospetivo observacional, portanto não comparativo, com um baixo nível de evidência científica (Kiselnikova *et al.*, 2020).

Embora promissor, deve ser salientado que, em alguns estudos foram reportados eventos adversos com o tratamento com asfotase alfa, relacionados com reações no local de injeção (Bianchi, 2015). Num outro estudo foi relatado que alguns pacientes sofreram de calcificações vasculares após o tratamento (Suarez *et al.*, 2021). Este tratamento requer, portanto, um controlo rigoroso para o ajustamento da dose minimizando os efeitos adversos (Suarez *et al.*, 2021). Uma outra preocupação a salientar é que ainda não é claro

qual deverá ser a duração do tratamento (Mumm *et al.*, 2001). Face ao exposto, torna-se necessário continuar a procurar outras novas alternativas de tratamento.

Várias questões permanecem sem resposta nesta desordem genética, incluindo a influência da deficiência de TNSALP nos níveis de PEA urinária (Bangura *et al.*, 2020).

A HPP é uma das poucas doenças raras que tem um tratamento e em que é, portanto, possível melhorar a saúde dos doentes (Winckert *et al.*, 2017).

É, portanto, fundamental prosseguir com estudos que visem clarificar os vários aspetos desta patologia, de modo a permitir conhecê-la melhor, facilitando assim o diagnóstico.

#### IV. CONCLUSÃO

A HPP manifesta-se por uma insuficiente mineralização dos ossos e/ou dentes na presença de baixa atividade da TNSALP. Trata-se de uma patologia com expressividade variável, cujas características clínicas vão desde o natimorto sem mineralização óssea na forma mais severa, até fraturas patológicas das extremidades inferiores, na forma mais suave.

A HPP é uma doença autossómica, o que significa que não está ligada aos cromossomas sexuais, podendo, portanto, ser transmitida pelo pai ou pela mãe. As formas graves são geralmente recessivas. Nas formas dominantes, o indivíduo tem 50% de hipóteses de desenvolver a doença se um dos pais for afetado.

Esta patologia é causada por mutações no gene *ALPL*, que codifica para a enzima TNSALP. Foi demonstrado que esta enzima tem um papel importante para a mineralização óssea. Deste modo, uma diminuição da atividade da TNSALP leva a hipomineralização que leva a fraturas nos casos mais suaves ou pode mesmo conduzir à morte nos casos mais graves.

A forma odonto-HPP afeta os tecidos minerais dos dentes, observando-se deficiência em estruturas como o cimento, dentina, esmalte ou osso alveolar. A consequência destas alterações pode ser uma anomalia de cor ou em casos mais comuns uma perda prematura de dentes decíduos e mais tarde possivelmente de dentes permanentes, dependendo da gravidade da doença. A perda prematura de dentes decíduos é um aviso e uma boa forma de fazer um diagnóstico inicial.

O cirurgião dentista tem, portanto, um papel importante no diagnóstico e controlo da doença. A reabilitação protetora também é importante. As crianças com HPP devem ser examinadas por um médico dentista pediátrico várias vezes por ano, a partir do primeiro ano de idade.

O diagnóstico da HPP pode ser radiológico, clínico ou bioquímico com a quantificação dos níveis de TNSALP, entre outros. No entanto, é difícil de diagnosticar esta doença uma vez que partilha determinados sintomas com outras doenças. O diagnóstico diferencial é, portanto, importante.

Por fim, a identificação de novas variantes é importante para melhorar o diagnóstico e a gestão da doença. Alguns aspetos biológicos e genéticos relativos à etiologia da doença ainda se encontram por esclarecer e requerem mais estudo e investigação a fim de se ter uma compreensão completa da doença, permitindo um diagnóstico mais fiável e precoce. Isto ajudará a evitar possíveis erros de diagnóstico e a melhorar o prognóstico dos pacientes afetados. Além disso, tornará o conhecimento desta doença rara mais acessível à comunidade científica.

Embora se trate de uma doença rara, esta patologia deveria ser mais divulgada junto dos profissionais de saúde, uma vez que o seu diagnóstico e tratamento são multidisciplinares, requerendo a intervenção de especialistas em várias áreas médicas.

## V. BIBLIOGRAFIA

- Bangura, A., Wright, L. e Shuler, T. (2020). Hypophosphatasia: Current literature for pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Cureus*, 12(6), pp. e8594.
- Baujat, G., Cormier-Daire, V. e Le Merrer, M. (2013). Hypophosphatasia: the disease in adults. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 11, pp. 78–83.
- Bianchi, M. L. (2015). Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporosis International*, 26, pp. 2743-2757.
- Bloch-Zupan, A. (2016). Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 26(6), pp. 426-438.
- Bloch-Zupan, A. e Vaysse, F. (2017). Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. *Archives de Pédiatrie*, 24(5S2), pp. 5S80-5S84.
- Bowden, S. A. e Foster, B. L. (2018). Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, pp. 3147-3161.
- Caton, J. G. *et al.* (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification, *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20), pp. S1-S8.
- Fedde, K. N. *et al.* (1999). Alkaline phosphatase knock-out mice recapitulate the metabolic and skeletal defects of infantile hypophosphatasia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(12), pp. 2015-2026.
- Foster, B. L. *et al.* (2013). Tooth root dentin mineralization defects in a mouse model of hypophosphatasia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(2), pp. 271-282.
- Foster, B. L. *et al.* (2008). Phosphate: known and potential roles during development and regeneration of teeth and supporting structures. *Birth Defects Research. Part C, Embryo today: reviews*, 84(4), pp. 281-314.
- Gennero, I., Conte-Auriol, F. e Salles, J. P. (2017). Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Archives de Pédiatrie*, 24(5S2), pp. 5S57-5S60.
- Haliloglu, B. *et al.* (2012). Infantile loss of teeth: odontohypophosphatasia or childhood hypophosphatasia. *European Journal of Pediatrics*, 172, pp. 851-853.

- Haute autorité de santé. (2016). STRENSIQ, asfotase alfa. Disponível em <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/strensiq\\_10052016\\_avis\\_efficience.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/strensiq_10052016_avis_efficience.pdf)> Consultado em 10/04/2022.
- Hérasse, M. *et al.* (2002). Evidence of a founder effect for the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene E174K mutation in hypophosphatasia patients. *European Journal of Human Genetics*, 10(10), pp. 666-668.
- Kiselnikova, A., Vislobokova, E. e Voinova, V. (2020). Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: A series of clinical cases. *Clinical Case Reports*, 13;8(5), pp. 911-918.
- Linglart, A. e Salle, J. P. (2017). Hypophosphatasia: the contribution of imaging. *Archives de Pédiatrie*, 24(5S2), pp. 5S74-5S79.
- Luo, E. *et al.* (2019). Dental-craniofacial manifestation and treatment of rare diseases. *International Journal of Oral Science*, 11(1), pp 9.
- Michigami, T. *et al.* (2020). Hypophosphatasia in Japan: ALPL mutation analysis in 98 unrelated patients. *Calcified Tissue International*, 106(3), pp. 221-231.
- Millan, J. L. e Ptokin, H. (2012). Hypophosphatasia - pathophysiology and treatment. *Actualizaciones en Osteología*. 8(3), pp. 164-182.
- Mornet, E. *et al.* (2014). Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013. *European Journal of Human Genetics*, 22(4).
- Mornet, E. *et al.* (2018). Hypophosphatasia. *Metabolism*, 82, pp. 142-155.
- Mumm, S. *et al.* (2001). Hypophosphatasia: molecular diagnosis of Rathbun's original case. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(9), pp. 1724-1727.
- Nunes, M. E. (2022). Hypophosphatasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- Okawa, R. *et al.* (2019). Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *Public Library of Science one*, 14(10), pp. e022293.
- Rabbani, A. *et al.* (2012). Dental problems in hypophosphatemic rickets, a cross sectional study. *Iranian Journal of Pediatrics*, 22(4), pp, 531-534.
- Reibel, A. *et al.* (2009). Orodonal phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 21, pp. 4-6.
- Reibel, A. *et al.* (2009). Orodonal phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4, pp. 6.

- Salles, J. P. (2020). Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 41(1), pp. 13-27.
- Sangeeta, M. et al. (2015). Dentin dysplasia type I - A rare entity. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 19(1), pp. 110.
- Schmidt, T., Amling, M. e Barvencik, F. (2016). Hypophosphatasie Was ist gesichert in der Therapie? *Der Internist*, 57, pp. 1145-1154.
- Silva, T. S. et al. (2018). Papillon-Lefèvre syndrome, *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 93(5), pp. 771-772.
- Simon, S. et al. (2018). Hypophosphatasia: from diagnosis to treatment. *Current Rheumatology Reports*, 20(11), pp. 69.
- Suarez, J. M. et al. (2021). Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Bone Ontogeny, Embryology, and Homeostasis*, 22(9), pp. 4303.
- Van Den Bos, T. et al. (2005). Cementum and dentin in hypophosphatasia. *Journal of Dental Research*, 84(11), pp. 1021-1025.
- Whyte, M. P. (2017). Hypophosphatasia: An overview for 2017. *Bone*, 102, pp. 15-25.
- Winckert, A. et al. (2017). L'HYPOPHOSPHATASIE. *Revue Medicale de Liege*, 72(12), pp. 547-555.
- Yadav, M. C. et al. (2013). Enzyme replacement prevents enamel defects in hypophosphatasia mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(8), pp. 1722-1734.
- Yamamoto-Nemoto, S. et al. (2016). Oral Symptoms and Bone Observations in Odonto-Hypophosphatasia. *Open Journal of Stomatology*, 06(12), pp. 245-251.
- Yu, F., Wang, J. e Xu, X. (2019). Lethal perinatal hypophosphatasia caused by a novel compound heterozygous mutation: a case report. *BMC Pediatrics*, 19(1), pp.109.
- Zweifler, L. E. et al. (2015). Counter-regulatory phosphatases TNAP and NPP1 temporally regulate tooth root cementogenesis. *International Journal of Oral Science*, 7(1), pp. 27-41.