



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



PAULA DE FREITAS MOREIRA GOMES

HIPOFOSFATASIA E SUAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS: RELATO DE CASO

UBERLÂNDIA

2018

PAULA DE FREITAS MOREIRA GOMES

HIPOFOSFATASIA E SUAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da UFU, como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Odontologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Alessandra Maia de Castro Prado

Coorientadora: Prof.^a M.^a Késia Lara dos Santos Marques

UBERLÂNDIA
2018

HIPOFOSFATASIA E SUAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS: RELATO DE CASO

HYPOPHOSPHATASIA AND ITS ORAL MANIFESTATIONS: CASE REPORT

Paula de Freitas Moreira GOMES

Laura Machado Martins QUAGLIATTO

Késia Lara dos Santos MARQUES

Fabiana Sodré de OLIVEIRA

Luis Roberto da SILVA

Alessandra Maia de Castro PRADO

Setor de Pacientes Especiais do Hospital Odontológico da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brasil.

Correspondência: Alessandra Maia de Castro Prado, Avenida Pará, s/n, Bloco 2G, sala 02, Bairro Umuarama, Uberlândia, MG, Brasil, tel. 034 3225 - 8146, email: alessandramaiacp@ufu.br

AGRADECIMENTOS

“Agradecer” como verbo em *regência múltipla* refere se à: mostrar ou manifestar gratidão, render graças; penhorar, reconhecer "a um favor". Venho por meio deste, expressar gratidão a aqueles que me apoiaram e me nutriram emocionalmente, academicamente e fisicamente para que pudesse chegar aqui. Quero agradecer a Deus pela vida e por estar presente em cada dia desta jornada, me motivando com seu espírito e me fazendo crer que ele estava no comando de todas as coisas boas e ruins.

Aos meus pais, que abdicaram de tanto para que eu pudesse ter a oportunidade de tornar este sonho realidade. Por sonharem comigo inúmeras vezes quando a determinação foi o único caminho e ao meu irmão que sempre esteve do meu lado em todos os momentos, que nunca me deixou entregar os pontos, iluminando meu caminho com amor, cuidado e carinho transformando meus dias mais sozinhos em luz. Ao meu companheiro que sempre esteve ao meu lado nas noites em claro estudando e incentivando, motivando e sonhando comigo.

Aos professores desta casa que com pequenas atitudes mudaram minha forma de pensar e agir ensinaram lições valiosas sobre a vida, indo muito além de teorias e fundamentos acadêmicos. Em especial à Alessandra Maia de Castro e a Késia Lara dos Santos Marques que foram muito mais do que orientadora e coorientadora, mostrando valores, ética, profissionalismo e dedicação, sem medir esforços para que a realização deste trabalho pudesse acontecer. Aos amigos da faculdade que além de sua companhia em trabalhos e clínicas, foram cúmplices e contribuíram de maneira inenarrável nessa caminhada, em especial à Duanne Edvirges pela parceria nos momentos mais difíceis.

SUMÁRIO

Resumo	06
Introdução	08
Caso Clínico	12
Discussão	16
Conclusão	19
Referências	21

RESUMO

HIPOFOSFATASIA E SUAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS: RELATO DE CASO

A hipofosfatasia é uma doença hereditária autossômica recessiva ou dominante que afeta ambos os sexos e raças caracterizada pela falha na ação da enzima - TNAP primordial na formação de tecidos mineralizados. A manifestação da mesma pode ocorrer desde o nascimento de um feto desmineralizado até fraturas patológicas das extremidades inferiores (fase adulta). Alguns sinais clínicos comuns são: perda prematura dos dentes decíduos, redução do osso alveolar, hipomineralização craniofacial, aumento da câmara pulpar, alterações de forma, estrutura e cronologia dentária. Através de exames laboratoriais, clínicos e imaginológicos observou-se: Alterações morfológicas no crânio, séricas, baixa estatura e manifestações orais, que levaram à exclusão do diagnóstico prévio de raquitismo e o tratamento de hipofosfatasia. Este relato objetiva correlacionar os achados literários e clínicos do caso, e relatar as intervenções odontológicas evidenciando o papel do cirurgião-dentista no diagnóstico e preservação da saúde.

Palavras-chave: Anomalias congênitas, fosfatase alcalina / genética, hipofosfatasia / genética

RESUMEN

HIPÓFOSFATASIA Y SUS MANIFESTACIONES ORALES: INFORME DEL CASO

La hipofosfatasia es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva o dominante que afecta a ambos sexos y razas caracterizada por la falla en la acción de la enzima - TNAP primordial en la formación de tejidos mineralizados. La manifestación de la misma puede ocurrir desde el nacimiento de un feto desmineralizado hasta fracturas patológicas de las extremidades inferiores (fase adulta). Algunos signos clínicos comunes son: pérdida prematura de los dientes decimales, reducción del hueso alveolar, hipomineralización craneofacial, aumento de la cámara pulpar, cambios de forma, estructura y cronología dental. A través de exámenes de laboratorio, clínicos e imaginológicos se observó: alteraciones morfológicas del cráneo, séricas, baja estatura y manifestaciones orales, que llevaron a la exclusión del diagnóstico previo de raquitismo y al tratamiento de hipofosfatasia. Este relato objetiva correlacionar los hallazgos literarios y clínicos del caso, relatar las intervenciones odontológicas evidenciando el papel del cirujano-dentista en el diagnóstico y preservación de la salud.

Palabras clave: Anomalías congénitas, fosfatasa alcalina / genética, hipofosfatasia / genética

SUMMARY

HYPOPHOSPHATASIA AND ITS ORAL MANIFESTATIONS: CASE REPORT

Hypophosphatasia is an autosomal recessive or dominant hereditary disease affecting both sexes and races characterized by a failure of the - TNAP enzyme primordial in the process of mineralization tissues. The manifestation of the disease can occur from the birth of a demineralized fetus to pathological fractures of the lower extremities (adult phase). Some common clinical signs are: premature loss of deciduous teeth, reduction of alveolar bone, craniofacial hypomineralization, enlargement of the pulp chamber, changes in shape, structure and chronology of teeth. Clinical and imaging examinations revealed: morphological alterations in the skull, serum, short stature and oral manifestations, which led to the exclusion of previous diagnosis of rachitis and the treatment of hypophosphatasia. This report aims to correlate the literary and clinical findings of the case, and to report dental interventions evidencing the role of the dentist in the diagnosis and preservation of health.

Key words: Congenital Abnormalities, Alkaline Phosphatase/genetics, Hypophosphatasia/genetics

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1948 por John C. Rathbun, a Hipofosfatasia (HPP) é uma doença hereditária rara caracterizada pela deficiência na atividade da enzima fosfatase alcalina TNAP (*Tissue-nonspecific alkaline phosphatase*), essencial para o metabolismo de fosfato e formação de tecidos mineralizados⁽¹⁾.

Existem quatro genes humanos responsáveis pela codificação da TNAP. Sendo que os genes (ALPL, ALPP, ALPPL2) codificam a enzima de tecidos específicos, encontrada no intestino, placenta e células germinativas, e apenas um (TNSALP) codifica a fosfatase alcalina (FA) de tecidos não específicos, abundante no esqueleto, fígado, rim e dentes^(2,3,4).

A incidência de formas leves a moderadas da doença é provavelmente maior e provavelmente não diagnosticada⁽⁵⁾. Estudos feitos no Canadá sugerem que a prevalência das formas graves da doença é de cerca de 1: 100000 nascidos/ vivos. No Japão, as pesquisas apontam que 2-3: 100000 nascidos/ vivos desenvolvem a forma perinatal letal da hipofosfatasia. Na Europa, por sua vez, estima-se uma prevalência de 1: 300000 nascidos/ vivos para os subtipos mais severos e 1: 6370 para as formas mais brandas da doença^(2,6). Não existem estudos epidemiológicos publicados no Brasil acerca da prevalência ou probabilidade dessa síndrome.

Estudos de autópsia mostraram que a atividade da FA foi deficiente no osso, fígado e rim, enquanto que no intestino e placenta foi normal^(2,3,4) indicando a redução seletiva da atividade de todas as isoformas do TNSALP em pacientes com hipofosfatasia. Embora não existam critérios formais de diagnósticos estabelecidos, em todas as formas da doença há a presença de uma ou mais mutações patológicas no gene TNSALP, afetando sua capacidade catalítica e/ou estrutura sua além de sua função na célula.

A enzima TNSALP realiza a desfosforilação de vários substratos, incluindo o pirofosfato inorgânico (PPi) que é um inibidor da mineralização óssea produzido por osteoblastos e condrócitos levando assim ao aumento do mesmo na matriz óssea

extracelular. Portanto, o acúmulo de PPI devido à falha do TNSALP prejudica a formação de cálcio/fosfato nos tecidos com hidroxiapatita, levando ao acúmulo de osteóides não mineralizados - uma característica do raquitismo e osteomalácia - explicando assim a dificuldade no diagnóstico da HPP⁽³⁾. A dose, número, diversidade e a penetrância gênica das mutações contribuem para a expressão fenotípica altamente variável da HPP⁽⁷⁾.

A Hipofosfatase possui a expressividade mais ampla de todas as complicações ósseas. Suas manifestações clínicas vão desde a morte fetal sem osso mineralizado em suas formas mais graves, perda precoce de dentes sem outros sintomas ósseos, até fraturas das extremidades inferiores na idade adulta em sua forma mais benigna^(2,6).

Atualmente, seis formas clínicas principais são reconhecidas e guiam a estimativa do risco de recorrência, gravidade e prognóstico, sendo elas: forma Perinatal de Hipofosfatase (Letal); forma Pré Natal de Hipofosfatase (Benigna); Hipofosfatase Infantil; Hipofosfatase da Infância; Hipofosfatase do Adulto e Odontohipofosfatase. As formas perinatal letal e infantil são herdadas de forma autossômica recessiva. As formas mais leves, especialmente em adultos, podem ser herdadas de forma autossômica dominante ou recessiva em função do efeito que a mutação TNSALP tem sobre a atividade enzimática^(2,3,6).

A forma perinatal letal ou tipo I apresenta as manifestações mais graves e em geral, é diagnosticada ao nascimento com rara sobrevivência onde o neonato pode apresentar deformidades raquíticas no tórax, hipoplasia pulmonar encurtamento dos ossos longos e a morte se deve a falência respiratória^(3,8).

A Hipofosfatase pré-natal benigna ou tipo II pode ser detectada pelos sinais referentes aos ossos no período pré-natal como o encurtamento e curvatura dos membros, sendo comum a melhora espontânea dos sinais^(3,8).

A forma do lactente ou infantil, tipo III geralmente apresenta sintomatologia durante os seis meses de vida e 50% dos pacientes morrem durante o primeiro ano de

vida. É caracterizada por malformações esqueléticas semelhantes ao raquitismo, complicações respiratórias devido à deformidades no tórax, membros encurtados, déficit do crescimento, presença de uma fontanela aberta e ainda, craniossítose (fusão prematura das suturas craniais) que levam ao aumento da pressão intracraniana, complicações renais, além da perda dos decíduos (presente em todos os tipos de HPP)^(3,9,10,11,12,13).

A hipercalcemia é comum na hipofosfatase tipo III e justifica os quadros de irritabilidade, má alimentação, vômitos, anorexia, polidipsia, poliúria, desidratação, constipação, a hipotonia, e convulsões. Radiograficamente, visualiza-se uma desmineralização generalizada e alterações raquíticas das metáfises. O prognóstico geral em longo prazo é bom apesar de possíveis ocorrências de nefrocalcinose, craniossintoses e convulsões que podem ser fatais^(2,8).

A forma da infância ou tipo IV é provavelmente a forma mais heterogênea, inicia sua manifestação após os seis meses de vida. Tem como um dos sinais característicos a perda dos dentes decíduos dentro de cinco anos, iniciando-se pelos incisivos. Pode ocorrer também o atraso de marcha, baixa estatura, pernas arqueadas, hipertensão intracraniana, deformidades esqueléticas como crânio dolicocefalo e déficit do desenvolvimento motor. Radiograficamente são observadas pequenas áreas radiolúcidas mal delimitadas e uniformemente espaçadas, defeitos ósseos localizados próximos a extremidades de ossos longos e perda de osso alveolar. Geralmente acompanha um histórico de fraturas e dor óssea. Nas formas clínicas neonatais e infantis da HPP, as convulsões influenciadas pela deficiência central de vitamina B6 são características, apesar do acúmulo plasmático de PLP^(9,11,13,14,15).

A forma do adulto ou tipo V costuma ocorrer durante a meia idade, porém, pode se tornar debilitante^(16,17,18). Os pacientes costumam apresentar histórico de perda prematura da dentição decídua e até dos permanentes (raro) podendo ocorrer dores na coxa e pé devido à pseudofraturas do fêmur e metatarsos, dor musculoesquelética, poliartropatia incapacitante ou condrocalcinose, fratura grave de baixo trauma,

incapacidade funcional e cirurgias ortopédicas^(6,1219).

A Odontohipofosfatase ou tipo VI atinge crianças e adultos e sua única característica clínica é o comprometimento dentário com perda prematura e espontânea dos dentes decíduos hígidos sem sinais de inflamação ou comprometimento periodontal que geralmente são indistinguíveis daqueles em pacientes com as formas adulto e infantil^(3,8). A perda óssea alveolar é aparente, mas não há anormalidades esqueléticas evidentes⁽¹¹⁾.

A pseudohipofosfatase apresenta mesmo quadro clínico e radiográfico da hipofosfatase tipo III, porém com a atividade de FA sérica normal ou levemente aumentada^(20,21). Nos casos em que a doença se manifesta de forma mais branda, o indivíduo não exibe alterações detectáveis na formação esquelética, apresentando perda precoce de dentes decíduos ou permanentes e outras anormalidades como: o atraso na erupção dos dentes, raízes curtas, falta de cimento acelular, defeitos na polpa, dentina e na formação do esmalte dentário, anormalidades da coroa, cáries dentárias, dor óssea, curvatura das pernas, fraturas recorrentes e insuficiência muscular⁽²²⁾.

Segundo White (2016)⁽³⁾, as formas da doença que apresentam manifestações tenras exprimem um prognóstico pior devido às complicações de suas alterações esqueléticas potencialmente letais^(3,11,23).

A perda prematura de dentes decíduos é considerada uma característica marcante em praticamente todas as apresentações da doença^(2,3). Diante disto, este relato clínico, tem como objetivo relacionar os achados da literatura com as características clínicas do paciente em questão e ressaltar a importância do cirurgião - dentista no processo do diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com HPP.

Os registros obtidos neste relato foram previamente autorizados pelo responsável legal (mãe) através da concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado no estudo, onde permite a divulgação de dados médicos,

odontológicos e de imagem de seu filho, presentes nos respectivos prontuários.

CASO CLÍNICO

Paciente leucoderma, 3 anos de idade, sexo masculino, nascido a termo (3,300 kg; 46cm; perímetro cefálico 36; índice APGAR: 9 e 10), compareceu ao ambulatório de Genética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia com diagnóstico de raquitismo devido a síndrome de Hipofosfatasia deferido pela equipe de genética médica local. (Figura 1).



Figura 1. Paciente V.S.O.S durante avaliação odontológica no Setor de Pacientes Especiais.

Por meio de exames de investigação metabólica, observou-se uma redução nos níveis do paratormônio (PTH) e aumento de cálcio excretado na urina, devido à grande quantidade de cálcio sérico. Sabe-se que o principal fator regulador da secreção do PTH pela paratireoide é o nível sanguíneo de Ca^{+} , dessa forma a secreção do hormônio varia inversamente com a concentração sérica de Ca^{+} .

A suspensão da medicação para raquitismo possibilitou a observação de níveis normais de vitamina D ativa nos resultados dos exames realizados descartando o diagnóstico anterior e os baixos níveis de fosfatase alcalina.

Ao exame clínico, o paciente apresentou baixa estatura, deformações esqueléticas semelhantes ao raquitismo, manifestações bucais como a perda precoce dos dentes decíduos (incisivos centrais inferiores, com um ano e seis meses) (Fig. 3). A mãe relatou durante anamnese que o mesmo apresentava intensa mobilidade

dentária, sem histórico de trauma ou sinais de inflamação, motivo pelo qual foi encaminhado para avaliação odontológica no Setor de Pacientes Especiais do Hospital odontológico da UFU. A mãe relatou ainda que o menor apresentava dificuldade para andar, fraqueza muscular, queixa de dor nas articulações e pernas arqueadas.

Ao verificar o histórico familiar, foi observado que a mãe do paciente também apresentava baixa estatura, ligeiro encurvamento de ossos longos, histórico de dor óssea, algumas fraturas e a perda da dentição decídua precoce e espontânea, porém sem alterações na dentição permanente, assim como o paciente (relato próprio).

O paciente foi avaliado por equipe médica multiprofissional e ao exame clínico, observou-se uma modificação no formato do crânio (Fig. 3.), possivelmente devido, à craniossinostose que é um achado comum na hipofosfatasia capaz de alterar a pressão intracraniana e que, por isso, merece atenção (Fig. 3 A e B).

Outras manifestações clínicas como a alteração hormonal (excesso de pelos), dificuldades respiratórias necessitando de internações devido aos quadros de pneumonia e broncoespasmos também foram observados.

Ao exame radiográfico, foi verificada uma rarefação óssea universal, incluindo, bacia, rádio, ulna, fêmur, tíbia e fíbula bilateralmente com deformidade em “taça” das metáfises ósseas e encurtamento das diáfises (Fig. 2 .A), coluna vertebral (Fig. 2.B), mãos (Fig. 2.C) e pés (Fig. 2.D),

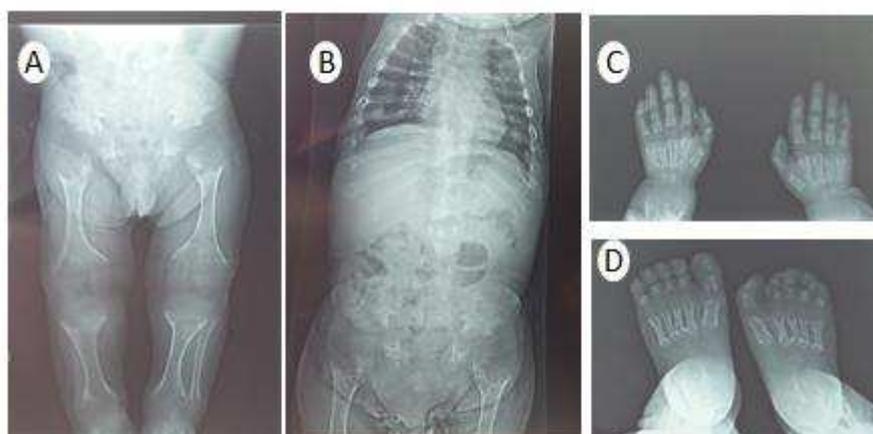


Figura 2: Radiografias de bacia e membros inferiores (A), coluna vertebral/vista frontal (B), mãos (C) e pés (D).

Ao exame de tomografia de crânio evidenciou se importantes alterações morfológicas, áreas de hipomineralização e tábua óssea fina (Fig. 3, A e B).



Figura 3: Tomografia de crânio, perfis do plano coronal (A) e plano axial (B) evidenciando áreas importantes de hipomineralização.

Com a realização do exame radiográfico panorâmico foi possível observar a condição óssea e dentária, assim como a formação dos germes de dentes permanentes (Fig. 4).

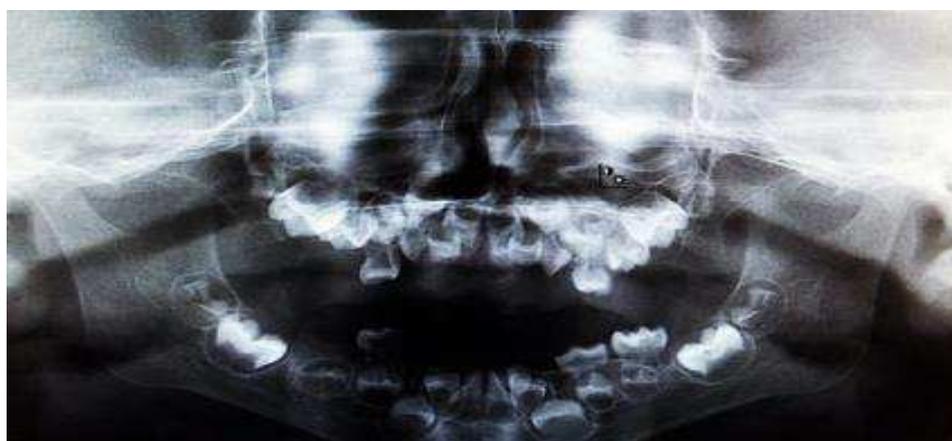


Figura 4: Radiografia panorâmica para observar condição óssea e formação de germes de dentes permanentes.

Em continuidade aos exames diagnósticos foi realizado o sequenciamento genético da criança e seus responsáveis confirmando assim, mutações do gene TNSALP e concluindo o diagnóstico de hipofosfatasia.

No Setor de Pacientes Especiais da UFU, foram realizados vários exames clínicos, radiológicos complementares e retornos trimestrais justificados pela avaliação em alto risco. A equipe de atenção odontológica prestou atendimentos conservadores

visando a preservação dos elementos dentários como profilaxias, orientações, higienização bucal supervisionada e selantes na face oclusal, quando indicados.

Mediante consulta de avaliação clínica odontológica, o paciente apresentou ausência dos dentes incisivos centrais superiores e inferiores, devido à esfoliação precoce e espontânea. Encontravam - se hígidos na cavidade bucal os elementos dentários; 84, 74,64 e 54. Notou - se também nas características dentais o atraso na cronologia de erupção, raízes curtas, defeitos na formação dentinária e do esmalte, anormalidades na coroa (formato de concha), redução da altura alveolar, ampla câmara pulpar.

Foram realizadas sessões de acompanhamento da erupção dos elementos dentários (75, 65) onde foram realizadas profilaxia e HBS visto que estes apresentaram inflamação periodontal durante a erupção além da avaliação da condição periodontal dos caninos.

Posteriormente houve necessidade de aplicação de selante nos elementos dentários 74,75, 84 e 85 e apesar do tratamento preventivo, em 2017 durante exame clínico o elemento 85 apresentou mobilidade e coleção purulenta com drenagem por via sulcular justificando sua exodontia.

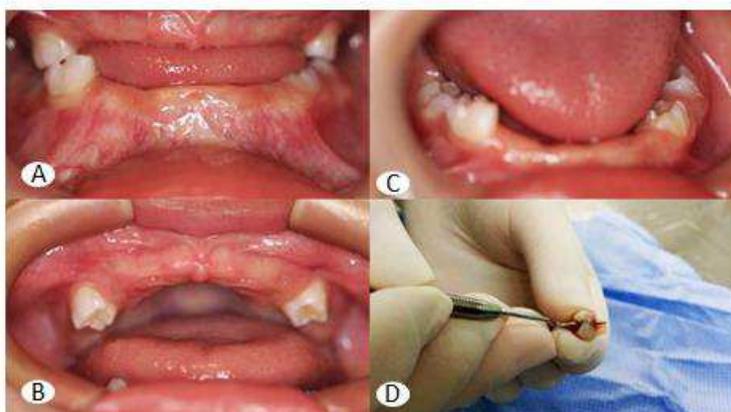


Figura 5: Ausência de dentes decíduos inferiores (A) e superiores (B) devido à esfoliação precoce espontânea. Presença dos dentes decíduos 74,75, 84 e 85 (C). Dente decíduo 85 após exodontia realizada em função da extensa lesão cariosa, mobilidade e comprometimento pulpar (D).

O paciente recebeu atenção integral, multiprofissional e multidisciplinar, sendo

apresentada ao mesmo a opção do tratamento com reposição enzimática, acompanhamento nutricional, fisioterapêutico, odontológico e de outras áreas da saúde. Após o início do tratamento com reposição enzimática (Asfotase Alfa), o mesmo apresentou melhora significativa do seu quadro geral, especialmente no quadro respiratório. As internações por broncoespasmos e bronquite foram erradicadas, houve alívio das dores articulares (conjuntamente ao trabalho fisioterapêutico realizado na APAE), melhora na coordenação motora, na densidade óssea, motilidade e do crescimento.

Atualmente o paciente permanece em tratamento de reposição enzimática recebendo a aplicação subcutânea da enzima (Asfotase Alfa), três vezes por semana nas regiões de braços, pernas e glúteos, aplicadas em casa. O mesmo segue em acompanhamento no Ambulatório de Genética e no setor de Pacientes Especiais da do Hospital Odontológico da UFU e em tratamento por tempo indeterminado.

DISCUSSÃO

A manifestação oral típica da hipofosfatase é a perda prematura e espontânea de dentes decíduos, que também foi encontrada neste relato de caso, assim; esta característica pode ser um importante critério para auxiliar no diagnóstico da HPP.

Apesar de muitos relatos na literatura descreverem os efeitos da doença sobre a dentição decídua, apenas alguns relataram estes sintomas na dentição permanente^(6,8,24,25). Além disso, outros achados orais já foram citados, como: redução da altura do osso alveolar, hipoplasia do cemento, ampliação das câmaras pulpares e dos canais radiculares, hipoplasia do esmalte, e formação retardada da dentina⁽⁸⁾, corroborando para os resultados encontrados neste relato de caso.

Atualmente, existem algumas teorias que procuram explicar a esfoliação precoce de dentes decíduos sem sinais de trauma, inflamação e/ou reabsorção radicular. Uma perturbação e formação anormal do cemento já foi histologicamente observada em pacientes com hipofosfatase, por isso tem sido proposta como a

principal razão para o início da perda dentária⁽²⁵⁻²⁷⁾.

A fosfatase alcalina é uma enzima essencial na formação de tecidos mineralizados. A mesma é responsável por hidrolisar pirofosfato inorgânico liberando fosfato inorgânico (PI), o qual é essencial para a formação de cristais de hidroxiapatita^(4,24,28). Sabe-se que o principal mineral contido no cimento é a hidroxiapatita, representando cerca de 60% do seu peso, sendo assim, essa estrutura periodontal está diretamente relacionada e prejudicada na hipofosfatasia. Esse fato pode explicar a mobilidade dentária observada em pacientes com HPP.

Okawa et al.(2012)⁽²⁹⁾ analisaram 19 casos de HPP a partir de informações coletadas em clínicas odontológicas de 29 hospitais universitários em todo o Japão. O estudo trouxe informações importantes sobre os principais dentes afetados e as causas primárias da esfoliação. Assim notou - se que a esfoliação precoce dos incisivos centrais inferiores 71 e 81 antes dos quatro anos de idade foi observada em 74% (14/19 casos) e a taxa de esfoliação precoce dos incisivos laterais inferiores foi de 47% dos casos e esfoliação precoce dos decíduos anteriores superiores foi observada em 47% dos casos⁽²⁹⁾ reforçando a hipótese de que a região anterior é a mais afetada, assim como relatado no presente caso.

Segundo os autores supracitados, o acometimento destes dentes pode estar relacionado com o fato de que estes costumam ser os primeiros dentes a irromper na cavidade bucal, possuírem anatomia de raízes curtas e tamanho pequeno recebendo altos níveis de força dos tecidos moles periféricos. Acredita-se também o acometimento cementário dos tais resulta na incapacidade de suportar níveis elevados de cargas e pressão como em dentes sadios resultando no comprometimento irreversível dos tecidos periodontais e indução de perda óssea sem sinais de inflamação⁽²⁹⁾.

Lepe et al. descreveu um caso de hipofosfatasia na infância sem manifestações dentárias na idade adulta. Um fator importante a ser considerado é que no momento da ocorrência da doença na forma adulta, a odontogênese já havia sido

concluída^(26,30,31). Esta hipótese poderia explicar a razão pela qual a mãe do paciente do presente relato de caso, assim como a maioria dos pais não apresentaram defeitos dentários detectáveis na dentição permanente.

Segundo W. Beertsen et al. devido ao defeito no cimento nos dentes de pacientes com hipofosfatase, as fibrilas de colágeno do ligamento periodontal não conectam-se à raiz através das fibras de Sharpey. Na maioria dos locais, o ligamento é separado da dentina por uma camada densa contendo material não fibrilar^(32,33).

Embora a condição periodontal não pudesse ser avaliada em todos os pacientes doentes, W. Beertsen et al. afirmaram que a perda de dentes decíduos não é necessariamente devido à infecção periodontal. Acredita-se que o crescimento apical do biofilme é o resultado e não a causa de perda de inserção na hipofosfatase, isso quer dizer que o acúmulo de bactérias acelera o processo de esfoliação precoce, mas não é o responsável direto nesse processo^(32,33). Apesar de não se poder afirmar a infecção seja a principal causa, neste relato de caso houve perda do elemento dentário 85 que apresentava mobilidade avançada, processo infeccioso com comprometimento pulpar e lesão cariosa extensa.

Além dessas alterações, outras anormalidades dentárias devem ser investigadas, como número, forma, tamanho, estrutura e características de erupção. Reibel et al.⁽⁸⁾ realizaram um estudo em 2009 no qual avaliaram cinco pacientes diagnosticados com hipofosfatase e analisaram as características orais dos mesmos, correlacionando-as de acordo com o subtipo e gravidade da doença. Os autores concluíram que as características clássicas da hipofosfatase (perda prematura de dentes decíduos, redução da altura óssea alveolar e aumento da câmara pulpar) foram observadas em todos os pacientes. Nas formas mais graves da doença, outras anormalidades dentárias, como alterações na forma do dente (coroas menores, anormalidades na forma das raízes), estrutura (hipoplasia do esmalte e alteração de cor na dentição permanente) e atraso na cronologia de erupção, também foram descritas⁽⁸⁾. Estes achados também foram encontrados neste relato de caso.

Sobre o tratamento da doença, foi descoberto e aprovado recentemente a terapia de reposição enzimática (Asfotase Alfa), oferecendo ao paciente uma melhora significativa do seu quadro geral. Dentro dessa melhora espera-se uma boa saúde óssea avaliada por radiografia, reestabelecimento da força muscular, crescimento importante em crianças muito comprometidas e de baixa estatura, melhora na função física e resolução da dor e incapacidade^(34,35,36). Este tratamento foi a opção indicada para o paciente do presente relato de caso.

O desenvolvimento da tecnologia na área médica tem permitido o aumento da sobrevida sem sequelas aos pacientes⁽³⁷⁾ especialmente naqueles com ventilação mecânica ou convulsões dependentes de vitamina B6 (aumento da sobrevida de 5 para 76% e de 0 a 77%), respectivamente e aumentando de 27% para 84% nos casos de 5 a 10 anos^(37, 38).

CONCLUSÃO

A atuação multiprofissional é essencial no diagnóstico e oferecer um tratamento adequado aos pacientes com HPP, assim sendo, é de suma importância que o cirurgião-dentista saiba diferenciar os sinais clínicos orais que doenças sistêmicas e genéticas apresentam, como mobilidade dentária avançada e perda precoce de dentes decíduos sem causa específica. Essa percepção clínica coloca o profissional da odontologia na importante função de contribuir para o diagnóstico, manejo e acompanhamento de pacientes com hipofosfatase, oferecendo aos mesmos um atendimento integral adequado e multiprofissional.

A comparação entre as características gerais e odontológicas encontradas na literatura e neste relato de caso foram descritas na tabela 1.

CARACTERÍSTICAS ENCONTRADAS NA LITERATURA EM PESSOAS COM HIPOFOSFATASIA	CASO
CARACTERÍSTICAS GERAIS	
Dificuldades respiratórias (padrão eupnéico)	+
Pernas arqueadas	+

Deformação esquelética semelhante ao raquitismo	+
Dificuldade/dor ao andar	+
Alteração no formato da cabeça	+
Alteração da proporção corpórea (baixo)	+
Craniossítose	+
Aumento do cálcio na urina (hipercalcemia)	+
Redução do PTH	+
Nível normal de vitamina D	+
Baixo nível de fosfatase alcalina	+
Rarefação óssea universal	+
Encurtamento das diáfises ósseas	+
Fraturas por estresse	-
Osteoartropatias	-
Mutação no gene Alpl (cromossomo 1)	+
Fraqueza muscular	+
Hipomineralização generalizada	+
Retardo no crescimento	+
Hipertensão intracraniana	-
Anormalidades metafisárias	+
Plagiocefalia	-
Baixos níveis do hormônio da paratireoide.	+
CARACTERÍSTICAS ODONTOLÓGICAS	
Perda prematura dentária	+
Atraso na erupção dos dentes	+
Raízes curtas	+
Falta de cemento acelular	Não analisado
Defeitos na formação dentinária	+
Defeitos na formação do esmalte dentário	+
Anormalidades da coroa	+
Caries dentárias severas	+
Perda dentária em adultos	Não analisado
Redução da altura do osso alveolar	+
Aumento das câmaras pulpares	+
Aplasia ou hipoplasia grave do cemento acelular	Não analisado

REFERÊNCIAS

1. Rathbun JC. Hypophosphatasia: a new developmental anomaly Am. J. Dis. Child 1948. 75, 75822–831.
2. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2016 Feb 4]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. Gene Reviews. Seattle 1993-2017.
3. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2016 Apr;12(4):233-46.
4. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. Calcif Tissue Int. 2016 Apr;98(4):398-416.
5. Rodrigues, T. Análise da regulação de genes associados ao metabolismo do fosfato em células da polpa e ligamento periodontal e suas associações na regeneração periodontal: estudo "in vitro" e "in vivo". Piracicaba, 2011.
6. Bloch-Zupan A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective. Int J Paediatr Dent. 2016 Nov;26(6):426-438.
7. McKiernan¹ J, Dong RL, Berg E, Scotty P, Mundt L, Larson IR. Mutational and biochemical findings in adults with persistent hypophosphatasemia. Osteoporos Int 2017. 28:2343–2348.
8. Reibel A, Manière MC, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, Bloch-Zupan A. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. J Rare Dis. 2009 Feb 21;4:6. doi:10.1186/1750-1172-4-6.
9. M.P. Whyte, C.R. Greenberg, N.J. Salman, M.B. Bober, W.H. McAlister, B. Van Sickle, D. Wenkert, T.S. Edgar, M.L. Bauer, M. Hamdan, J.H. Simmons, N. Bishop, R.E. Lutz, M. McGinn, S. Craig, J.N. Moore, J1.W. Taylor, R.H. Cleveland, W.R. Cranley, R. Lim, T.D. Thacher, J.E. Mayhew, M. Downs, J.L. Millan, A. Skrinar, P. Crine, H. Landy, Enzyme replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia, N. Engl. J. Med. 366 (2012) 904–913.
10. Whyte MP, Valdes MJ, Ryan LM, McAlister WH. Infantile hypophosphatasia: enzyme replacement therapy by intravenous infusion

- of alkaline phosphatase-rich plasma from patients with Paget bone disease, *J. Pediatr.* 101 [1982] 379–386.
11. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 (2): 380–388
 12. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years' experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015; 75: 229–239.
 13. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Genetics of bone biology and skeletal disease. Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T. San Diego. Academic Press; 2013. p. 337–360.
 14. Taillard F, Desbois JC, Delepine N, Gretillat F, Allaneau C, Herrault AL. Hypophosphatasie affection polymorphe de fréquence peut-être sous estimée [French], *Infantile* 91 (1984) 559–576.
 15. Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia, *Pediatr. 1988 Pathol.* 8 483–493.
 16. Teitelbaum MD, Steven MD, Murphy WA, Bergfeld MBA, Louis A. Adult Hypophosphatasia: clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. whyte michael. *Medicine* 1979, Sept. 58 (5):329-347.
 17. Coe JD, Murphy WA, Whyte MP. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am.* 1986; Sep;68(7):981-90 PMID: 3745261
 18. Robert S. Weinstein, MD; Michael P. Whyte, MD. Fifty-year follow-up of hypophosphatasia. *Arch Intern Med.* 1981;141(12):1720-1721.
 19. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T (eds). *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. New York: Academic Press, 2013: 337–360.
 20. Scriver CR, Caneron D. Pseudohypophosphatasia. *New Engl J Med*, 1969; 281:604-606.
 21. Moore CA, Wappner RS, Coburn SD, Mulivor RA, Fedde KN, and Whyte MP: Pseudohypophosphatasia: clinical, radiographic and biochemical characteristics in a second case. *Am J Hum Genet*, 1990; 47 (68).

22. Linglart BD. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Jun;14(3):95-105.
23. Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:113-27.
24. Mornet E. Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations. *Subcell Biochem.* 2015;76:25-43.
25. Liu H, Li J, Lei H, Zhu T, Gan Y, Ge L. Genetic etiology and dental pulp cell deficiency of hypophosphatasia. *J Dent Res.* 2010 Dec;89(12):1373-7.
26. El-Labban NG, Lee KW, Rule D. Permanent teeth in hypophosphatasia: light and electron microscopic study. *J Oral Pathol Med.* 1991 Aug;20(7):352-60.
27. Okawa R, Iijima O, Kishino M, Okawa H, Toyosawa S, Sugano-Tajima H, Shimada T, Okada T, Ozono K, Ooshima T, Nakano K. Gene therapy improves dental manifestations in hypophosphatasia model mice. *J Periodontal Res.* 2016 Aug 26.
28. Wang ZY, Zhang K, Zheng GS, Qiao W, Su YX. Current concepts in odontohypophosphatasia form of hypophosphatasia and report of two cases. *BMC Oral Health.* 2016 Aug 17;16(1):70.
29. Okawa R, Nakano K, Matsumoto M, Kawabata K, Oshima T. Oral manifestations of patients with hypophosphatasia. *Pediatric Dental Journal* 22(2):155-162, 2012).
30. Miyamoto E, Nakano K, Tamura K, Nomura R, Sasaki Y, Ooshima T. Clinical and microbiological evaluations of children with hypophosphatasia affected by periodontitis. *Pediatric Dental Journal* 17(1): 84-92, 2007.
31. Lepe X, Rothwell BR, Banich S, Page RC. Absence of adult dental anomalies in familial hypophosphatasia. *J Periodontal Res* 1997 32: 375-380.
32. Van den Bos T, Handoko G, Niehof A, Ryan LM, Coburn SP, Whyte MP, Beertsen W. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res.* 2005 Nov;84(11):1021-5.
33. Beertsen W, van den Bos T, Everst V. Root development in mice lacking functional tissue non-specific alkaline phosphatase gene: inhibition off acellular cementum formation. *J. Dent. Res.* 1999 78: 1221-1229.

34. McKee MD, Nakano Y, Masica DL, Gray JJ, Lemire I, Heft R, Whyte MP, Crine P, Millán JL. Enzyme replacement therapy prevents dental defects in a model of hypophosphatasia. *J. Dent. Res.* 2011 Apr;90(4):470-6. doi: 10.1177/0022034510393517.
35. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, Mack KE, Hamilton K, Kagan K, Fujita KP, Thompson DD, Moseley S, Odrijin T, Rockman-Greenberg C. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight.* 2016 Jun 16;1(9):e85971.
36. Hofmann C, Seefried L, Jakob F. Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia. *Drugs Today (Barc).* 2016 May;52(5):271-85.
37. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J med* 2012;366:904–13.
38. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:334-42.

Instrucciones a los autores

Forma, preparación y entrega de los manuscritos

Presentación de las referencias bibliográficas

Sistema de arbitraje

a. Forma, preparación y entrega de los manuscritos (persona a la que deben ser enviados, dirección postal y/o correo electrónico).

Los manuscritos serán enviados al Departamento de Publicaciones de la Facultad de Odontología, Universidad de la República, en formato electrónico a unipubli@odon.edu.uy cumpliendo las siguientes indicaciones: a) Nota de solicitud de la publicación constando: título del artículo en español e inglés; nombres completos de cada uno de los autores colocados uno por línea y numerados con superíndice, número ORCID y afiliación institucional actual; nombre, dirección postal, electrónica y teléfono del autor principal, declaración de no existencia de conflicto de intereses; fuente de financiamiento y aprobación de Comité de Ética si es del caso. b) Requisitos del artículo: El trabajo deberá ser presentado en formato Word, hoja A4, márgenes de 25mm, letra Arial o Verdana11 o Calibri 12; interlineado a doble espacio; las paginas deben ser numeradas consecutivamente comenzando por la del título; no puede superar las 18 carillas en trabajos de revisión, 15 en investigación y 12 en casos clínicos. (sin incluir las referencias); en ningún caso deben constar los nombres de los autores ni sus afiliaciones en este manuscrito (los cuales se debieron registrar en la nota de solicitud).

Los manuscritos aceptados para publicación en español serán traducidos al idioma inglés por una profesional asesorada por el equipo editorial y con el aval final de los autores.

Características del original -.

Los trabajos deberán ser redactados en español, en forma clara y concisa, empleando un vocabulario académico, sencillo y directo, sin notas al pie de página y separaciones innecesarias de partes del texto bajo la forma de anexos o apéndices. Se describen sus elementos básicos:

1) Página inicial: Título en español e inglés, evitando las abreviaturas, pudiendo tener subtítulo; Resumen (español e inglés), de hasta 150 palabras, destacando objetivos, métodos, resultados más importantes y conclusiones principales. Palabras clave (español e inglés) deberá emplear términos listados en el Medical Subject Heading (MeSH), del Index Medicus. En investigaciones, figurará el lugar de realización.

2) Estructura- Los trabajos de investigación constarán de: introducción y antecedentes, métodos, resultados, discusión, conclusiones y referencias. Los artículos de revisión bibliográfica o actualización contarán con: introducción, revisión y

el método utilizado para la obtención de los datos, desarrollo, discusión, conclusiones y referencias. La presentación de casos clínicos se organizará en: introducción, antecedentes, descripción, discusión, conclusiones y referencias.

3) Ilustraciones- Los esquemas, gráficos, tablas, dibujos o fotografías deben incluirse en el manuscrito, en el espacio que el autor considere pertinente, numerados correlativamente y si fuera necesario, con leyendas explicativas concisas. No se podrán reproducir aquellas ya publicadas en libros o revistas sin autorización expresa del autor.

b. Presentación de las referencias bibliográficas (ejemplos).

Serán numeradas consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto donde deberán identificarse mediante números arábigos con subíndice y entre paréntesis ⁽¹⁾, ⁽²⁻⁵⁾. Se presentarán de la siguiente manera:

Artículo de Revistas- Apellido e iniciales de todos los autores. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen y número o fascículo entre paréntesis: número de página inicial-final. Ej.: Wilbur O. Alternate occlusal schemes. J. Prosth. Dent. 1991; 65 (1): 54-5.

Libros- Apellidos e iniciales de todos los autores. Título del libro. Edición. Ciudad de publicación: Editorial; Año. páginas

Ej.: Dawson P. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los problemas oclusales. 1era ed. Barcelona: Salvat; 1991 506p

Capítulo de un libro

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. Como elemento de enlace la preposición "En" (si el texto está en español). Autores del libro. Título y subtítulo del libro. Número de edición. Ciudad de edición: Editorial, año de publicación. Página inicial-página final.

Ej.: Carranza, FA. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. En: Periodoncia Clínica de Glickman. 7ed. México: Interamericana, 1993. p31-75

Congresos, conferencias, seminarios, mesas redondas

Autor. Título del trabajo presentado. En: Número e título del congreso. Lugar de realización. Fecha de realización

Ej: Dartora PC, Watcher HF, Campomanes RM. Nova alternativa de separação de PVC na performance da reciclagem do PET. [DVD]. En: XVII Jornadas de jóvenes investigadores Asociación de Universidades Grupo Montevideo. Concordia, Entre Ríos, Argentina. 27, 28 e 29 de octubre de 2009

Material electrónico.

Libro en línea

Autor/es. Título [en línea]. Ciudad de publicación: Editor; año de publicación [fecha de acceso:]. Disponible en: dirección electrónica.

Ej.: Otero M. J, Otero I, JI. Manual de bioseguridad en odontología.[en línea] Lima: sl, 2002. [fecha de acceso: 29 de marzo de 2011]. Disponible en:

<http://www.odontomarketing.com/BIOSEGURIDAD.pdf>.

Artículo de revista en línea

Autor del artículo. Título del artículo. Título abreviado de la revista [en línea] Año; volumen (número): pp. [Fecha de acceso: fecha aproximada cuando fue consultada la página]. Disponible en: dirección web

Ej.: Bruggeman OM et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? Cad Saude Publica [en línea] 2005; 21(5):pp. [Fecha de acceso: 18 de diciembre de 2011]. Disponible en: www.scielo.br

c. Sistema de arbitraje. Corresponde a las categorías doblemente arbitrada y doble ciego (double-blinded). Cada trabajo será estudiado por el Departamento y los Árbitros designados para el caso, que podrán aceptarlo con o sin cambios, enviar a una segunda revisión o rechazarlo. El orden de publicación no será cronológico, sino que estará supeditado al criterio editorial vigente para cada número de la revista. Los editores deben recibir una respuesta detallada de los autores a cada una de las críticas y sugerencias producto del proceso de arbitraje.

Los árbitros dictaminarán:

- originalidad,
- relevancia,
- estructura (de acuerdo a las normas vigentes),
- pertinencia,
- contenido,
- redacción.