

HPP: muito além dos ossos

Entenda como essa doença progressiva e multissistêmica pode ter impactos funcionais e/ou estruturais significativos nos pacientes.



índice ✨

A importância do olhar
clínico atento à saúde óssea

Fragilidade óssea:
o que está por trás?

O diagnóstico diferencial da HPP:
variações com a idade do paciente³

Entendendo a fisiologia
da formação óssea

O que a Fosfatase Alcalina (FAL)
pode esconder quando é HPP?

Checklist para
investigação da HPP



A importância do olhar clínico atento à saúde óssea ¹

A saúde óssea é um dos pilares fundamentais do desenvolvimento infantil. A formação adequada dos ossos impacta não apenas o crescimento, mas também a qualidade de vida, na mobilidade e, por consequência, no desenvolvimento futuro das crianças¹.

Fraturas, dores, atraso no crescimento e quedas frequentes são sinais de alerta que merecem atenção redobrada. A avaliação clínica de condições ósseas pode ser desafiadora, já que diversas patologias compartilham sintomas semelhantes, como fragilidade óssea, incluindo a própria HPP¹.

Fatores nutricionais, atividade física, doenças endócrinas e genéticas podem influenciar na formação e na resistência dos ossos¹.



E quando o cenário não se encaixa no esperado?

E quando a fragilidade óssea surge de forma desproporcional?

E quando as fraturas se repetem, os dentes caem cedo demais, ou a dor não encontra explicação?

Nem toda fragilidade óssea é causada por falta de cálcio, vitamina D ou traumatismos. Em alguns casos, **o problema pode estar no desequilíbrio entre os processos de formação e reabsorção óssea**, afetando a qualidade de vida das crianças.¹

A fragilidade óssea deve ser vista como um sintoma de alerta e investigação para a presença de outras condições osteometabólicas que possam estar contribuindo para essa alteração. E quanto mais cedo for reconhecida, maiores as chances da criança ganhar qualidade de vida e ter um menor impacto da doença. Por isso, um olhar mais atento pode fazer a diferença.¹



Fragilidade óssea: o que está por trás?

Existem diversos diagnósticos que possuem como sintoma a fragilidade óssea, em decorrência de erros na própria formação óssea ou em deficiências metabólicas. Veja na tabela, as particularidades de cada um e quando os sintomas podem se sobrepor²⁻⁵.

Característica	Hipofosfatasia (HPP)	Osteomalácia	Raquitismo
Definição	Doença genética causada por mutações no gene ALPL, levando à baixa atividade de fosfatase alcalina e hipomineralização óssea.	Defeito na mineralização óssea em ossos mais maduros, geralmente por deficiência de vitamina D, cálcio ou fósforo.	Defeito na mineralização da placa de crescimento óssea em crianças, geralmente por deficiência de vitamina D, cálcio ou fósforo.
Faixa etária mais comum	Pode ocorrer em qualquer idade, desde o período pré-natal até a idade adulta.	Fase adulta, mas pode acontecer precocemente	Crianças
Causa principal	Mutações genéticas (ALPL) com baixa fosfatase alcalina.	Deficiência de vitamina D, cálcio ou fósforo; distúrbios renais.	Deficiência de vitamina D, cálcio ou fósforo; alterações genéticas menos comuns.
Fosfatase Alcalina (FAL)	Baixa*	Normal ou elevada	Normal ou elevada
Cálcio e fósforo séricos	Cálcio elevado, fósforo normal ou elevado.	Cálcio e fósforo geralmente baixos.	Cálcio e fósforo geralmente baixos.
Sintomas principais	Fraqueza muscular, fraturas recorrentes, deformidades ósseas, perda dentária precoce, convulsões, baixa estatura.	Dor óssea, fraqueza muscular, fraturas.	Deformidades ósseas (ex.: pernas arqueadas), atraso no crescimento, dor óssea.
Radiografia	Hipomineralização óssea, fraturas, craniossinostose.	Afrouxamento das bordas ósseas, fraturas, osteopenia.	Alargamento das metáfises, arqueamento ósseo, deformidades do esqueleto.

*Os valores de FAL variam de acordo com a idade e sexo.

Adaptado de Tournis et al., 2021; Dahir & Nunes, 2025; Uday & Högler, 2020; Cianferotti, 2022.



A semelhança nos sintomas pode atrasar um diagnóstico correto de HPP. Por isso, a importância de olhar de novo e com mais cuidado quando os sintomas estão relacionados à fragilidade óssea^{2,5,6}.

Apesar de rara, a HPP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com defeitos ósseos, dores musculares, alterações dentárias ou sintomas neurológicos, especialmente quando há histórico familiar de doenças genéticas³.



O diagnóstico diferencial da HPP: variações com a idade do paciente³.

Período pré-natal e neonatal^{2,3}



- Sintomas mais graves
- Fraqueza do tórax, dificultando a respiração espontânea
- Necessidade frequente de suporte de oxigênio ou intubação



Infância-adolescência (6 meses a 18 anos)^{2,3}

- Deformidades ósseas (ex.: craniossinostose)
- Dores e fraquezas musculares e articulares (raquitismo)
- Calcificações nos rins
- Perda prematura de dentes com raiz intacta sem sangramento
- Baixa estatura
- Marcha atípica
- Atraso ou perda dos marcos motores

Importante:

alguns casos apresentam convulsões antes mesmo de alterações ósseas serem detectadas¹⁻³.



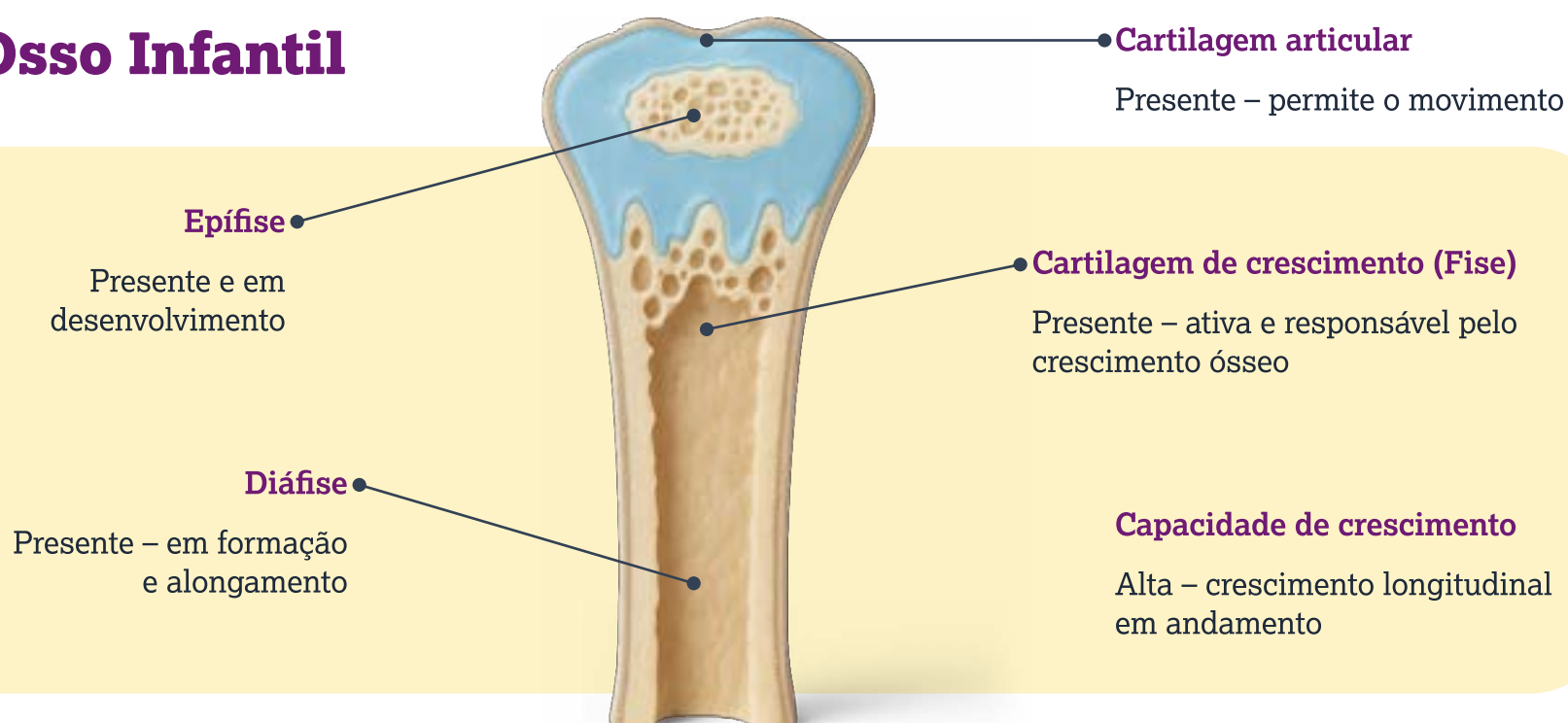
Adulto (a partir de 18 anos)^{2,3}

- Baixa estatura
- Dor óssea e muscular crônica
- Mobilidade reduzida
- Fraturas frequentes
- Ossos frágeis e quebradiços (osteomalácia)

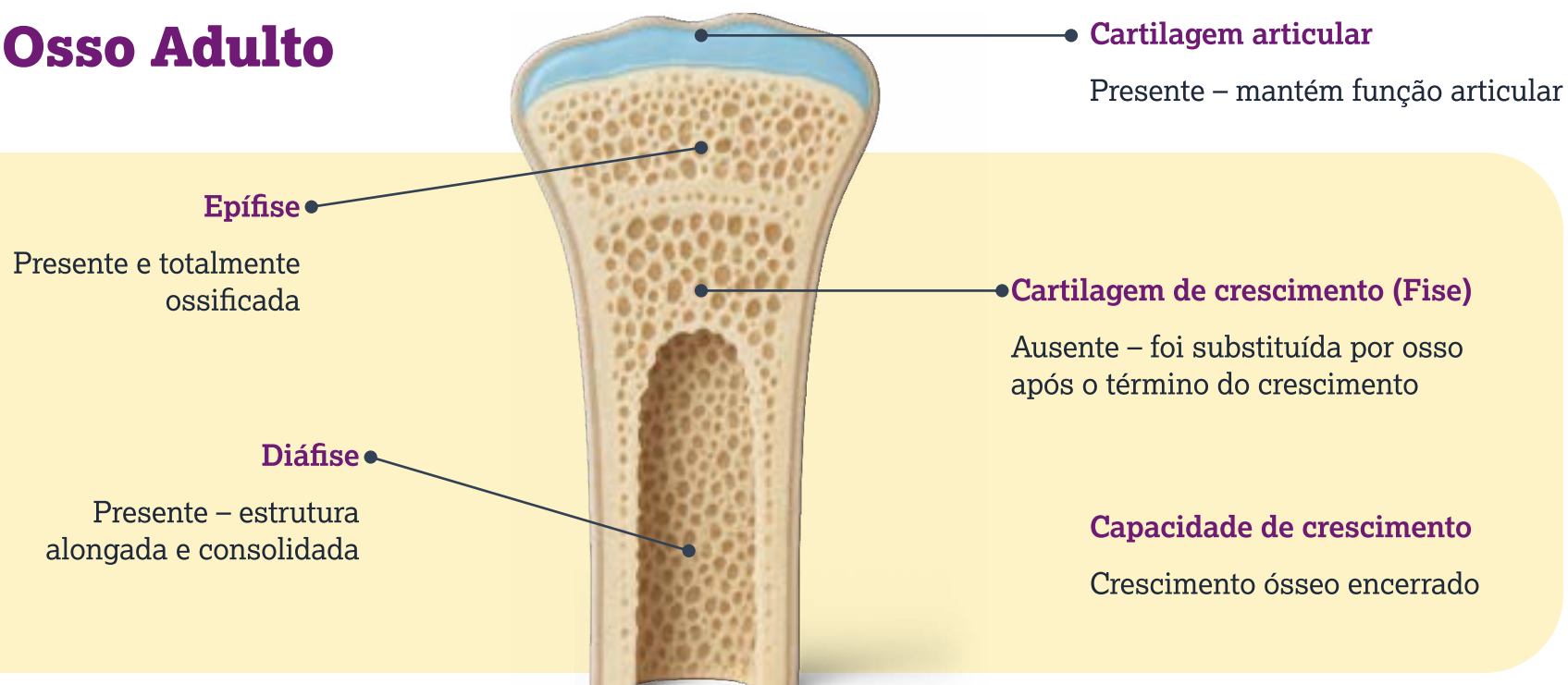


Entendendo a fisiologia da formação óssea ⁷

Osso Infantil



Osso Adulto



O esqueleto infantil é um **sistema dinâmico**. Durante o crescimento, o processo de formação óssea precisa ser eficiente para garantir o tamanho corporal adequado, a resistência necessária para suportar atividades diárias, garantindo um desenvolvimento pleno⁷.

A formação do osso envolve dois componentes principais⁸:



A produção da matriz óssea pelos osteoblastos.



A mineralização dessa matriz, processo que dá a rigidez e a estrutura.

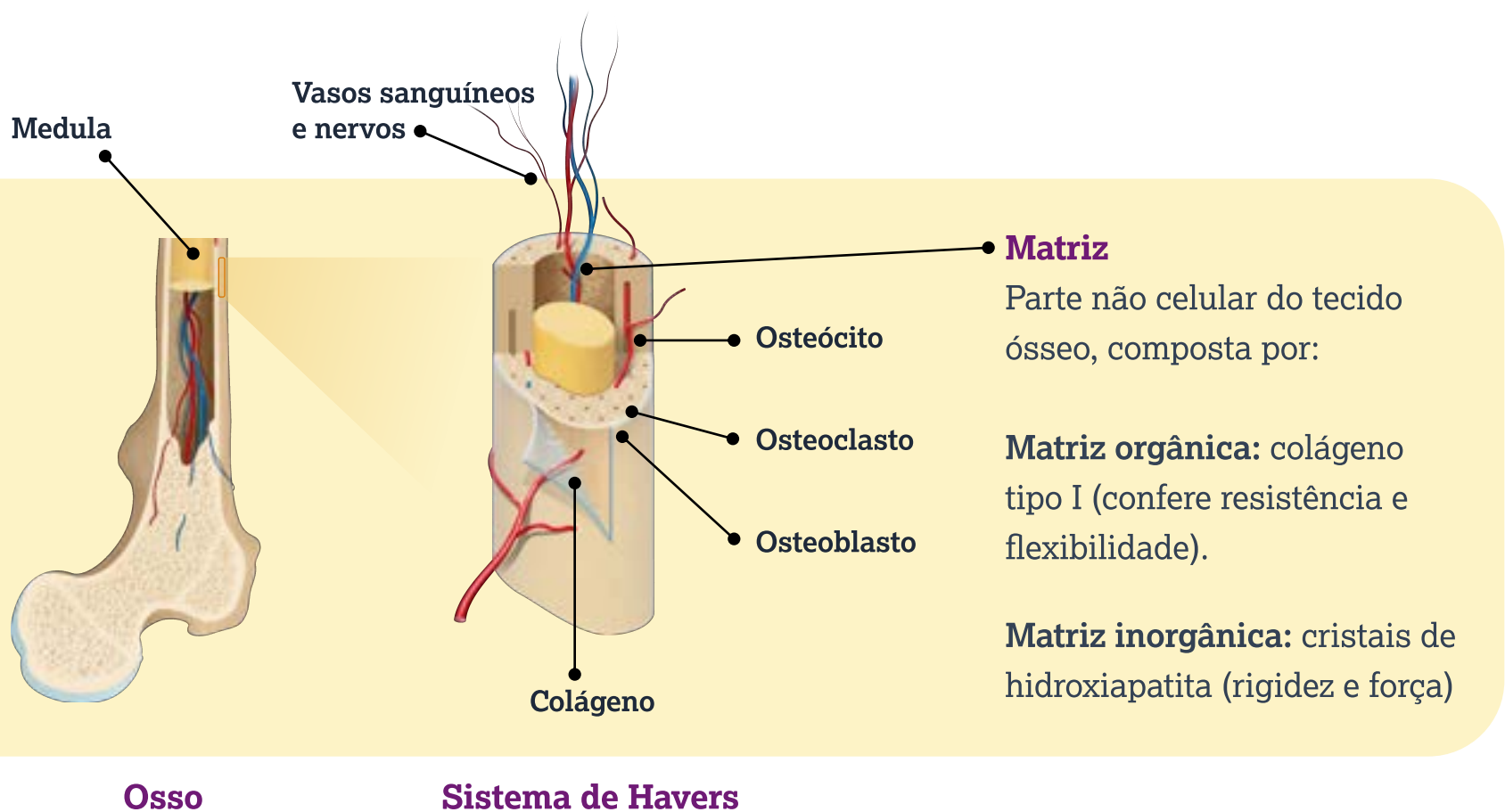
A manutenção adequada desse processo é essencial, pois falhas podem levar a fragilidades que se manifestam como deformidades, fraturas ou dor óssea.

Um componente **importante para auxiliar na mineralização da matriz óssea é a fosfatase alcalina (FAL)**^{8,9}. Essa enzima possui a função de auxiliar no processo de formação de cristais, chamado de hidroxiapatia, pelo processo da união de cálcio com o pirofosfato. Esses cristais, após sua formação, são depositados na matriz óssea, fazendo assim o processo de mineralização acontecer⁸.

Casos em que a fosfatase alcalina (FAL) **não é produzida em quantidade suficiente, a mineralização é prejudicada**, fazendo com que o osso fique mais fraco, aumentando o risco de fraturas⁸.

Além da falta da FAL, **seu excesso também pode ser disfuncional** para a mineralização óssea. Isso acontece quando a pessoa não possui quantidades adequadas de vitamina D, levando à absorção intestinal inadequada de cálcio. Sem o cálcio, o pirofosfato não consegue formar os cristais e, para compensar, há um estímulo de osteoblasto aumentando a expressão de FAL⁸.

A consequência disso é a formação de uma matriz desfavorável para a mineralização. Isso faz com que o **osso fique com aparência aumentada**, mas na verdade não há a força da mineralização, o osso fica frágil com mais risco a deformidades e fraturas⁵.



Adaptado de Dahir KM et al. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2025 Mar 27]. Seattle (WA): University of Washington, Seat

O que a fosfatase alcalina (FAL) pode esconder quando é HPP?

O nível no sangue de FAL pode ser usado como marcador de saúde óssea¹⁰. No entanto, **alterações nos níveis de FAL podem esconder diversas condições importantes**, já que a origem da alteração nem sempre é óbvia.¹⁰

Um exemplo pode ser a deficiência de alguns nutrientes como zinco, magnésio e/ou vitamina B6 que podem reduzir a atividade da FAL, afetando a formação óssea e a função metabólica¹⁰.

Níveis baixos ou altos de FAL são pouco valorizados em muitos exames de rotina, podendo atrasar o diagnóstico. A fosfatase alcalina baixa e a vitamina B6 alta são dois importante indicadores de HPP¹⁰.

Por isso, não se esqueça: olhe de novo!



HPP no contexto clínico

Checklist para investigação:

De forma mais apurada, existem critérios elaborados e diferenciados entre menores e maiores na intenção de obter um possível diagnóstico mais preciso³:

Um dos critérios importantes é observar a taxa de fosfatase alcalina (FAL), se estiver baixa é considerada um fator obrigatório de diagnóstico de HPP.

Critérios diagnósticos para HPP

(necessário 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores)

Categoria	Critério	Descrição
Maiores	Variante patogênica ou provavelmente patogênica do gene ALPL	Identificação de mutação patogênica no gene ALPL associada à doença.
	Elevação de substratos naturais	Aumento da vitamina B6 plasmática
	Perda precoce e não traumática de dentes decíduos	Queda precoce de dentes de leite com raízes intactas, sem trauma associado.
	Presença de sinais de raquitismo nas radiografias	Alterações típicas de raquitismo nas imagens ósseas.
Menores	Baixa estatura ou falha no crescimento linear	Crescimento insuficiente ou desaceleração ao longo do tempo.
	Atrasos nos marcos motores	Atraso para sentar, andar ou em outros marcos de desenvolvimento motor.
	Craniossinostose	Fechamento precoce das suturas cranianas.
	Nefrocalcinose	Deposição de cálcio nos rins.
	Convulsões responsivas à vitamina B6	Episódios convulsivos que melhoram com suplementação de vitamina B6.

Adaptado de Dahir KM et al. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2025 Mar 27]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.



Exames laboratoriais fundamentais^{2,3}



Fosfatase alcalina (FAL) sérica baixa

O marcador mais importante. Valores persistentemente abaixo da faixa normal para a idade levantam forte suspeita.



Piridoxal-5-fosfato

(PLP - forma ativa da vitamina B6) plasmático elevado

O acúmulo ocorre pela deficiência de FAL.



Cálcio e fosfato séricos

Podem estar normais ou levemente elevados. Importante para excluir outras causas.



PTH e vitamina D

Geralmente normais na HPP — auxiliam a diferenciar o diagnóstico de raquitismo nutricional.



Análise genética

Identificação de mutações no gene *ALPL*, responsável pela produção da FAL, pode confirmar o diagnóstico, mesmo não sendo obrigatório para a conclusão. Em alguns casos, a análise genética também orienta o prognóstico e o aconselhamento familiar.

Casos raros, como a HPP, merecem atenção diagnóstica. Olhe de novo. Pode ser HPP^{2,3}

Os especialistas responsáveis pelo diagnóstico e tratamento são os endocrinologistas, geneticistas e reumatologistas. No entanto, ortopedistas e pediatras têm um papel importante no início da jornada, ao reconhecer sinais e sintomas e encaminhar o paciente para os especialistas adequados.^{2,3}



**OLHE DE NOVO.
PODE SER
HPP**

ACESSE O SITE E CONHEÇA MAIS ✨

referências

1. Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Dec 17;108(1):209-220. doi: 10.1210/clinem/dgac488. PMID: 35981346; PMCID: PMC9759174.
2. Buchet, René, José Luis Millán, and David Magne. "Multisystemic functions of alkaline phosphatases." Phosphatase modulators (2013): 27-51.
3. Clarke, Bart. Normal Bone Anatomy and Physiology. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 3(Supplement_3):p S131-S139, November 2008. | DOI: 10.2215/CJN.04151206
4. Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. Int J Mol Sci. 2022 Nov 28;23(23):14896. doi: 10.3390/ijms232314896. PMID: 36499221; PMCID: PMC9740398.
5. Dahir KM, Nunes ME. Hypophosphatasia. Updated 2025 Mar 27. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>. Acesso em 27/04/2025.
6. Leali, P. T., Doria, C., Zachos, A., Ruggiu, A., Milia, F., & Barca, F. (2009). Bone fragility: current reviews and clinical features. Clinical cases in mineral and bone metabolism, 6(2), 109.
7. Miriouni E, Trifonidi I, Chronopoulos E, Makris K. Alkaline Phosphatase–Biochemistry, Biological Functions, Measurement and Clinical Relevance. JRMS. 2025 Mar;9(1):33–45. doi:10.22540/JRPMS-09-033.
8. Tournis, S., Yavropoulou, M. P., Polyzos, S. A., & Doulgeraki, A. (2021). Hypophosphatasia. Journal of Clinical Medicine, 10(23), 5676.
9. Uday S, Högl W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. Indian J Med Res. 2020 Oct;152(4):356-367. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1961_19. PMID: 33380700; PMCID: PMC8061584.
10. Salhotra A, Shah HN, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020 Nov;21(11):696-711. doi: 10.1038/s41580-020-00279-w. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32901139; PMCID: PMC7699981.

Aproveite a oportunidade para tirar dúvidas,
conhecer novidades e atualizações sobre a HPP
e converse com representantes AstraZeneca.

Quer saber mais sobre HPP?

**CLIQUE AQUI PARA SOLICITAR UMA
VISITA COM UM REPRESENTANTE** ✨

