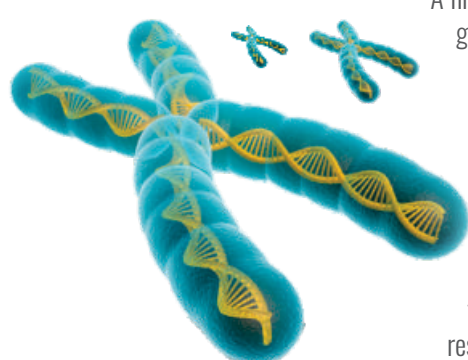


## HIPOFOSFATASIA

### Sequenciamento do Gene ALPL

#### A HIPOFOSFATASIA



A hipofosfatase é uma doença genética rara caracterizada por defeito ósseo e de mineralização dos dentes<sup>(1)</sup>. Os afetados apresentam perda precoce dos dentes, malformações ósseas, fraturas ósseas frequentes e dificuldades respiratórias. Existem cinco formas principais da doença que variam quanto a idade de manifestação e a gravidade do quadro clínico do portador: perinatal (grave e branda), infantil, juvenil e adulta<sup>(1)</sup>. Há ainda uma forma da doença que afeta apenas o desenvolvimento dos dentes denominada de odonto-hipofosfatase. A forma perinatal grave resulta em indivíduo natimorto sem estrutura óssea mineralizada. Na forma adulta, forma mais branda da doença, ocorrem fraturas e pseudofraturas das extremidades inferiores e perda prematura de dentes. A prevalência das formas mais graves da doença foi estimada em 1/100.000.

A hipofosfatase faz parte do grupo de doenças de erros inatos do metabolismo. A doença ocorre devido à diminuição ou ausência de atividade da fosfatase alcalina, enzima essencial para o desenvolvimento adequado dos ossos e dos tecidos envolvidos na sustentação do dente. Quando há suspeita clínica da doença é solicitada a avaliação da atividade sérica da enzima, seguida do sequenciamento do gene ALPL.

#### VARIANTES GENÉTICAS NO GENE ALPL CAUSAM A HIPOFOSFATASIA

Pacientes com hipofosfatase são portadores de variantes genéticas patogênicas na região codificadora do gene ALPL (Fosfatase alcalina não específica tecidual; TNSALP)<sup>(2)</sup>. O gene, localizado no braço curto do cromossomo 1 (1p36.12), é composto por 12 exons, onze deles codificadores. O gene é responsável pela síntese da enzima fosfatase alcalina. O diagnóstico da hipofosfatase é realizado pelo sequenciamento dos 11 exons codificadores do ALPL e das regiões limites exons-introns. A hipofosfatase apresenta grande heterogeneidade alélica. Até o momento já foram identificadas 317 variantes genéticas no gene ALPL que causam a doença<sup>(3)</sup>. A grande maioria das variantes patogênicas estão localizadas nos 11 exons codificadores. No entanto já foram identificadas variantes em regiões intrônicas que afetam o splicing do RNA ou que afetam a regulação do gene.

Aproximadamente 75% das variantes genéticas descritas em portadores da doença são alterações do tipo missense, no qual a troca de um único nucleotídeo na sequência codificadora do ALPL resulta na troca de um aminoácido da proteína (Tabela 1)<sup>(4)</sup>. A fosfatase alcalina alterada apresenta atividade reduzida, levando ao quadro clínico. Além de alterações missense, outros tipos de variantes genéticas também foram identificadas em pacientes com hipofosfatase. As variantes indels (13%) e as variantes nonsense (3,5%) resultam, na maioria dos casos, em proteína não funcional que é degradada nas células.

**Tabela 1.** Tipos de variantes patogênicas no gene ALPL e suas respectivas frequências identificadas em pacientes com hipofosfatase.

TIPOS DE VARIANTES PATOGENICAS	NÚMERO DE VARIANTES PATOGENICAS JÁ DESCRITAS	%
MISSENSE	236	74,5
INDELS	33	13
NONSENSE	11	3,5
DELEÇÕES GRANDES (>1 KB)	6	1,9
SPLICING	19	6
REGIÃO REGULADORA	1	0,3
TOTAL	317	100

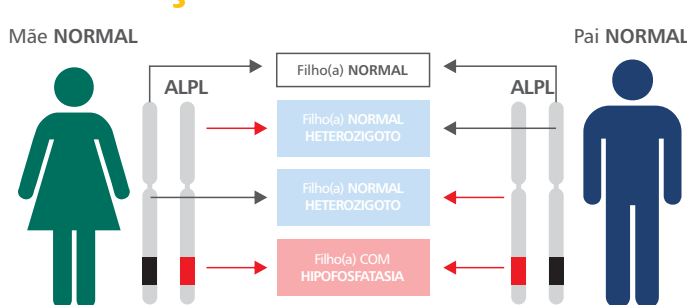
Retirado do banco de dados ALPL Gene Mutations Database<sup>(3)</sup>

#### A HIPOFOSFATASIA APRESENTA PADRÃO DE HERANÇA RECESSIVO E DOMINANTE

As formas perinatal e infantil tem padrão de herança predominantemente recessivo (Figura 1). Dessa forma os alelos mutados do ALPL devem ser herdados da mãe e do pai, que são clinicamente normais. Embora com padrão de herança recessivo, os pacientes com hipofosfatase são geralmente heterozigotos compostos uma vez que as variantes patogênicas dos dois alelos são diferentes. As formas mais brandas da doença, principalmente a forma adulta, podem ser herdadas de forma autossômica dominante ou recessiva. As formas dominantes da doença são resultado de mutações de ganho de função, na qual a proteína mutada atua inativando a proteína normal (dominante negativo), resultando em atividade reduzida da fosfatase alcalina (Figura 2).

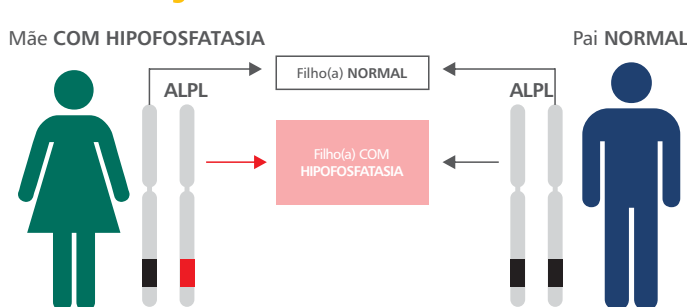
Na grande maioria dos casos da doença as variantes patogênicas são herdadas do pai e da mãe (herança recessiva) ou herdadas de um dos genitores (herança dominante). A ocorrência de mutação de novo no gene ALPL é rara<sup>(5)</sup>. Dessa forma é recomendado que as variantes patogênicas detectada no paciente com hipofosfatase sejam testadas em seus genitores para confirmar se são portadores da mesma variante em heterozigose. É indicado que outros membros da família também sejam testados, pois podem ser beneficiados pelo aconselhamento genético.

#### HERANÇA RECESSIVA



**Figura 1. Exemplo de transmissão recessiva da hipofosfatase.** Ambos os genitores clinicamente normais são portadores de variantes patogênicas no gene ALPL. Há risco de 25% de ocorrência da hipofosfatase em seus filhos. O alelo do ALPL portador da variante patogênica é representado em vermelho. O alelo normal é representado em preto.

#### HERANÇA DOMINANTE



**Figura 2. Exemplo de transmissão dominante da hipofosfatase.** Um dos genitores afetado é portador de variante patogênica no gene ALPL. Há risco de 50% de ocorrência da hipofosfatase em seus filhos. O alelo do ALPL portador da variante patogênica é representado em vermelho. O alelo normal é representado em preto.

#### TRATAMENTO DA HIPOFOSFATASIA

Recentemente foi disponibilizado o medicamento Strensiq® (Laboratório Alexion) que funciona como um análogo da enzima fosfatase alcalina defeituosa nas células dos pacientes afetados, elevando assim os níveis da enzima com função normal<sup>(6)</sup>. O tratamento com o medicamento é recomendado para as formas de hipofosfatase perinatal, infantil e juvenil.

#### NOSSO TESTE

O Centro de Genomas® oferece o exame de sequenciamento completo do gene ALPL para diagnóstico da Hipofosfatase. A técnica utilizada neste exame é capaz de detectar variantes genéticas na região codificadora e em sítios de splicing do gene ALPL. Nosso teste é capaz de detectar 95% das variantes patogênicas associadas a doença<sup>(2)</sup>.

Também oferecemos o serviço de aconselhamento genético para melhor orientar médicos e pacientes na compreensão dos resultados e análise de risco.

**Exame desenvolvido pelo setor de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) do Centro de Genomas®.**

**Prazo de entrega do exame:** 30 dias úteis

**Gene Analisado:** ALPL (Fosfatase alcalina não específica tecidual; TNSALP)

**Sequências referência:** NG\_008940.1

**Localização Cromossômica:** 1p36.12

**Código OMIM do gene:** 171760

**Código OMIM do Fenótipo:** 604370 e 612555

**Modo de Herança:** Autossômica dominante/Autossômica recessiva

Este exame faz parte do Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) através da Resolução Normativa (RN) 167 da ANS. \*Um resultado negativo não exclui uma possível causa genética para o fenótipo. Variantes genéticas localizadas em regiões reguladoras do gene, variantes estruturais equilibradas (translocações, inserções e inversões) e variantes no número de cópias (deleções e duplicações) não são detectadas nesse teste.

#### RECOMENDAÇÃO DO TESTE

Exame recomendado para indivíduos com suspeita clínica de uma das formas da hipofosfatase e com dosagem sérica da fosfatase alcalina diminuída.

Para saber mais, Acesse o nosso site:

<http://www.centrodegenomas.com.br>

#### REFERÊNCIAS:

1. Etienne Mornet and Mark Nunes. GeneReviews Hypophosphatase. 2011.
2. Mornet E. Hypophosphatase: the mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. Hum Mutat.15:309-15. Review. 2000.
3. ALPL Gene Mutations Database ([http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo\\_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php))
4. Cahill RA, Wenkert D, Perlman SA, Steele A, Coburn SP, McAlister WH, Mumm S, Whyte MP. Infantile hypophosphatase: transplantation therapy trial using bone fragments and cultured osteoblasts. J Clin Endocrinol Metab. 92:2923-30, 2007.
5. Taillandier A, Sallinen SL, Brun-Heath I, De Mazancourt P, Serre JL, Mornet E. Childhood hypophosphatase due to a de novo missense mutation in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. J Clin Endocrinol Metab. 90:2436-9, 2005.
6. <http://alexion.com/products/strensiq>

**4P GENÔMICA®**

Certificações:



**WWW.CENTRODEGENOMAS.COM.BR**

**NTD:** Rua Leandro Dupré, 967 - VI. Clementino - São Paulo / SP.

**ADM:** Rua Loefgreen 1304, 1º andar - VI. Clementino - São Paulo / SP.

Autoria: Drª Ana Carolina S. Fonseca, PhD

Todas as edições estão disponíveis para consulta, acesse: [www.cartamolecular.com.br](http://www.cartamolecular.com.br)



**centro de genomas®**  
referência em medicina molecular e genética avançada