

Incidência da deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) em Portugal

Paulo Pinho e Costa, Laura Vilarinho

paulo.costa@insa.min-saude.pt

Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana, INSA.

A deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase – MCAD; EC 1.3.8.7; gene: ACADM; deficiência: MCADD, OMIM #201450) é a causa mais comum de doença da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos. Manifesta-se, tipicamente, nos primeiros anos de vida, por crises de descompensação metabólica que podem deixar sequelas neurológicas ou ser mesmo fatais. Tendo em conta as características clínicas da doença e a existência de medidas preventivas de eficácia comprovada, tem sido uma das primeiras doenças incorporadas em programas de rastreio neonatal, com bons resultados (1).

A incidência de MCADD é mais elevada nas populações caucasianas, situando-se os valores reportados, em regra, no intervalo 1:10,000 - 1:20,000 (caso por nados vivos). A incidência em Portugal é ligeiramente superior (1:8,804), com a particularidade de, entre nós, 3 em cada 4 doentes ser de etnia cigana (2), como de resto parece ser o caso noutros países do sul da Europa. Curiosamente, a mutação identificada na grande maioria dos nossos doentes é a transição c.985A>G (G985) que é também responsável pela maioria dos casos a norte da Europa, tendo sido identificado um haplótipo fundador presumivelmente originário do Cáucaso (3).

A que se deve a elevada incidência de MCADD em Portugal? Para enquadrar a questão, fizemos um levantamento da variação regional da incidência de MCADD, e tentamos equacionar a relação da incidência com a dispersão geográfica da etnia Cigana. Foi efetuado um estudo retrospectivo, referente aos casos de MCADD identificados

no rastreio neonatal do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce ou em Centro de Tratamento no período 2004-2013. A distribuição geográfica teve como base a morada da mãe constante da ficha de colheita ou do processo clínico. Os restantes dados demográficos foram retirados do website do Instituto Nacional de Estatística.

Foram identificados 95 casos desde que foi dado início ao programa de rastreio neonatal da MCADD. A distribuição geográfica por distrito está representada na *Figura 1*. É notória a assimetria da distribuição regional, que se acentua quando são tidas em conta as diferenças de natalidade. A incidência de MCADD por região NUT II revela, com efeito, grandes disparidades, sendo a incidência na região Norte de 1:17,000, um valor praticamente idêntico ao da vizinha Galiza (4), e de 1:2,070 no Alentejo, ou seja, uma incidência mais de 8 vezes superior (*Tabela 1*).

Figura 1: Distribuição por distrito dos casos de MCADD identificados entre 2004 e 2013.

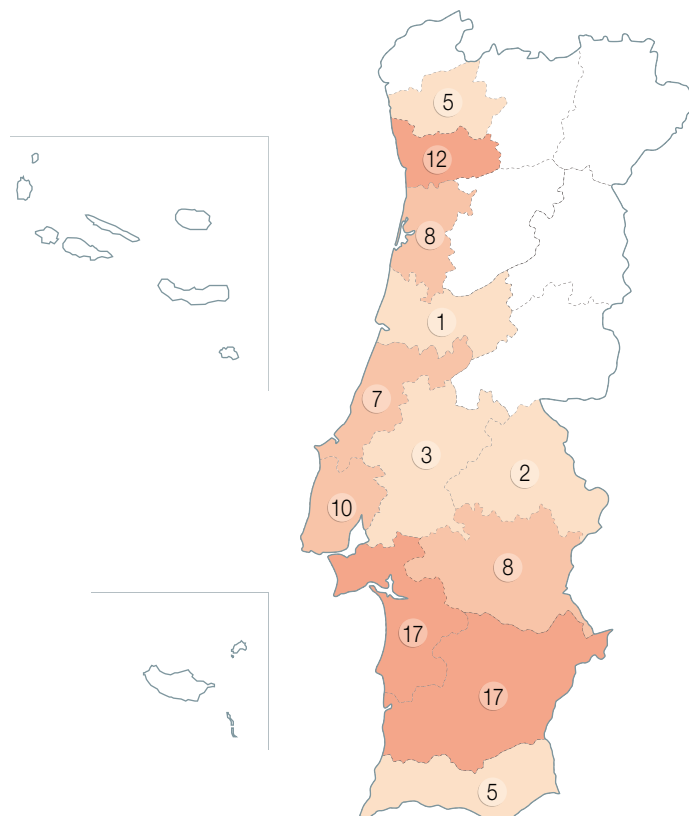




Tabela 1: ↓ Incidência de MCADD em nados vivos entre 2004 e 2013.

Região NUT II	MCADD	Incidência	Nados vivos de etnia cigana (estimativa)
Norte	18	1 : 17,000	3260
Centro	17	1 : 10,475	2165
Lisboa	27	1 : 10,560	6348
Alentejo	28	1 : 2,070	1740
Algarve	5	1 : 8,550	807

Não existem dados estatísticos fiáveis sobre a comunidade Cigana em Portugal (5). Os elementos habitualmente reportados têm origem no Ministério da Educação, e referem-se ao número de inscritos em cada grau de ensino, por região NUT II. Os dados mais recentes são do ano escolar 2003/2004. Como é óbvio, não existe uma correspondência direta entre os números de estudantes inscritos no primeiro ciclo do ensino básico, e a natalidade nos anos posteriores. No entanto, a razão entre estes dois números situa-se numa banda relativamente estreita (1,6-2,3) para as diferentes regiões, pelo que, de uma forma heurística, a utilizamos para estimar o número de nados vivos de etnia Cigana em 2004-2013, por região NUT II (Tabela 1). A distribuição encontrada é semelhante à da população nacional, ou seja, é aparente o peso dos grandes centros urbanos, grande Lisboa e litoral Norte, não existindo uma concentração populacional correspondente ao foco da doença no Alentejo. É provável, consequentemente, que a elevada incidência de MCADD na etnia cigana em Portugal não reflita uma dispersão uniforme do respetivo gene por todo o grupo populacional, resultando outrossim de um efeito fundador, afetando essencialmente algumas famílias.

Têm sido defendidos e implementados programas de rastreio e prevenção de doenças genéticas direcionados para grupos populacionais ou etnias particulares, por exemplo o programa Cipriota de erradicação da talassemia (6), ou de controlo de múltiplas doenças genéticas na comunidade judaica ultra-ortodoxa (7), ações de “genética comunitária” não isentas de controvérsia (8). Seria um programa dessa natureza dirigido à etnia Cigana justificável no plano meramente técnico, para lá de outras considerações? Os

dados encontrados, apesar das fragilidades apontadas, sugerem que não. Esperaríamos uma maior eficácia, no sentido de melhor custo/benefício, de ações de sensibilização dirigidas às famílias afetadas, no âmbito de um aconselhamento genético “tradicional”, tanto mais estando a MCADD já integrada no nosso Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

Referências bibliográficas:

- (1) Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a global perspective. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):370-7.
- (2) Ventura F, Leandro P, Luz A, et al. Retrospective study of the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Portugal. *Clin Genet.* 2013 jul 6. doi: 10.1111/cge.12227. [Epub ahead of print]
- (3) Tanaka K, Gregersen N, Ribes A, et al. A survey of the newborn populations in Belgium, Germany, Poland, Czech Republic, Hungary, Bulgaria, Spain, Turkey, and Japan for the G985 variant allele with haplotype analysis at the medium chain Acyl-CoA dehydrogenase gene locus: clinical and evolutionary consideration. *Pediatr Res.* 1997;41(2):201-9.
- (4) Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:102.
- (5) Assembleia da República. Comissão de Ética, Sociedade e Cultura - Subcomissão de igualdade de Oportunidades e Família. Relatório das audições efetuadas sobre Portugueses Ciganos no âmbito do Ano Europeu para o Diálogo Intercultural Relatório Parlamentar sobre a Etnia Cigana. Lisboa, 2009. [LINK](#)
- (6) Angastiniotis MA, Kyriakidou S, Hadjiminis M. How thalassaemia was controlled in Cyprus. *World Health Forum.* 1986;7:291-7.
- (7) Bach G, Zeigler M, Zlotogora J. Prevention of lysosomal storage disorders in Israel. *Mol Genet Metab.* 2007;90(4):353-7.
- (8) Raz AE, Vizner Y. Carrier matching and collective socialization in community genetics: Dor Yeshorim and the reinforcement of stigma. *Soc Sci Med.* 2008;67(9):1361-9.