

Rastreio Neonatal

Breves notas sobre o rastreio neonatal

O que é? Como surgiu? Como evoluiu?

Rastreio neonatal em Portugal

Organização do Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN)

Doenças rastreadas

Colheita da amostra

Indicadores de qualidade do PNRN

Processamento e análise das amostras no laboratório

Rastreio das Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)

Rastreio do Hipotireoidismo Congénito (HC)

Rastreio da Fibrose Quística (FQ)

Rastreio da Drepanocitose ou Anemia das Células Falciformes (ACF)

Rastreio da Atrofia Muscular Espinhal (AME)

Rastreio das Imunodeficiências Severas Combinadas (SCID) – estudo piloto

Futuro do rastreio neonatal: desafios e perspetivas

Organização do processamento das amostras

PROGRAMA NACIONAL DO RASTREIO NEONATAL

Se esta colheita for uma repetição, assinale com uma cruz

22/01/21 03962711

Secretariado



Laboratório



Secretariado



PROGRAMA NACIONAL DO RASTREIO NEONATAL

Se esta colheita for uma repetição, assinale com uma cruz

22/01/21 03962711

Nome da Mãe [Handwritten]

Endereço [Handwritten]

Local de Coleta [Handwritten]

Medicação [Handwritten]

Local de Coleta [Handwritten]

COLABORE CONNOSCO no pezinho do bebé pode estar o seu futuro

Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
Rua Alexandre Herculanu, 321
4000-055 Porto
Telef. 223 401 168 / 18 / 70



Análise de resultados do Rastreo Neonatal



Doenças Hereditárias do Metabolismo

Doenças genéticas caracterizadas por elevada heterogeneidade genética e fenotípica (bioquímica e clínica) e incidência muito variável

Prevalência ao nascimento: 1: 6 474 a 1: 835 206

Global (DHM): 1: 2 225 (PNRN, 2023)

Tratamento:

Doenças de intoxicação (metabolismo proteico)

Restrição proteica (produtos hipoproteicos)

Suplementação com aminoácidos essenciais

Eliminação de compostos tóxicos acumulados

Doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos (metabolismo energético)

Evitar situações de elevado consumo energético (jejum prolongado, exercício físico intenso, stress metabólico)

Fornecer substratos energéticos alternativos

Doenças Hereditárias do Metabolismo (24)

- Fenilcetonúria (PKU) / Hiperfenilalaninemias

- Tirosinemia Tipo I
- Tirosinemia Tipo II
- Leucinose (MSUD)
- Homocistinúria Clássica
- Hipermetioninemia (Déf. MAT)

- Citrulinemia Tipo I
- Acidúria Arginino-Succínica
- Hiperargininemia

- Acidúria Propiónica (PA)
- Acidúria Metilmalónica (MMA: Mut-, Def Cbl C/D)
- Acidúria Isovalérica (IVA)
- Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)
- Acidúria Glutárica Tipo I (GA I)
- 3-Metilcrotonilglicinúria (Déf. 3-MCC)
- Acidúria Malónica

- Def. da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCADD)
- Def. da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCADD)
- Def. da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHADD)/TFP
- Def. em Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)
- Def. em Carnitina-Palmitoil Transferase II (CPT II)/CACT
- Def. Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (Acidúria Glutárica Tipo II)
- Def. Primária em Carnitina (CUD)
- Def. da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)

Aminoacidopatias

Doenças do ciclo da ureia

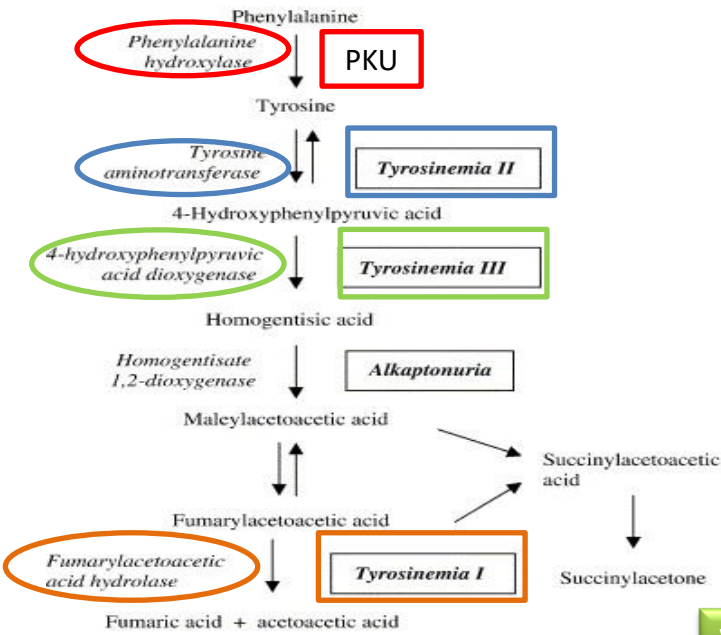
Acidúrias Orgânicas

Doenças da β -oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos

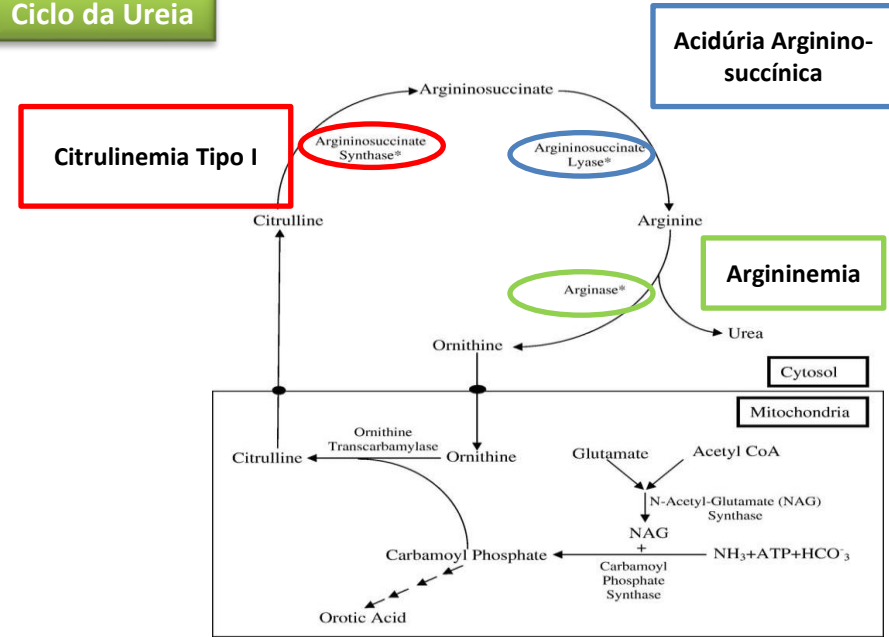
Doenças do metabolismo proteico (intoxicação)

Doenças do metabolismo energético

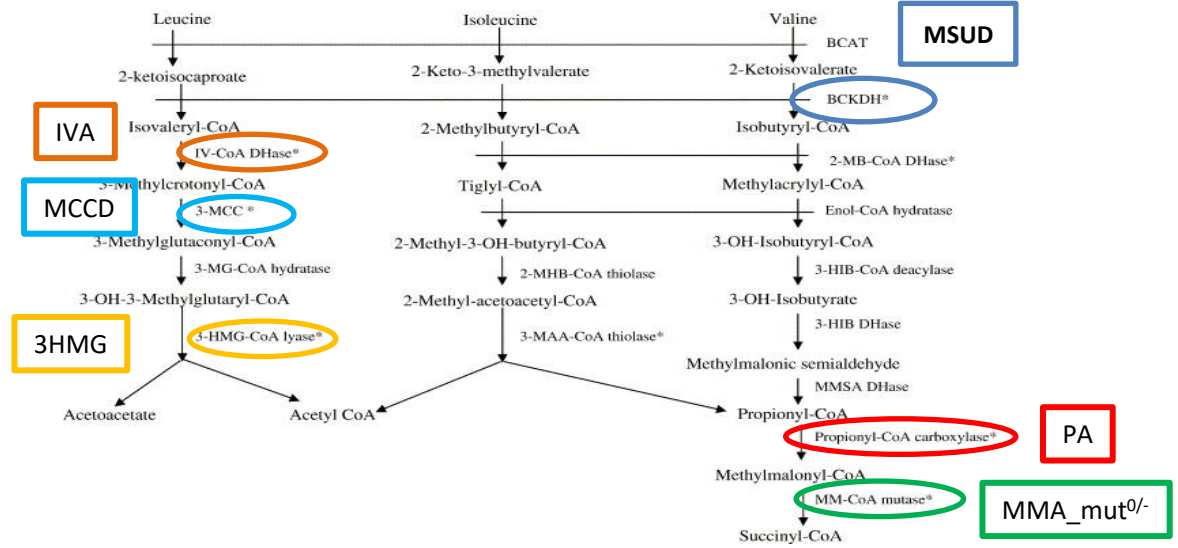
Via de degradação da Phe



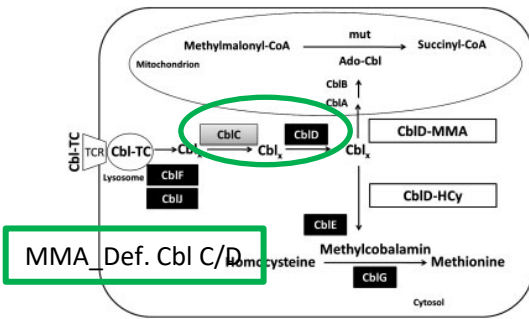
Ciclo da Ureia



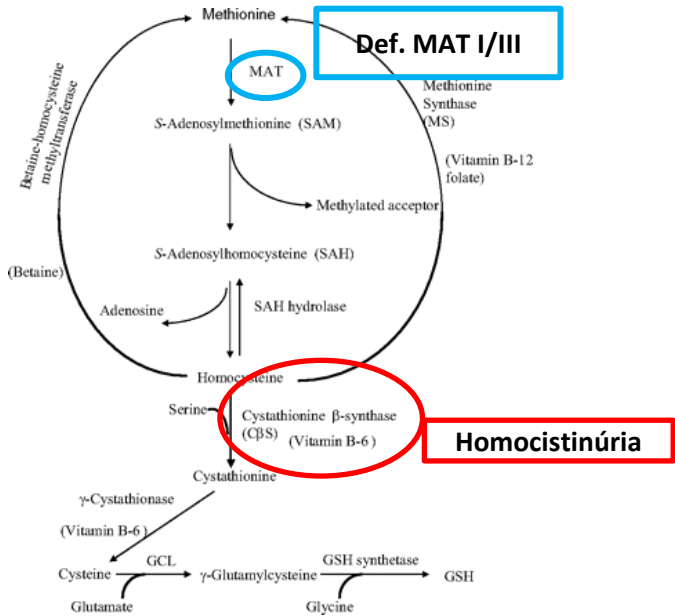
Via de degradação dos aa de cadeia ramificada



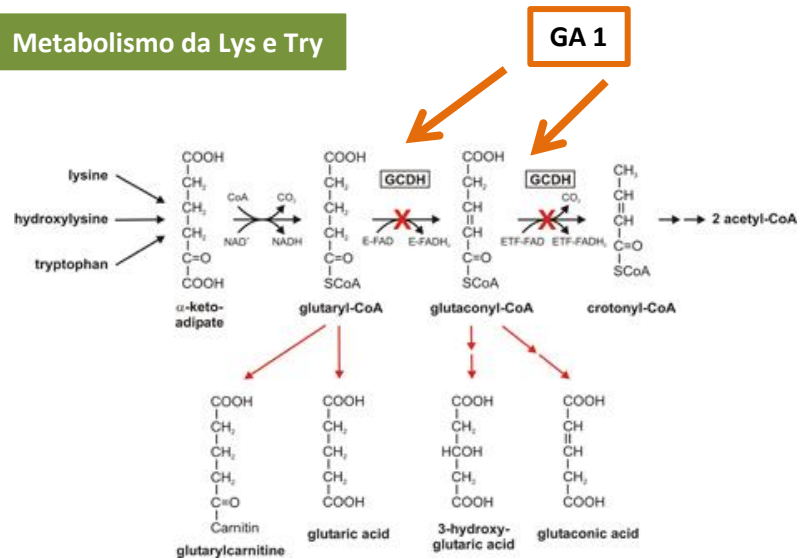
Metabolismo da Cobalamina



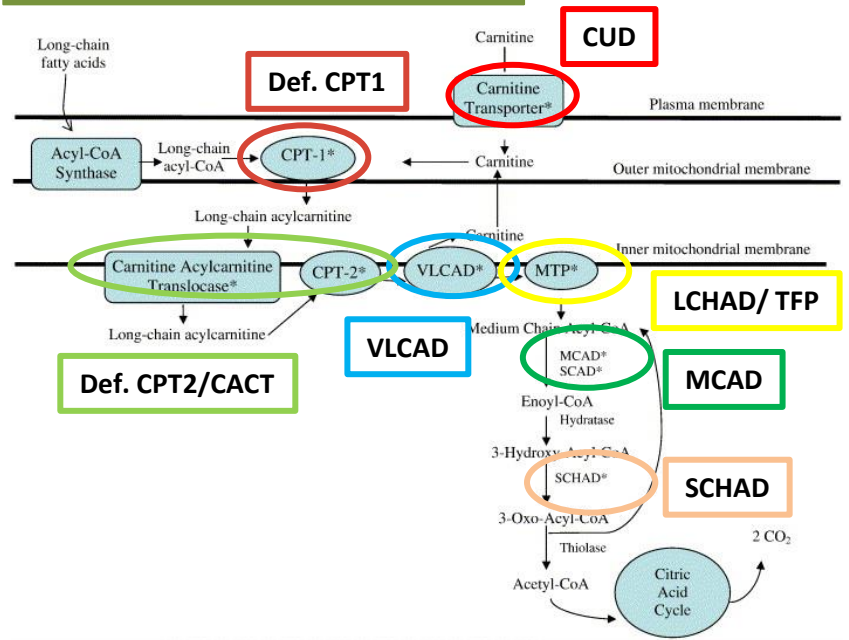
Metabolismo da Metionina



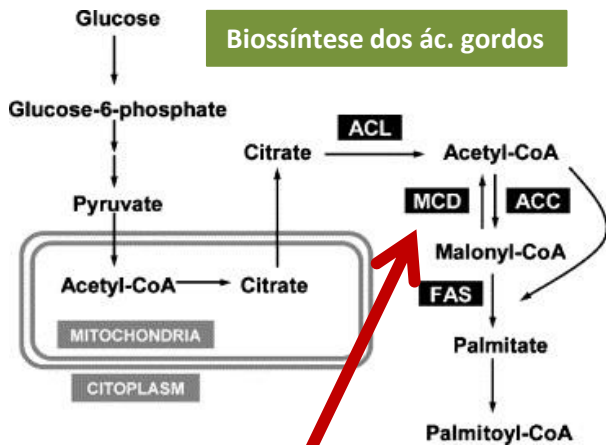
Metabolismo da Lys e Try



B-oxidação mitocondrial dos ác. gordos



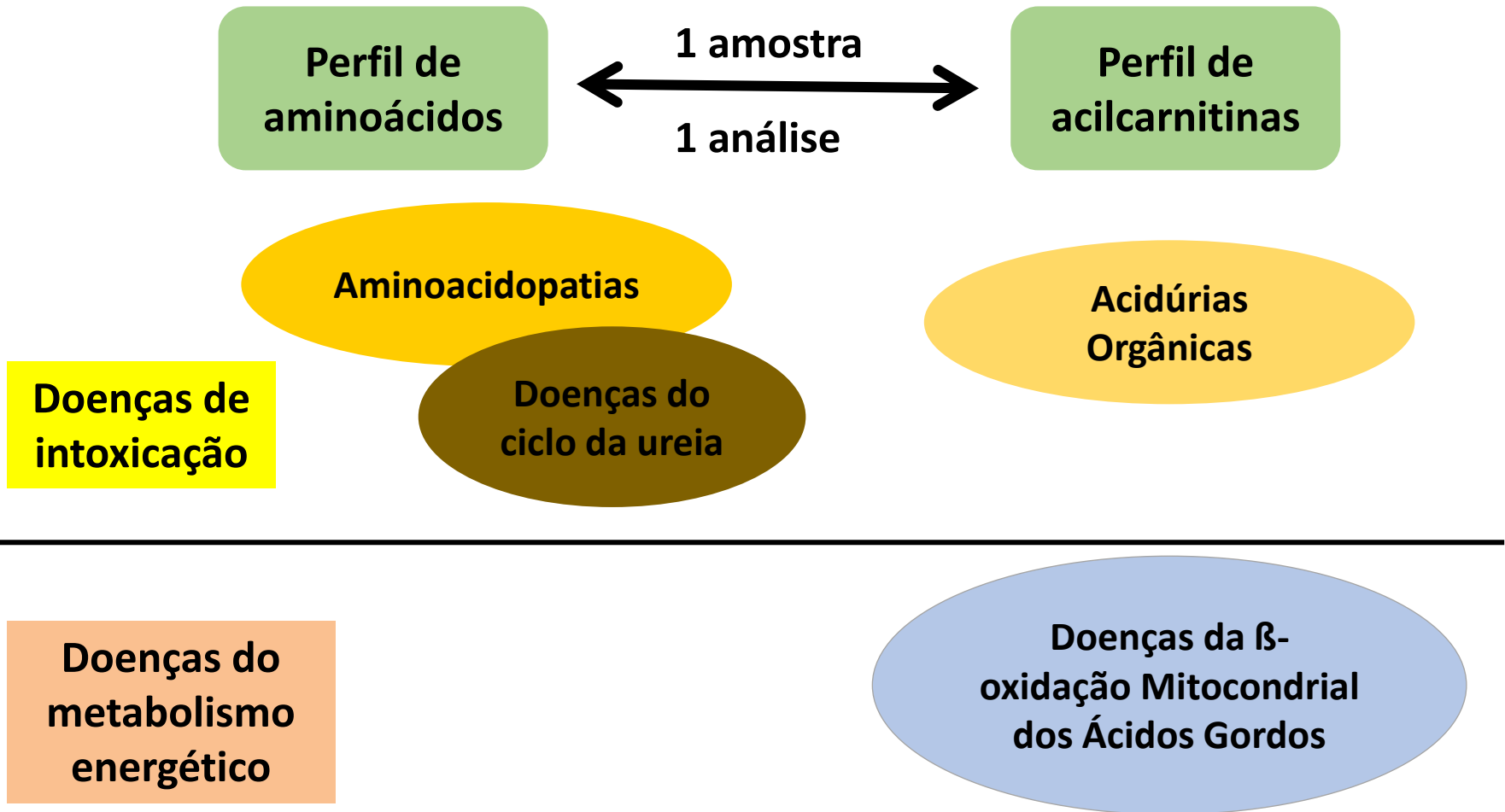
Biossíntese dos ác. gordos



Acidúria Malónica

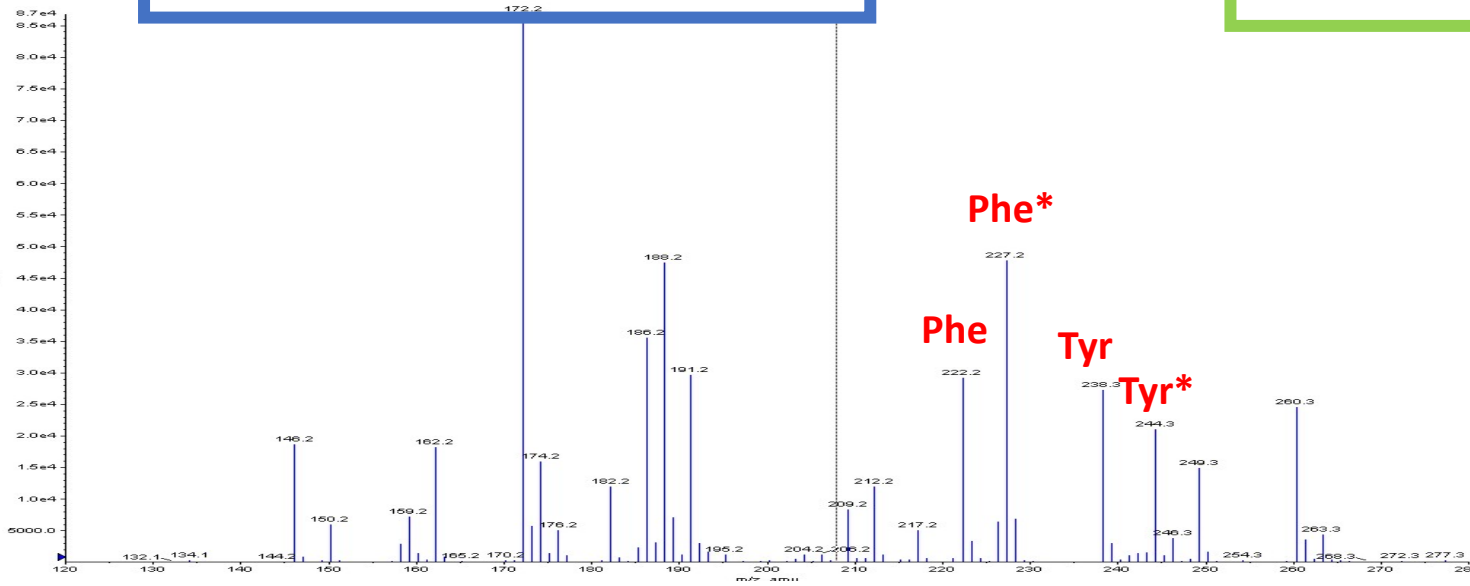
Doenças Hereditárias do Metabolismo

Método: análise por ms/ms de derivados butilados de aminoácidos e acilcarnitinas (API 4000 da Sciex)

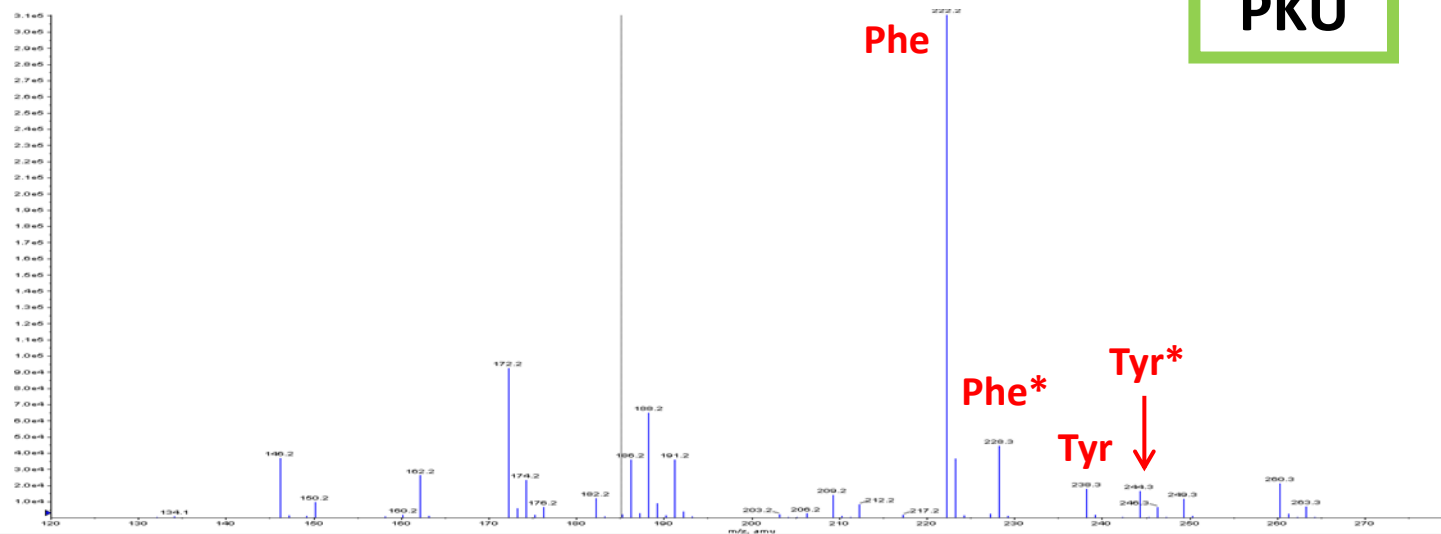


Perfil de aminoacidos

Normal

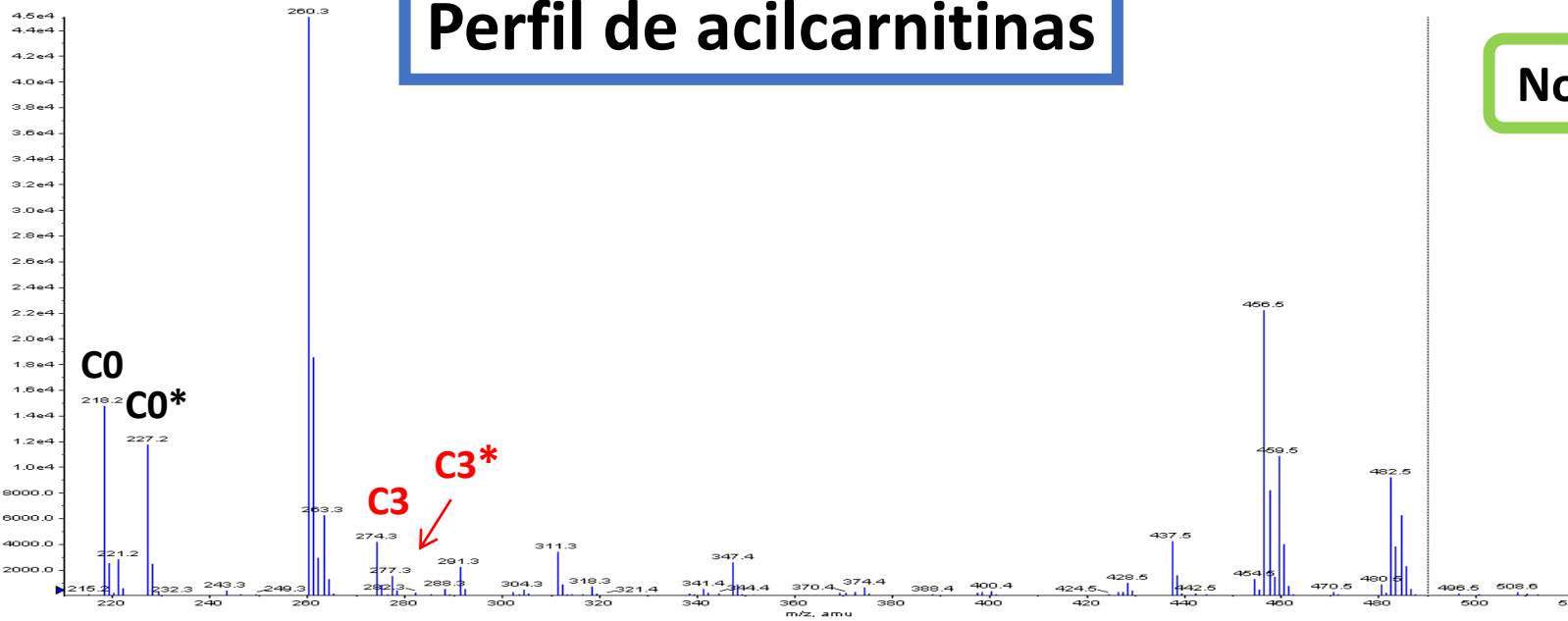


PKU

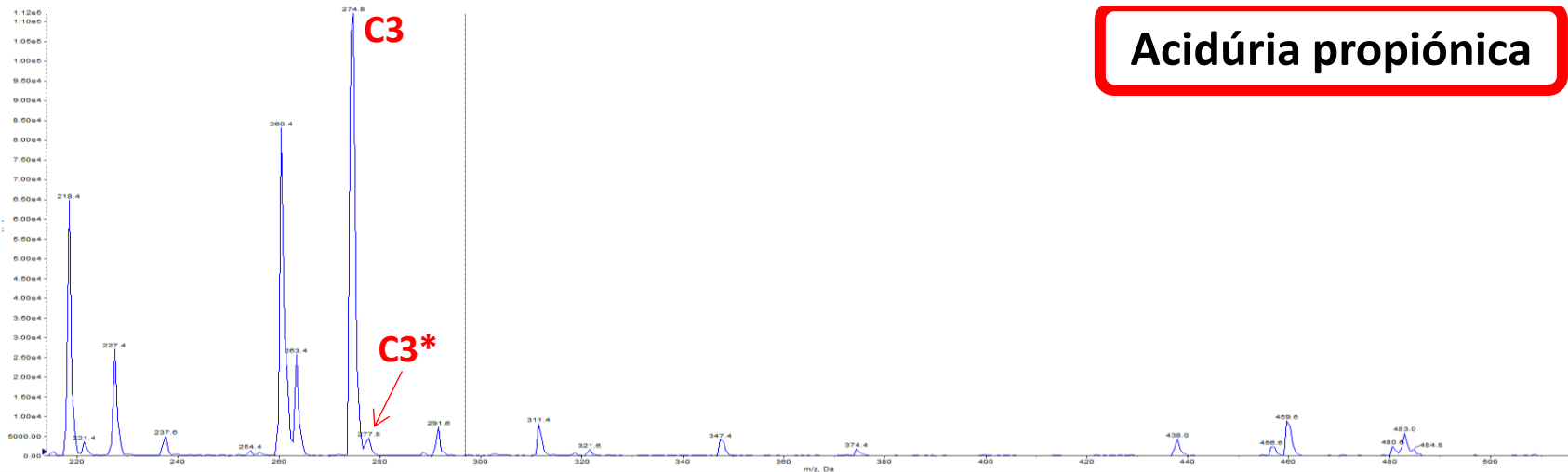


Perfil de acilcarnitinas

Normal

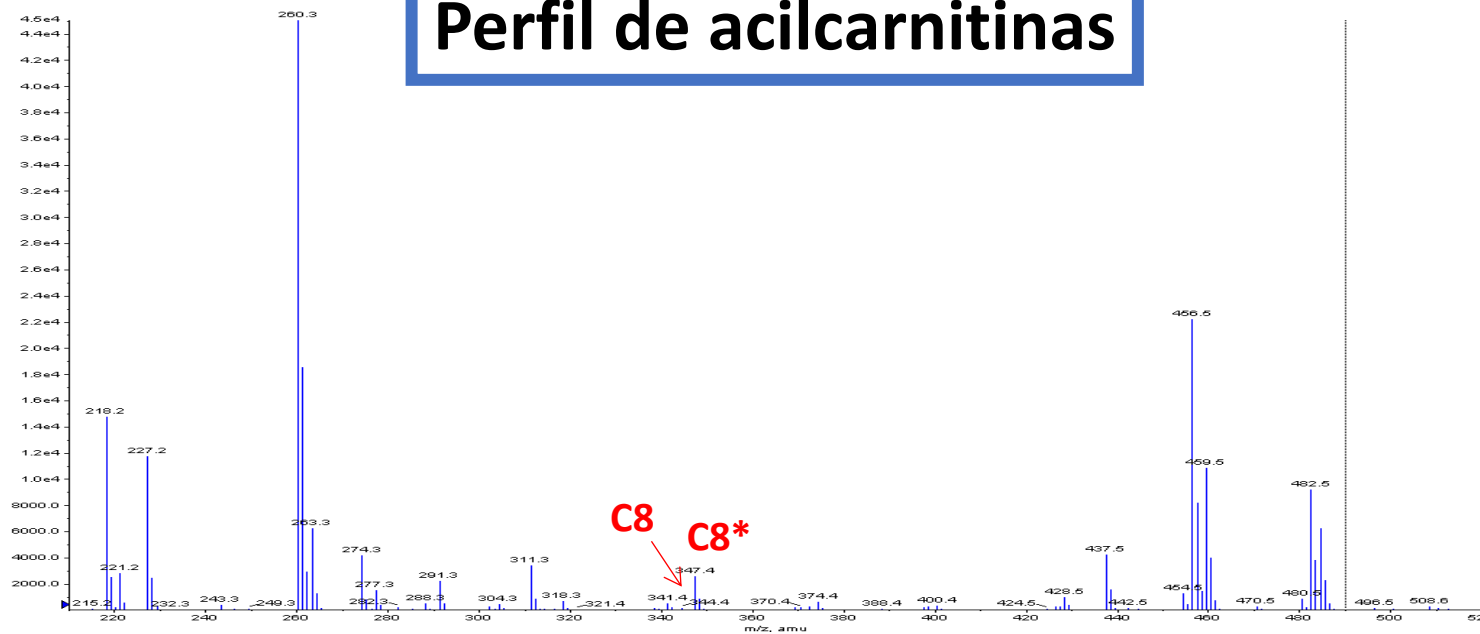


Acidúria propiônica

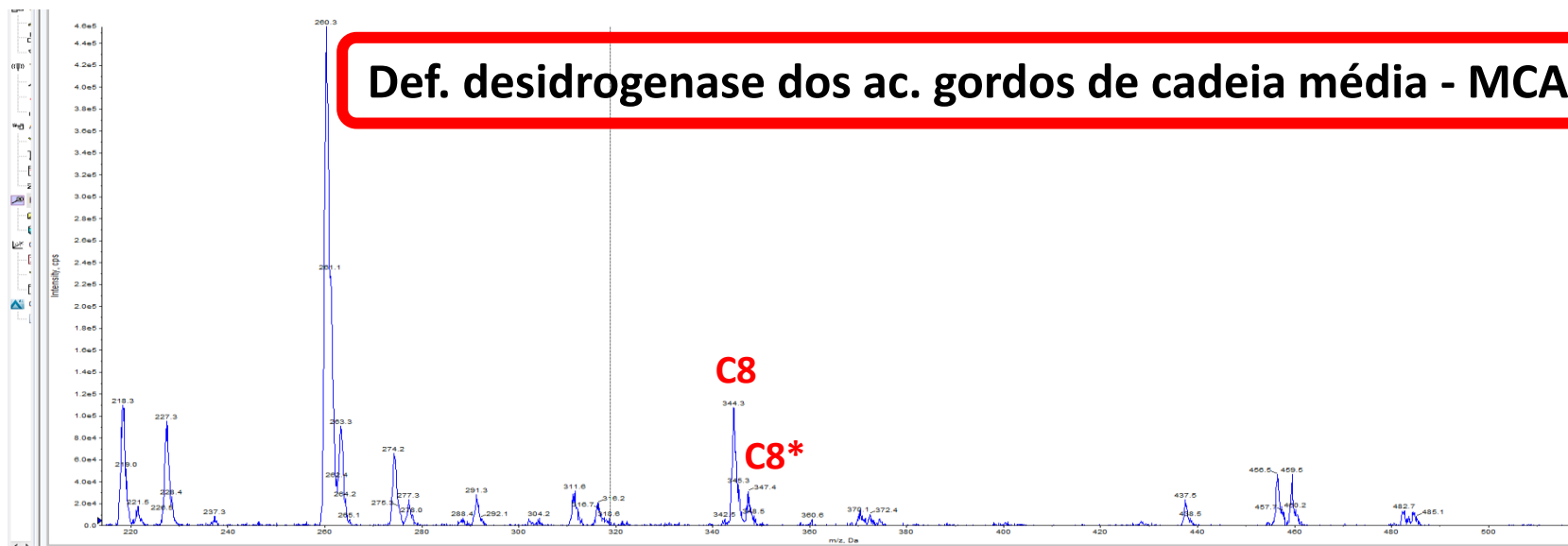


Perfil de acilcarnitinas

Normal



Def. desidrogenase dos ac. gordos de cadeia média - MCADD



Rastreo das DHM

NeoScreen Importar Amostras NeoBox Miscellaneous

Linguagem Configuração Ana Marcão

Amostras > 4344425

AMOSTRA DIAGNÓSTICO RELATÓRIO PUBLICAR OPÇÕES

Comentários Histórico Anexos Alterar Normal Ver Descarregar LOINC Publicar Percentil Tabelas Maximizar

Amostras (Resultados de pesquisa)

- 4344429
- 4344437
- 4344438
- 4344463
- 4344523
- 4344539
- 4344548
- 4344562
- 4344565
- Valores baixos sem doença (12)
- 4344610
- 4344612
- 4344620
- 4344621
- 4344625
- 603375
- 603375
- 603438
- 4344313

Diagnóstico

Diagnóstico Normal

Data 2025/05/30 16:08:51

Utilizador Helena Fonseca

Publicado OK

Marcar para LOINC

Doenças

Sem doenças.

Amostra

Código 4344425

Data de análise 2025/05/28

Placa

Nome	C
Val MRM	116.03
XLEU MRM	86.32
Phe MRM	875.15
Tyr MRM	43.18
Phe/Tyr MRM	20.27
Val/Phe MRM	0.13
XLeu/Phe MRM	0.10
Met/Xleu MRM	0.18
Asp NL	24.34
Glu NL	311.48
GAA MRM	
Arg/Orn MRM	
Cit/Arg MRM	
Cit/Orn MRM	
C0 MRM	
C2 MRM	
C3 MRM	
C3DC MRM	
C4 MRM	
C4DC MRM	

Biomarcadores

Por inserção, Esconder prefixos

Met	15.30	ASA MRM	0.10	C6DC MRM	0.02	C16-OH MRM	0.01
Val MRM	63.80	GAA MRM	1.32	C8 MRM	0.04	C18:1-OH MRM	0.02
XLEU MRM	84.40	Arg/Orn MRM	0.22	C10 MRM	0.06	C18-OH MRM	0.01
Phe MRM	39.92	Cit/Arg MRM	0.59	C10:1 MRM	0.03	C3/C2 MRM	0.05
Tyr MRM		ASA MRM	0.18	C6DC MRM	0.11	C16-OH MRM	0.03
Phe/Tyr MRM		GAA MRM	1.07	C8 MRM	9.18	C18:1-OH MRM	0.02
Val/Phe MRM		Arg/Orn MRM	0.22	C10 MRM	0.80	C18-OH MRM	0.01
XLeu/Phe MRM		Cit/Arg MRM	0.99	C10:1 MRM	0.98	C3/C2 MRM	0.07
Met/Xleu MRM		Cit/Orn MRM	0.22	C10:2 MRM	0.05	C3/Met MRM	0.11
Asp NL		C0 MRM	27.53	C12 MRM	0.23	C3/C16 MRM	0.53
Glu NL		C2 MRM	27.14	C12:1 MRM	0.07	C4/C2 MRM	0.02
Gly MRM		C3 MRM	1.91	C14 MRM	0.29	C4/C3 MRM	0.26
Ala NL		C3DC MRM	0.23	C14:1 MRM	0.14	C5/C2 MRM	0.01
Cit MRM		C4 MRM	0.49	C14:2 MRM	0.05	C5/C3 MRM	0.11
Met NL		C4DC MRM	0.13	C14-OH MRM	0.03	C5DC/C8 MRM	0.01
		C4OH MRM	0.16	C16 MRM	3.60	C8/C2 MRM	0.34
		C5 MRM	0.20	C16:1 MRM	0.19	C8/C10 MRM	11.44
		C5:1 MRM	0.02	C17 MRM	0.04	C14:1/C12:1 MRM	2.03
		C5DC MRM	0.14	C18 MRM	1.07	C14:1/C16 MRM	0.04
		C5-OH MRM	0.22	C18:1 MRM	1.53	C16/C14:1 MRM	25.22
		C6 MRM	0.96	C18:2 MRM	0.22	C16-OH/C16 MRM	0.01
						C0/(C16+C18) MRM	5.98

PKU

MCAD

Rastreo das DHM

Patologia	Marcador alterado	Teste 2ª linha
PKU/ HPA	Phe (Phe/Tyr)	-----
MSUD (leucínose)	X-Leu; Val	-----
Tirosinemia Tipo 1	Tyr	Succinilacetona
Tirosinemia Tipo 2/3	Tyr	-----
Homocistinúria (Def. CBS)	Met	Homocisteína total
Défice de MAT I/III	Met	-----
Citrulinemia Tipo 1	Cit	-----
Ac. Argininosuccínica	ASA; Cit	-----
Argininemia	Arg; Arg/Orn	-----
Def. 3-MCC /Def. HCS	C5OH	-----
Ac. Isovalérica	C5	Isovalerilcarnitina
Def. SCHAD	C4OH	-----
Ac. Propiónica	C3; C3/C2	Propionilglicina Ac 3-OH-propiónico
Ac. Malónica	C3DC	-----
Ac. Glutárica Tipo 1	C5DC	-----
Ac. Metilmalónica (Def Mut; Def. Cbl C/D)	C3; C3/C2; C3/Met	Ác. Metilmalónico Homocisteína total
Def. 3-HMG	C5OH; C6DC	-----
Def. MCAD	C8; C8/C10	-----
Def. LCHAD	C16OH; C18:1OH; C18OH; C16OH/C16	-----
Ac. Glutárica Tipo 2	C4, C5,...,C18	-----
Def. Primário da Carnitina	C0↓; C16↓, C18:1↓; C18↓; C18:2↓	-----
Def. VLCAD	C14:1; C14:2; C14:1/C12:1	-----
Def. CPT 1a	C0/(C16+C18)	-----
Def. CPT 2	C0/(C16+C18)↓	-----

Hipotiroidismo Congénito

Pode ter origem genética ou não genética

Sintomatologia:

Hipoatividade e hipotonia

Macroglossia

Atraso de desenvolvimento /baixa estatura

Atraso mental severo e irrecuperável

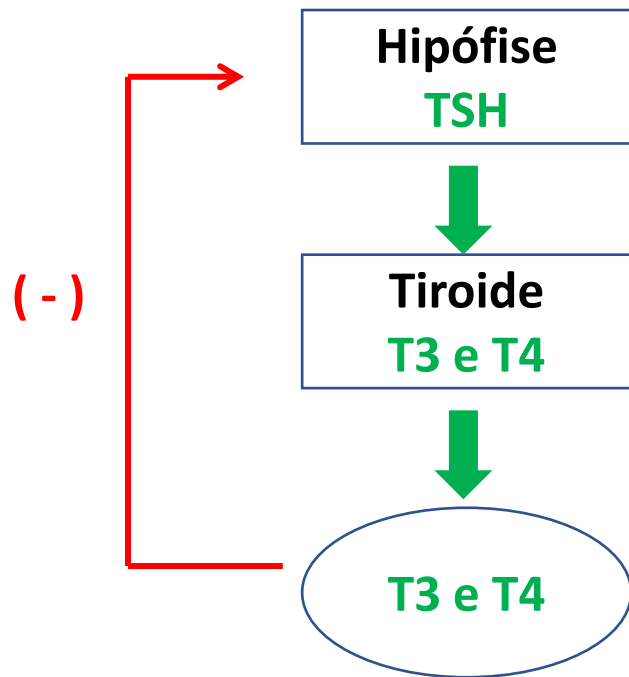
Alterações neurológicas irreversíveis

Prevalência ao nascimento: 1: 2 707 RN

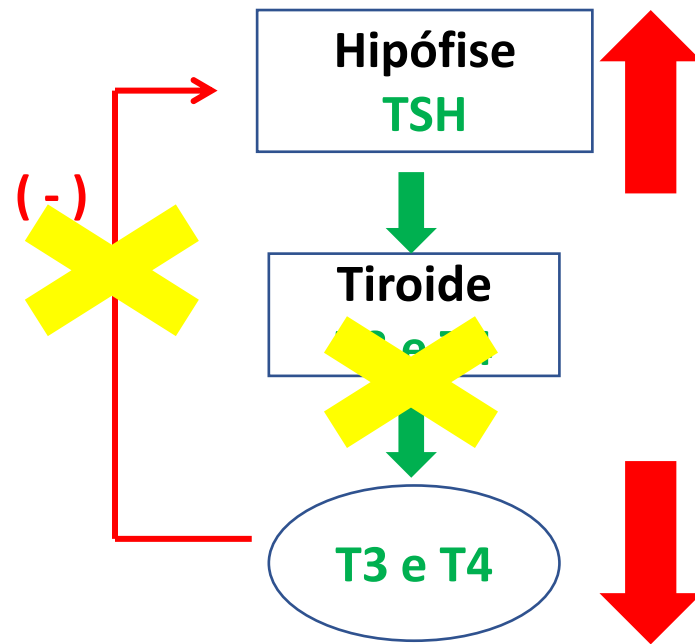
**Tratamento: levotiroxina (L-tiroxina - T4)
(fácil, eficaz, económico)**

Hipotiroidismo Congénito

RN Normal



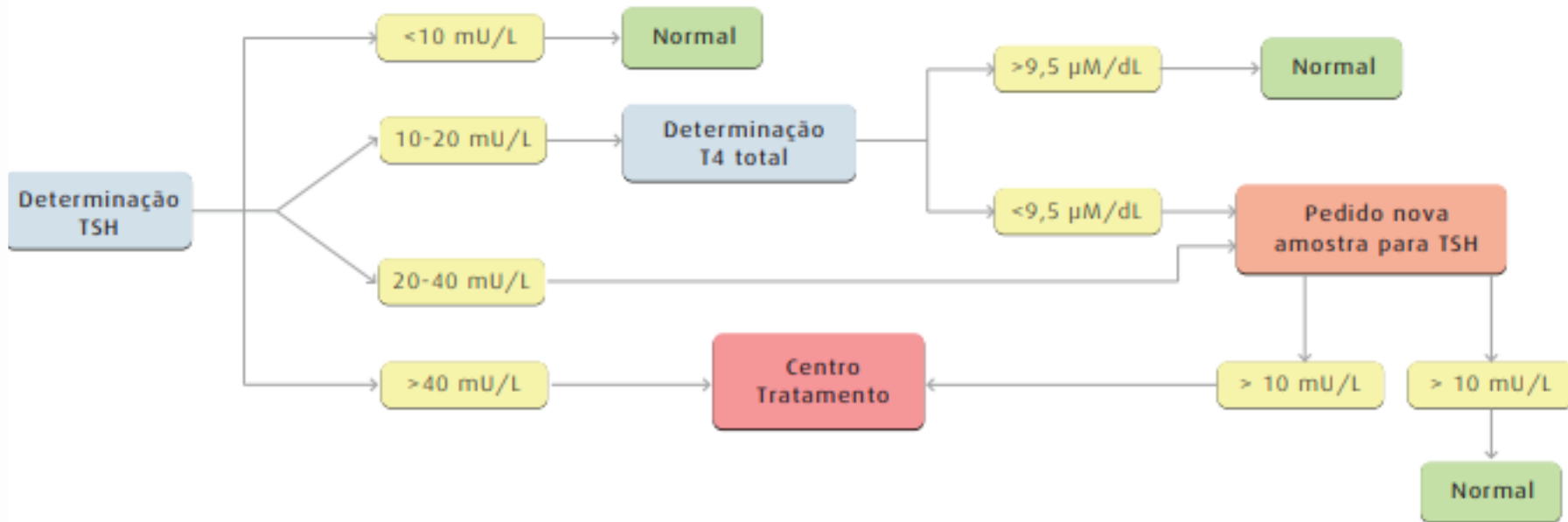
RN com HC



**Hipotiroidismo Congénito Hipofisário não é identificado
Imaturidade dos RN prematuros (eixo hipotálamo-hipófise)**

Hipotiroidismo Congénito

Método de determinação do TSH e T4: imunoensaio de fluorescência (GSP® e Delphia®)



Acreditação IPAC
NP EN ISO 15189,
desde 2014

Fibrose Quística

Doença genética (elevada frequência na população caucasiana)

Elevada concentração de ião Cl^- no suor (teste do suor confirma doença)

Sintomatologia:

Clínica multissistémica, com evolução progressiva e irreversível:

Infeções respiratórias recorrentes (falência cardio-respiratória)

Insuficiência pancreática: atraso de desenvolvimento /baixo peso

Insuficiência hepática e perturbações gastro-intestinais

Prevalência ao nascimento: 1: 10 058 RN

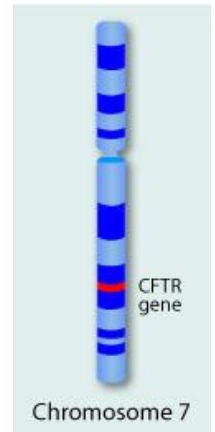
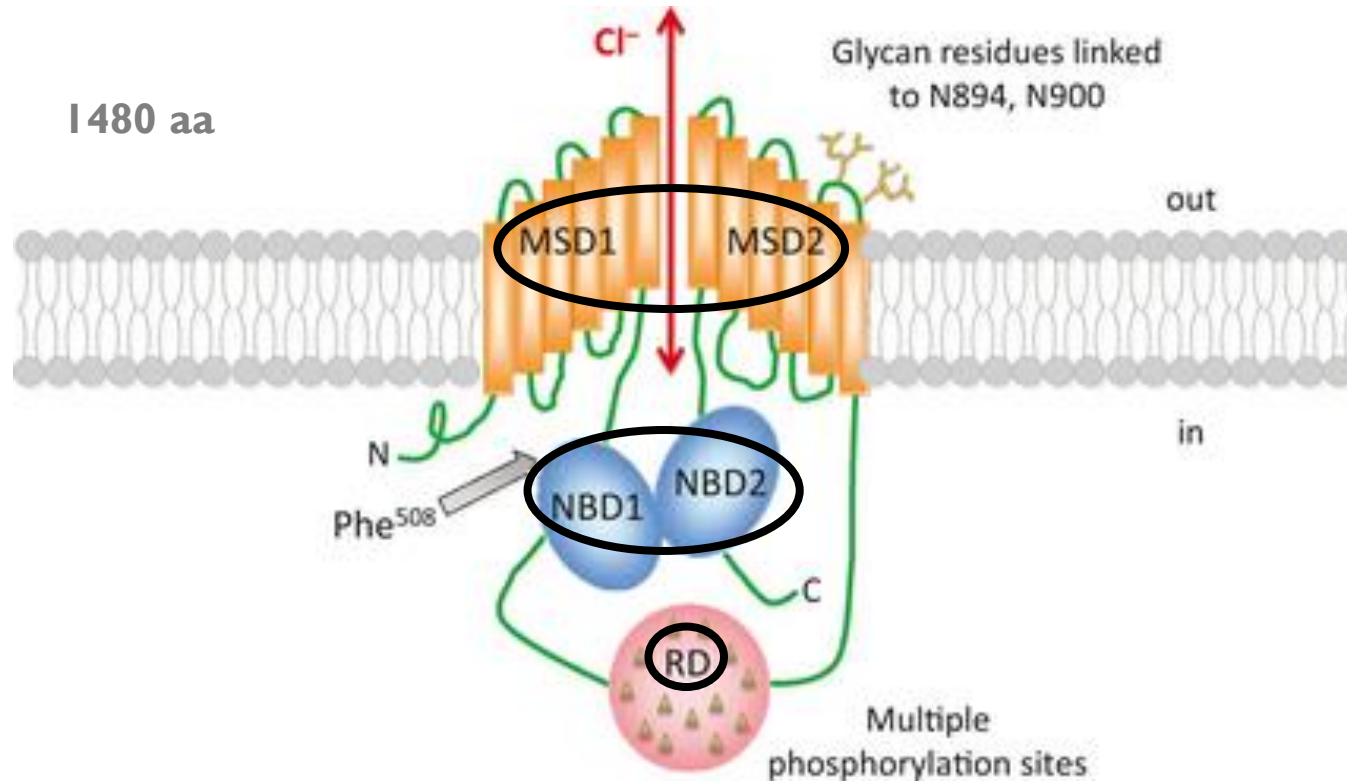
Tratamento: Prevenção e controlo de infeções respiratórias (vacinação, antibióticos e mucolíticos de nova geração), suplementação alimentação

Terapia genética personalizada (moduladores genéticos aprovados para a mutação p.F508del)

- ✓ **Mutação p.F508del presente em 85% dos doentes Portugueses**
- ✓ **20% não elegíveis para terapia com moduladores genéticos**

Proteína CFTR

(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)



Farinha et al, FEBS J, 2013

- Glicoproteína integral da membrana apical das células epiteliais
- Canal iónico responsável pelo transporte de Cl⁻ (“suor salgado”)

Rastreo Neonatal da Fibrose Quística

Marcadores bioquímicos

Tripsina imunorreativa (IRT)
(Crossley *et al.*, 1979)

Proteína Associada à Pancreatite (PAP)
(Sarles *et al.*, 2005)

Estudo Genético

Pesquisa da mutação p.F508del
(Riordan *et al.*, 1989)

Pesquisa de mutações frequentes (30 a 68)

Análise genética alargada (Seq. Sanger, NGS)

Elevada heterogeneidade dos algoritmos de rastreio!

Em Portugal:

IRT/IRT + p.F508del (1º EP)

IRT + PAP / IRT (2º EP)

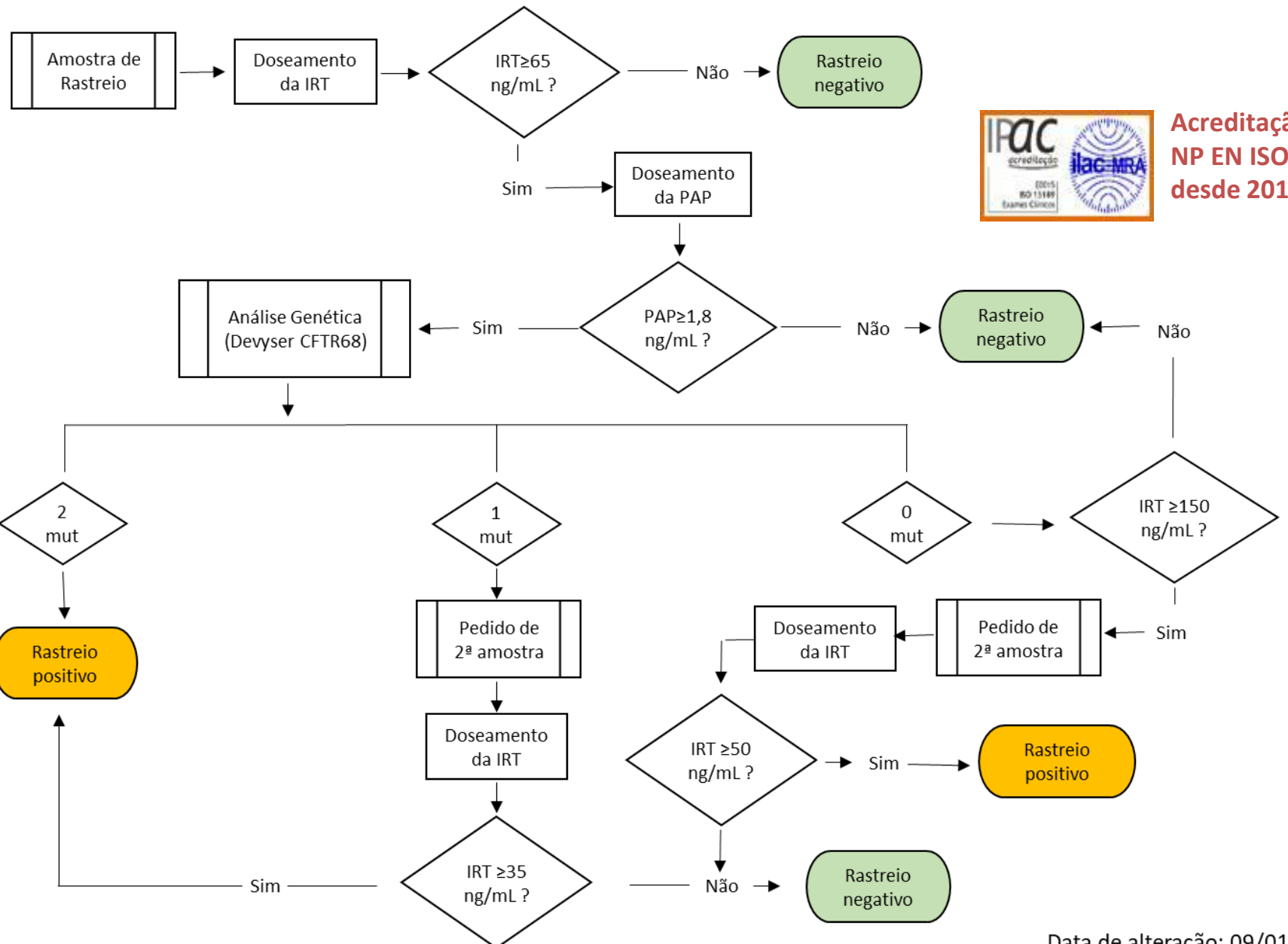
IRT + PAP + CFTR68 / IRT (desde 2023)

Método de determinação do IRT: imunoensaio de fluorescência (GSP®)

Método de determinação do PAP: imunoensaio de fluorescência (Dynabio)

Estudo genético: CFTR68, Devyser

Programa Nacional de Rastreo Neonatal – Algoritmo de Rastreo Neonatal da Fibrose Quística



**Acreditação IPAC
NP EN ISO 15189,
desde 2019**

Drepanocitose

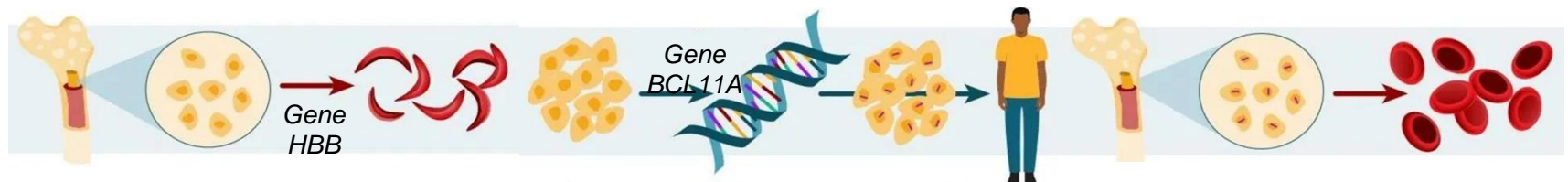
Doença genética muito frequente em zonas endémicas da malária. Os eritrócitos adquirem uma forma rígida alongada (forma de foice) que está na base da vaso-oclusão associada a esta patologia.

Fenótipo HbSS é o mais frequente (Glu6Val – gene HBB- cadeia β da hemoglobina)

Prevalência ao nascimento: 1: 2053 RN

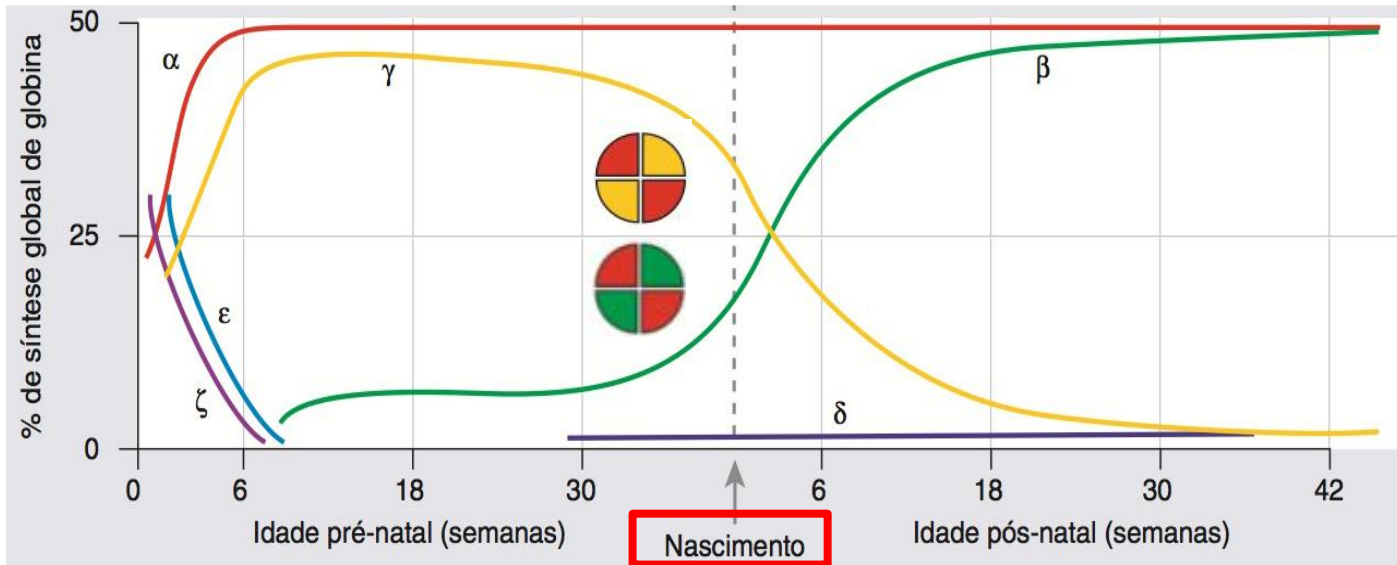
Sintomatologia: anemia hemolítica, fenómenos cardio-vasculares, crises agudas de dor, sequestração esplénica, disfunção renal e cardiopulmonar, elevada suscetibilidade a infeções.

Tratamento: prevenção de infeções (penicilina), prevenção da meningite (vacinação), prevenção de enfartes, anti-inflamatórios não esteroides (crises agudas de dor), transfusões crónicas, hidroxurea, transplante de medula, terapia génica (correção do gene HBB ou reativação da produção de HbF).



Os eritrócitos e a hemoglobina

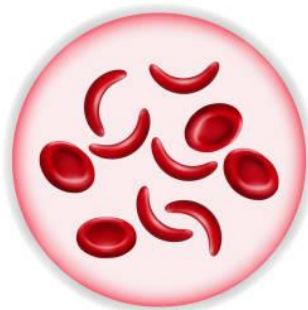
F($\alpha_2\gamma_2$) A($\alpha_2\beta_2$)



Sickle cell anemia



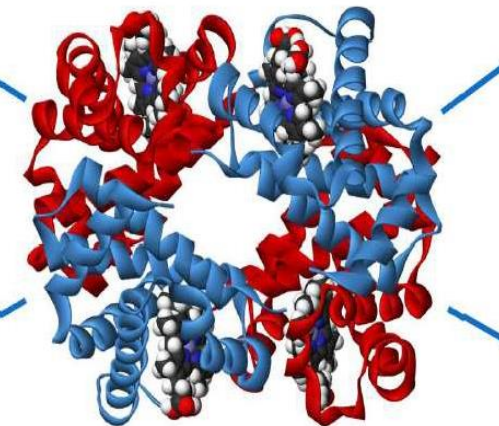
Normal red blood cells



Sickle cell anemia

Globin chain
• Alpha (α)

Globin chain
• Beta (β)
or
• Delta (δ)
or
• Gamma (γ)

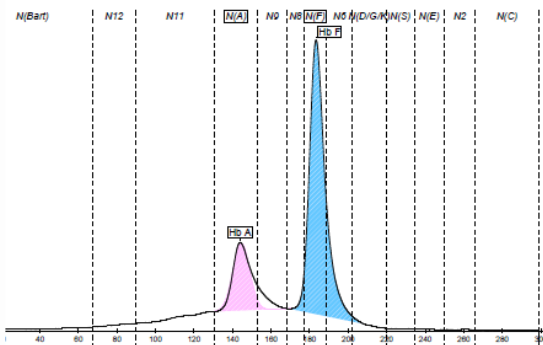


Globin chain
• Beta (β)
ou
• Delta (δ)
ou
• Gamma (γ)

Globin chain
• Alpha (α)

Rastreo neonatal da Drepanocitose

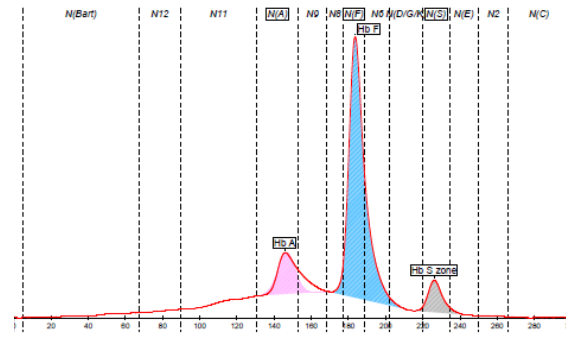
Perfil de hemoglobinas neonatal – Eletroforese capilar (Capillarys 3 DBS – Sebia)



Neonatal Haemoglobin Electrophoresis

Name	%	A / F :
Hb A	21.0	0.27
Hb F	79.0	A / X :

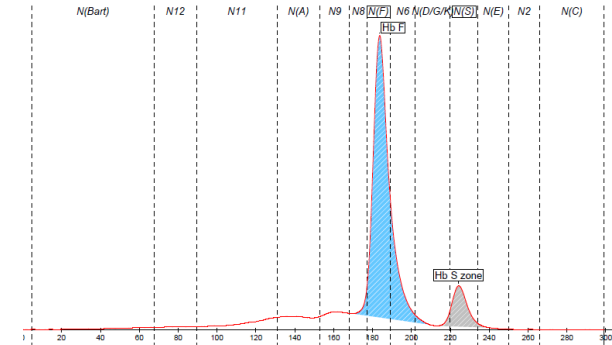
Normal



Neonatal Haemoglobin Electrophoresis

Name	%	A / F :
Hb A	13.4	0.17
Hb F	78.1	A / X : 1.58
Hb S zone	8.5	

Traço falciforme



Neonatal Haemoglobin Electrophoresis

Name	%	A / F :
Hb F	88,3	A / F :
Hb S zone	11,7	A / X :

Drepanocitose

	RN	HbSS	HbSC	HbEE	β-talassemia major	Prevalência ao nascimento
Lisboa e Setúbal (05/2021-01/2022)	24 130	24	2	1	-	1: 894
Portugal (02/2022-12/2023)	164 087	57	9	3	1	1: 2 344

Atrofia Muscular Espinhal (AME)

Doença genética neuromuscular, resultante de mutações no gene *SMN1*, e caracterizada pela degeneração progressiva dos neurónios motores da medula espinhal, resultando em fraqueza e atrofia muscular progressivas. Severidade clínica depende do nº de cópias do gene *SMN2*.

Prevalência ao nascimento: 1: 14 515 RN

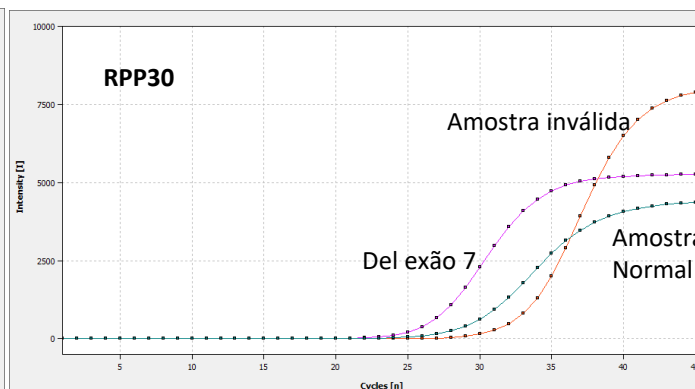
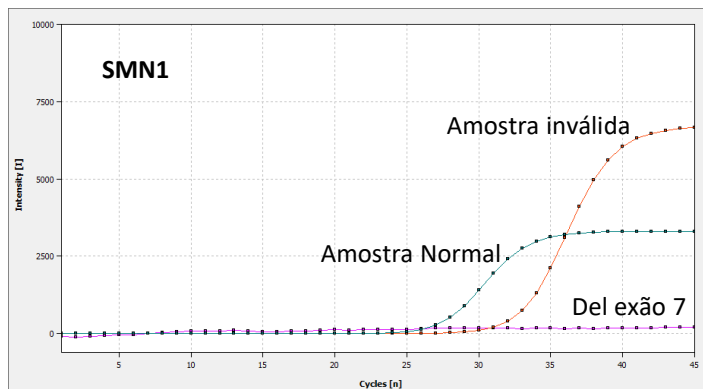
Tratamento:

Nusinersen (Spinraza – administração regular por injeção intratecal, na medula espinhal): oligonucleotídeo antisense sintético que permite que o gene *SMN2* produza a proteína normal.

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma-perfusão intravenosa de dose única): é um medicamento de **terapia genética**, que leva à expressão da proteína humana de sobrevivência do neurónio motor (SMN).

Atrofia Muscular Espinhal

Multiplex RT-PCR – Eonis Dry Chemistry
Eonis SMN1 (SMA), TREC (SCID), KREC (XLA) kit



Other samples					
Well	Sample name	Ct		Sample result	
		RPP30	SMN1	RPP30	SMN1
C07	SMA4	26.85		Ok	Above limit
C10	Amostra inválida	33.44	33.28	Above limit	Invalid
F10	Amostra normal	29.59	27.82	Ok	Ok

Lower limit: 15.00 15.00
Upper limit: 33.00 32.00

Ct- ciclo de inicio amplificação

- ✓ Metodologia: PCR em tempo real (sistema EonisQ™ da Perkin Elmer)
- ✓ Deteta deleção, em homozigotia, ex.7 no gene *SMN1* (estimativa: 92% doentes em Portugal)

Imunodeficiência severa combinada (SCID)

Grupo heterogéneo de **doenças genéticas imunitárias** caracterizadas pela ausência de linfócitos T e ausência variável de linfócitos B e/ ou células exterminadoras naturais. Causa genética pode estar num elevado número de genes diferentes (>20 genes).

Sintomatologia:

Infeções respiratórias e gastrointestinais persistentes e recorrentes.

Prevalência ao nascimento estimada na Europa: 1: 50 000 a 1: 75 000 RN

Tratamento: Transplante de medula a efetuar o mais precocemente possível (antes da primeira infeção).

Rastreio baseado na quantificação de TRECs (T lymphocyte receptor excision circles) – pequenas moléculas de DNA circular formadas na maturação dos linfócitos T.

Em estudo piloto desde 1 de abril de 2025

Rastreo Neonatal na Europa

CH	RMD	DHM (24)	X-ALD
CAH	UDP		
	Gal	SMA	LSD
CF	G6P	SCID	
	Biot		
SCD			

Elevada heterogeneidade (entre países / regiões):

- ✓ **Organização do programa (voluntário/consentimento/obrigatório)**
- ✓ **Doenças rastreadas (incluindo nº de DHM)**
- ✓ **Cobertura**
- ✓ **Idade à colheita**
- ✓ **Consentimento para guardar amostras/ quanto tempo**
- ✓ **Reporte de resultados normais**

Loeber *et al.*, 2021 (revisão relativa à Europa)

O futuro do Rastreio Neonatal

Avanço tecnológico

- Novos métodos e estratégias de rastreio
- Tratamentos mais efetivos



Aumento do nº de patologias rastreadas
Implementação do rastreio num número crescente de países
Heterogeneidade dos programas de rastreio



Necessidade de recomendações internacionais
para harmonização global do rastreio

Questões do rastreio neonatal

Que doenças rastrear?

Que algoritmos de rastreio utilizar?

Rastreio Genómico?

Rastreio metabólico?

Gestão de informação

Quem informa os pais?

Informação dos portadores?

Quem tem acesso?

Gestão de amostras excedentárias?

Bancos de amostras?

Bancos de DNA?

Gestão de bases de dados? Proteção de dados?

Nacionais? Europeias?

Quem gere? Quem tem acesso?

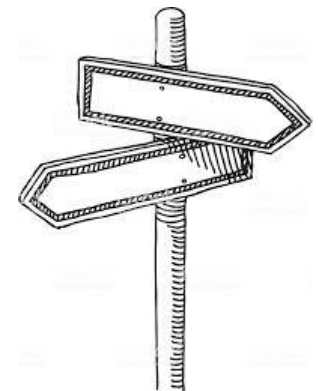
Take home message

Programas de rastreio devem ser sistemáticos e integrados: rastreio, confirmação, aconselhamento das famílias, tratamento em centros especializados

Programas de rastreio devem ser dinâmicos: avaliação e atualização permanentes

Têm implicações éticas, sociais, legais, culturais e religiosas dos programas de rastreio neonatal

A implementação dos programas de rastreio neonatal devem envolver decisores políticos, especialistas em saúde, associações de pais e doentes



NBS should always ensure “more good than harm”