

## Rastreio neonatal da drepanocitose na Europa: observações e consensos de uma reunião pan-europeia

*Neonatal screening for sickle cell disease in Europe: observations and consensus from a Pan-European meeting*

Ana Marcão, Laura Vilarinho

[ana.marcao@insa.min-saude.pt](mailto:ana.marcao@insa.min-saude.pt)

Unidade de Rastreio Neonatal Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal.

### Resumo

O rastreio neonatal da drepanocitose permite a adoção precoce de medidas de prevenção que contribuem para a diminuição da mortalidade infantil associada a esta doença, que nos últimos anos se tem vindo a transformar um problema global de saúde na Europa. Para tentar perceber o que se passa a nível europeu, relativamente às políticas nacionais de rastreio neonatal e à existência de registos nacionais de dados epidemiológicos da drepanocitose, foi organizada uma conferência Pan-europeia que decorreu em Berlim durante dois dias, em abril de 2017. Pretendia-se ainda identificar as questões-chave, da perspetiva clínica e laboratorial, relacionadas com a implementação e manutenção dos programas de rastreio neonatal europeus e tentar definir consensos relativamente a estas questões, que permitam a uniformização do rastreio neonatal desta doença na Europa. Apesar de algumas tentativas anteriores para uniformizar os cuidados de saúde a prestar a estes doentes na Europa, concluiu-se que continuam a existir diferenças significativas entre os vários países, tendo também sido identificada uma grande heterogeneidade em termos de políticas e metodologias de rastreio neonatal. Participaram nesta conferência mais de 50 profissionais com experiência na área do rastreio neonatal e da drepanocitose, oriundos de 13 países, incluindo Portugal, permitindo conhecer melhor a situação europeia atual relativamente à drepanocitose, nomeadamente no que se refere ao rastreio neonatal, e que contribuíram para a elaboração dos consensos publicados em 2018.

### Abstract

*Neonatal screening for sickle-cell disease (SCD) allows for early implementation of prevention measures leading to the decrease of infant mortality associated with this disease, which in recent years has become a global health problem in Europe. To understand the situation in Europe, regarding national politics and the existence of national registries for SCD, a Pan-European Conference was organized and was held in Berlin in April 2017. This meeting also intended to identify the key issues, from the clinical and laboratory perspectives, related to the implementation and maintenance of neonatal screening programs in Europe, and to define consensus for standardization of the neonatal screening of this disease in Europe. In spite of some previous initiatives for standardization of health care measures for these patients, a large heterogeneity was identified, which was also present for newborn screening policies and methodologies. More than 50 professionals with experience in the field of neonatal screening and sickle-cell disease, from 13 different countries, including Portugal, were present in the conference, allowing a better knowledge on the European situation regarding SCD newborn screening, and contributed to the elaboration of the consensus published in 2018.*

### Introdução

A anemia das células falciformes e a drepanocitose são denominações que se referem a uma condição patológica hereditária, de transmissão autossómica recessiva, caracterizada pela predisposição dos eritrócitos para adotarem a denominada forma em “foice”. Esta condição deve-se maioritariamente a uma mutação no gene *HBB*, que origina a substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da beta globina (Glu6Val,  $\beta$ S). A sua forma mais comum e mais grave está associada à homozigotia para esta mutação (HbSS), mas existem outras formas associadas à heterozigotia para a hemoglobina S e para outras hemoglobinas, nomeadamente HbSC, HbSD e HbSO e HbS/ $\beta^{0/-}$  talassémia (1).

Apesar da elevada morbilidade e mortalidade precoce, frequentemente antes dos cinco anos de idade, associadas a esta condição, a qualidade e esperança média de vida destes doentes melhoraram consideravelmente nos últimos anos. Este facto deveu-se à implementação do rastreio neonatal, à administração profilática de penicilina oral, à vacinação antipneumocócica e à educação dos pais relativamente às complicações frequentemente associadas a estas patologias. A prevenção de alterações neurológicas e a terapia atempada com hidroxycarbamida têm também contribuído para alterar a história natural desta doença, melhorando o prognóstico que lhe está associado.

No entanto, nos países mais pobres, especialmente da África subsariana, onde estas patologias têm uma elevada prevalência, as mesmas continuam associadas a uma elevada taxa de mortalidade infantil (15% da mortalidade entre crianças menores de cinco anos). Alguns esforços têm sido feitos no sentido

de implementar programas de rastreio neonatal, gratuitos e de âmbito nacional, mas a limitação de recursos, questões políticas e culturais, ausência de infraestruturas de saúde adequadas e organizadas a nível nacional têm dificultado esta tarefa em muitos países. Os poucos programas de rastreio neonatal existentes em África têm um carácter de estudo-piloto regional e envolvem principalmente a população urbana (1<sup>o</sup> *Pan African Workshop on Newborn Screening*, Rabat, 12-14 junho 2019).

As políticas de rastreio na Europa são muito heterogéneas e em muitos países não existem registos dos doentes afetados. A imigração crescente para a União Europeia (UE), nomeadamente do Médio Oriente e África, populações com elevados índices de drepanocitose, impõe a inclusão urgente desta doença nos programas de rastreio neonatal existentes a nível europeu, e o desenvolvimento de centros de tratamento especializados para os doentes que chegam à Europa oriundos destas regiões ou que são identificados entre a população europeia, pretendendo-se que esta identificação ocorra cada vez mais no âmbito do rastreio neonatal. Em vários estudos-piloto já efetuados e publicados a nível europeu, observou-se a redução da mortalidade relacionada com complicações associadas a esta patologia e benefícios económicos da identificação e tratamento precoce destes doentes.

### **\_Objetivo**

Com este trabalho pretende-se descrever a situação atual relativamente à drepanocitose na Europa, incluindo Portugal, nomeadamente no que se refere ao rastreio neonatal.

### **\_Rastreio neonatal da drepanocitose – situação na Europa**

O rastreio neonatal da drepanocitose permite a adoção precoce de medidas de prevenção que contribuem para a diminuição da mortalidade infantil associada a esta doença, que nos últimos anos se tem vindo a transformar um problema global de saúde na Europa.

Para tentar perceber o que se passa a nível europeu, relativamente às políticas nacionais de rastreio neonatal e à existência

de registos nacionais de dados epidemiológicos da drepanocitose, foi organizada uma conferência pan-europeia em 2017 (*Pan-European Consensus Conference on Newborn Screening for Hemoglobinopathies*, Berlim, 29-30 abril 2017). Pretendia-se ainda identificar as questões-chave, da perspetiva clínica e laboratorial, relacionadas com a implementação e manutenção dos programas de rastreio neonatal europeus e tentar definir consensos relativamente a estas questões, que permitam a uniformização do rastreio neonatal desta doença na Europa. Apesar de algumas tentativas anteriores para uniformizar os cuidados de saúde a prestar a estes doentes na Europa, concluiu-se que continuam a existir diferenças significativas entre os vários países, tendo também sido identificada uma grande heterogeneidade em termos de políticas e metodologias de rastreio neonatal e a seleção da população a rastrear, sendo que em muitos países não existem registos dos doentes afetados. Com a participação de mais de 50 profissionais com experiência na área do rastreio neonatal e da drepanocitose, oriundos de 13 países, incluindo Portugal, a conferência permitiu conhecer melhor a situação europeia atual relativamente à drepanocitose, nomeadamente no que se refere ao rastreio neonatal, permitindo a elaboração dos consensos publicados em 2018 (2).

Na [tabela 1](#), podemos observar alguns dados relativos ao rastreio neonatal da drepanocitose nestes países participantes.

Nos 13 países participantes, estão implementados programas de rastreio neonatal nacionais para doenças metabólicas e endócrinas, e com exceção da Itália e Turquia, a participação nestes programas de rastreio é voluntária.

A Bélgica, Chipre, Alemanha, Grécia, Espanha, Reino Unido, Turquia e Irlanda têm registos nacionais e a Itália está a implementar um registo nacional. Em Portugal existem alguns registos locais. Em França apenas existe um registo para as talassémias.

A Inglaterra, Escócia, Irlanda do Norte, País de Gales, França, Espanha e Holanda têm implementados programas de

Tabela 1: ▾ Rastreio neonatal da anemia das células falciformes na Europa.

| País                    | Nº nascimentos anuais (2014) | Nº estimado de doentes por ano (drepanocitose) | Programa de rastreio (P)/ Estudo Piloto (EP) para drepanocitose | Rastreio nacional (N) /regional (R – nº de centros) | Rastreio Universal (U) /Seletivo (S) |
|-------------------------|------------------------------|--|---|---|--------------------------------------|
| Bélgica                 | 124 415                      | Não disponível                                 | P   | R (2)   | U                                    |
| França                  | 828 856                      | 466  | P (1995)  | N   | S**                                  |
| Holanda                 | 176 952                      | 35   | P <sup>1</sup> (2007)   | N   | U                                    |
| Espanha                 | 427 595                      | 28   | P <sup>2</sup>  | N   | U                                    |
| Inglaterra <sup>3</sup> | 661 496                      | 278  | P <sup>2</sup> (2006)   | N   | U                                    |
| Alemanha                | 715 927                      | Não disponível                                 | EP  | R (4)   | U                                    |
| Irlanda                 | 67 558                       | 16   | EP  | N   | S                                    |
| Itália <sup>3</sup>     | 502 596                      | Não disponível                                 | EP  | R(5)  | S(4) / U(1)                          |
| Chipre <sup>3</sup>     | 9 341*                       | Não disponível                                 | Não existe  | Não aplicável                                       | Não aplicável                        |
| Portugal                | 82 367                       | Não disponível                                 | Não existe  | Não aplicável                                       | Não aplicável                        |
| Suécia                  | 114 907                      | Não disponível                                 | Não existe  | Não aplicável                                       | Não aplicável                        |
| Suiça                   | 88 333                       | Não disponível                                 | Não existe  | Não aplicável                                       | Não aplicável                        |
| Turquia <sup>3</sup>    | 1 337 504                    | Não disponível                                 | Não existe  | Não aplicável                                       | Não aplicável                        |

<sup>1</sup> Inclui drepanocitose e talassémias desde 2017; <sup>2</sup> As talassémias *major*, se detetadas, são reportadas; <sup>3</sup> Países com rastreio ante-natal; \* Dados de 2013; \*\* Universal no território não continental.

rastreio neonatal para a drepanocitose. O Reino Unido tem um programa de rastreio ante-natal e neonatal para as hemoglobiopatias, que estão interligados. Na Bélgica existem dois programas regionais: sediados em Bruxelas desde 1994, e em Liège, desde 2002. Em todos estes países o rastreio da drepanocitose é universal, com exceção da França continental onde se realiza um rastreio seletivo de acordo com a origem do recém-nascido.

### \_Observações e consensos da conferência pan-europeia

Desta reunião saíram alguns consensos e recomendações subscritos por todos os participantes:

- O número de doentes com drepanocitose na Europa tem aumentado, e vai continuar a aumentar, devendo todos os países europeus implementar registos uniformizados. Para este aumento contribuíram o aumento do número de recém-nascidos na Europa, o aumento da esperança média de vida dos doentes com drepanocitose e o au-

mento do número de imigrantes oriundos de zonas com elevada prevalência da doença. Estes fatores têm contribuído de forma diferenciada e em tempos diferentes para o aumento do número de doentes em diferentes países.

- O objetivo principal do rastreio neonatal das hemoglobiopatias deve ser a identificação da drepanocitose, incluindo todos os genótipos que lhe estão associados. A beta-talassémia *major*, se for detetada também deve ser reportada, permitindo a preparação e aconselhamento das famílias relativamente à doença do recém-nascido.
- O diagnóstico precoce, a profilaxia com penicilina oral e a vacinação antipneumocócica, acompanhadas da educação parental, permitem reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas à drepanocitose na infância.
- A implementação de um programa nacional de rastreio neonatal deve ser precedida por uma revisão dos dados epidemiológicos de cada país. Estes dados, juntamente com outros fatores inerentes à organização do programa

de cada país são fundamentais para a implementação de programas de prevenção eficazes e devem ser utilizados para determinar se existe ou não uma vantagem custo-benefício.

- A implementação de um programa de rastreio neonatal deve ser acompanhada de uma estratégia bem estabelecida para o tratamento e seguimento dos doentes.
- O rastreio neonatal deve ser universal. O rastreio seletivo, baseado na origem étnica, aumenta a probabilidade de não identificação de alguns doentes.
- A identificação de portadores permite o aconselhamento genético dos casais, devendo por isso as famílias ser informadas desta condição. A lei específica de cada país, relativamente a esta matéria, poderá, no entanto, impedir a transmissão desta informação à família.
- Vários métodos são adequados para efetuar o rastreio neonatal, nomeadamente HPLC, eletroforese capilar, focagem isoelétrica e espectrometria de massa em *tandem*. Se possível, recomenda-se que o rastreio e a confirmação sejam efetuados utilizando métodos diferentes.

## Conclusão

Fatores recentes contribuíram de forma fundamental para a necessidade de uma estratégia mais coordenada de diagnóstico e seguimento dos doentes com drepanocitose na Europa: os fluxos migratórios que trouxeram para a Europa populações de áreas com elevada frequência de drepanocitose, aumentando o número de doentes, a interligação crescente das políticas e sistemas de saúde europeus devido à mobilidade dos doentes e profissionais de saúde, e a exigência crescente das populações em relação aos sistemas de saúde.

Apesar de alguns esforços que têm sido realizados a nível europeu, poucos são os países com estratégias bem definidas de rastreio e seguimento destes doentes e muito está por fazer relativamente aos registos nacionais dos dados epidemiológicos desta doença.

O peso global da drepanocitose em todo o mundo deverá continuar a aumentar, e esta questão continua a ser tratada inadequadamente a nível mundial.

## Referências bibliográficas:

- (1) Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.
- (2) Lobitz S, Telfer P, Cela E, et al.; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Haematological Diseases. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(4):648-660. doi: 10.1111/bjh.15600. Epub 2018 Oct 18.2.