



Instituto de Genética Médica
Jacinto de Magalhães

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



Centro de Diagnóstico Pré-Natal

RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 1991

PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE

RELATÓRIO DE ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS EM 1991

PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE

1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA	5
2 - COMISSÃO NACIONAL	12
3 - ASSISTÊNCIA AOS DOENTES	17
4 - RESULTADOS	21
5 - CONCLUSÕES	33

CENTRO DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

1 - INTRODUÇÃO	51
2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL	54
3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO	62
4 - CONCLUSÕES	66

UNIDADE DE REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	70
---	----

INTRODUÇÃO

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce pode ser apontado como exemplo dum programa de Saúde Pública que, sem ser obrigatório, se impôs rapidamente a toda a população pela sua organização, pelos benefícios indiscutíveis que oferece e pela qualidade do trabalho desenvolvido.

Os resultados obtidos ao fim de 12 anos de rastreio são elucidativos: mais de 96% da população de recém-nascidos é rastreada para estudo do hipotiroidismo congénito e da fenilcetonúria, mais de 300 crianças estão a ser tratadas em bons centros médicos fazendo uma vida normal e saudável, e mais de 1 milhão de crianças foi estudado desde 1979 até ao fim de 1991.

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce obedece aos critérios de rigor e qualidade dos principais programas Europeus, tendo como principal vantagem a centralização do rastreio num só laboratório e como característica específica a colheita ser feita basicamente nos Centros de Saúde e não nos Hospitais ou Maternidades.

O estudo piloto realizado sobre o rastreio da Hiperplasia Congénita das Suprarrenais tem sido discutido nos principais Congressos da especialidade, sendo os nossos resultados comparados com os dos outros países que, como Portugal, foram pioneiros neste domínio.

Encontramo-nos também entre o pequeno grupo de países que neste momento estuda o rastreio da Mucoviscidose por imunofluorescência, trabalho este que pensamos desenvolver durante o ano de 1992.

Tudo isto nos possibilita discutir o nosso Programa e apresentar os nossos resultados em conjunto com os outros países europeus, acabando em definitivo com a ideia fatalista de que a cauda da Europa é o nosso lugar.

Manter e procurar melhorar estes resultados é o nosso principal objectivo para os próximos anos.

R. Vaz Osório

1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA

1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA

O trabalho desenvolvido ao longo destes últimos anos, visava fundamentalmente divulgar o programa de rastreio a nível nacional, criar boas estruturas laboratoriais que permitissem uma resposta rápida e eficaz e desenvolver estruturas de apoio para as crianças fenilcetonúricas ou com hipotiroidismo congénito.

Esse trabalho encontra-se já concluído, pelo que os nossos objectivos actuais são diferentes.

Sem poder esquecer que a "picada no pézinho do bebé" tem que continuar a ser levada ao conhecimento dos novos pais, o que nos preocupa mais neste momento é a melhoria das condições de apoio, especialmente em relação aos fenilcetonúricos, e os problemas postos pelos novos rastreios, nomeadamente em relação à fibrose quística do pâncreas.

Durante o ano de 1991 foram efectuadas as seguintes palestras:

- No Curso Superior de Ciências da Nutrição da Universidade do Porto, em 26 de Abril
"Nutrição e Fenilcetonúria"
Dr^a Manuela Ferreira de Almeida

- Na Administração Regional de Saúde de Castelo Branco em 1 de Outubro
"Organização e resultados do rastreio"
Dr. Vaz Osório

- No Seminário "Metabolopatias - A Clínica e o Laboratório" - Instituto Ricardo Jorge, Lisboa, 11 de Dezembro
"Fenilcetonúria em Portugal: aspectos genotípicos e fenotípicos".
Dr^a Laura Vilarinho

- Na reunião "Avanços da Genética: Implicações Éticas e Psicológicas", Sala Unesco, Porto, em 12 de Abril
"Rastreamento e Prevenção das Doenças Genéticas no Recém-Nascido".
Dr. Vaz Osório

- No Centro de Saúde de Sete Rios, 20 de Fevereiro e 22 de Maio, em Lisboa
"Curso de planeamento para clínicos gerais".
Drª Mª de Jesus Feijóo

- Na Escola de Enfermagem S. Vicente de Paulo, 9 de Abril e 11 de Dezembro e na Escola Superior de Enfermagem, 26 de Junho
Rotary Club, 5 de Novembro, Lisboa
"Prevenção Genética"
Drª Mª de Jesus Feijóo

- Nas "Jornadas de Pediatria da Guarda", em 7 de Novembro
"Os pediatras fora dos grandes centros e a equipa de Genética Médica"
Drª Mª de Jesus Feijóo

- Nas "Reuniões Científicas do Instituto de Genética, em 24 de Abril
"Comentários sobre o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce".
Dr. Vaz Osório

Trabalhos publicados ou em preparação

- Trabalhos publicados

"A 3-Base Pair In-frame Deletion of the Phenylalanine Hydroxylase Gene Results in a Kinetic Variant of Phenylketonuria".

Caillaud C., Lyonnet S., Rey F., Melle D., Frebourg T., Berthelon M., Vilarinho L., Osório R., Rey J., e Munnich A.

J. Biol. Chem. 15, 935-54, 1991.

- Trabalhos enviados para publicação

"Linkage Disequilibrium Between Phenylketonuria and RFLP haplotype 1 at the Phenylalanine Hydroxylase locus in Portugal" - Human Genetics

"PKU in Portugal: Multidisciplinary Approach" (aceite para publicação)
- Brain Dysfunction Journal

- Trabalhos em preparação

"Fenilcetonúria em Portugal - aspectos genotípicos e fenotípicos".

"Rastreio da deficiência em Biotinidase - estudo piloto em 80.000 recém-nascidos".

"Estudo experimental do rastreio da fibrose quística do pâncreas, por determinação da tripsina imuno-reactiva e do estudo da mutação $\Delta F 508$ ".

- Trabalhos apresentados em Congressos

"Congenital Adrenal Hyperplasia Screening in a Greater Worldwide Newborn Population: Genetic Frequency and the Effectiveness of Screening".

"8 th Internation Neonatal Screening Symposium" and "Inaugural Meeting of the Internation Society for Neonatal Screening"

11 - 15 de Novembro em Sydney, Austrália

Este trabalho, baseado nos Programas de Rastreio de 12 países, entre os quais Portugal, foi apresentado pela Prof^a Sonja Pang, de Chicago (USA).

"Fenilcetonúria em Portugal: aspectos genotípicos e fenotípicos".

Poster apresentado nas "XXVI Jornadas Luso-Espanholas de Genética"
3 a 5 de Outubro, Reitoria e Faculdade de Medicina em Coimbra

Drs. Laura Vilarinho, A. Vilarinho, M. Luis Cardoso, Carla Carmona,
Manuela Almeida e R. Vaz Osório.

- Trabalhos actualmente em curso

- Estudo e doseamento dos aminoácidos valina, leucina e isoleucina nos fenilcetonúricos para apreciação da sua influência nos níveis de fenilalanina e dieta, e consequentemente no nível de realização individual (QD/QI).

- Continua a colaboração com a Faculdade de Farmácia de Lisboa no estudo das hiperfenilalaninemias para rastreio das formas malignas.

- Continua a colaboração com o Ministério da Saúde Francês, através do H. Necker de Paris, para cumprimento do programa de controle de qualidade.

- Na sequência do estudo do ADN genómico da fenilalanina hidroxilase, já efectuado em colaboração com o departamento de Genética do Hôpital Necker em 31 famílias portuguesas com PKU, irá efectuar-se no Laboratório de Genética Molecular do IGM a pesquisa das seguintes mutações em mais 30 famílias:

AI 94; R 261 Q; L 249 F; P 281 L; R 252 W; E 280 K; R 242 Q.

Congresso da "European Society of PKU" (ESPKU)

Este Congresso realizou-se em Den Haan, Bélgica, de 11 a 13 de Outubro.

O Dr. Vaz Osório e a Dr^a Laura Vilarinho estiveram presentes, sendo esta a primeira participação duma representação nacional.

É um Congresso "sui generis", uma vez que reúne médicos, nutricionistas, psicólogos, doentes, familiares, etc.

Para lá dos temas técnicos são discutidos os aspectos sociais, económicos ou quaisquer outros com interesse para a qualidade de vida do fenilcetonúrico e sua perfeita integração na sociedade.

A convivência com fenilcetonúricos adultos foi para nós muito gratificante e o contacto com as Associações de Pais de outros países deu-nos bem a ideia do papel importante que actualmente desempenham no desenvolvimento do estatuto social do fenilcetonúrico.

Para lá destes aspectos há ainda a realçar a presença dum grande número de expositores de alimentos hipoproteicos e pobres em fenilalanina, tendo-se estabelecido contactos importantes com vista ao alargamento da gama desses produtos a pôr à disposição dos fenilcetonúricos portugueses.

Portugal passou a pertencer à Sociedade, e está nos nossos projectos levar à reunião de 1993, a efectuar em Espanha, uma representação nacional que englobe já representantes da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria, actualmente em fase de organização.

Novos Rastreios

Fibrose quística do pâncreas

Referimos o ano passado que, dadas as actuais incertezas sobre o valor efectivo do rastreio desta doença, tínhamos abandonado a ideia de iniciar de imediato esse rastreio a nível nacional, optando por um estudo regional na zona do Grande Porto.

Esse estudo tem vindo a realizar-se ao longo do ano, tendo já sido feito o doseamento da tripsina imuno reactiva em cerca de 10.000 recém-nascidos. O método usado é o da imuno-fluorescência (Delfia), sendo os principais objectivos deste trabalho a determinação dos valores de referência e do melhor "valor de chamada" para um eventual rastreio sistemático.

As primeiras crianças com valores suspeitos estão já a ser contactadas pela consulta do Hospital Maria Pia, para estudo e execução do teste do suor.

Enquanto não tivermos bem estabelecido o valor de chamada e o esquema de apoio e tratamento aos doentes detectados, continuaremos este trabalho com precauções e sem anúncio público, no sentido de minimizar eventuais traumatismos que possam ser provocados aos pais por alarmes injustificados.

Os resultados obtidos serão oportunamente publicados.

Deficite em Biotinidase

Este trabalho tem continuado com regularidade e de acordo com as disponibilidades do laboratório de rastreios. Durante este ano estudaram-se mais 31.726 recém-nascidos o que eleva o total já estudado para 54.126.

O projecto inicial previa o estudo de 100.000 casos, mas dada a baixa frequência verificada até agora, pensamos reduzir este número a cerca de 80.000.

2 - COMISSÃO NACIONAL

2 - COMISSÃO NACIONAL

A reunião anual dos vários grupos de trabalho responsáveis pelo rastreio e tratamento dos casos detectados realizou-se este ano no Porto, no Instituto de Genética, no dia 16 de Janeiro de 1992.

Os Centros actualmente envolvidos nesta organização e as suas principais funções são as seguintes:

- Instituto de Genética Médica - Porto

- Execução do rastreio a nível nacional.
- Acompanhamento dos casos de hipotiroidismo congénito da Região Norte.
- Acompanhamento dos casos de fenilcetonúria das Regiões Norte e Centro.
- Apoio laboratorial às consultas de fenilcetonúria e hipotiroidismo congénito.
- Distribuição dos alimentos pobres em fenilalanina aos doentes de todo o País.

- Centro de Metabolismo e Genética - Lisboa

Hospital St^a Maria

- Acompanhamento dos casos de hipotiroidismo congénito da Região Sul.
- Acompanhamento dos casos de fenilcetonúria das Regiões Sul e Centro.
- Apoio laboratorial à consulta de hipotiroidismo.

Faculdade de Farmácia

- Apoio laboratorial à consulta de fenilcetonúria do Hospital St^a Maria.
- Estudo das pteridinas urinárias e da dihidropteridina redutase sanguínea (DRPR) a nível nacional.

- Serviço de Endocrinologia do Hospital Pediátrico de Coimbra

- Acompanhamento dos casos de hipotiroidismo congénito detectados na Região Centro do País.
- Apoio laboratorial à consulta de endocrinologia.

- Serviço de Genética do Hospital Egas Moniz - Lisboa

- Apoio ao rastreio na Região Sul.

O Centro de Metabolismo e Genética e o Instituto de Genética Médica dão o seu apoio sempre que tal é solicitado aos casos detectados e em tratamento nas Regiões Autónomas da Madeira e Açores.

_____ // _____

- Iniciou-se a reunião procedendo como habitualmente ao balanço do trabalho desenvolvido durante o ano anterior.

O Dr. Vaz Osório fez o ponto da situação actual quanto à organização da Associação de Pais dos Fenilcetonúricos.

Em 21 de Outubro foi enviado um inquérito a todos os Pais (Anexo 1) procurando-se pelas respostas avaliar a receptividade a esta iniciativa.

Face ao número de respostas positivas que recebemos, claramente reveladoras de que mais de 50% dos pais estão interessados em colaborar na formação da Associação, decidiu-se marcar a primeira reunião para o dia 22 de Fevereiro de 1992, aproveitando a altura para oferecer um lanche-convívio às crianças fenilcetonúricas e comemorar o 1º milhão de crianças rastreadas.

- A Profª Mª de Lurdes Levy informou que a lista dos produtos dietéticos indispensáveis para o tratamento da fenilcetonúria e de outras doenças metabólicas se encontra concluída, tendo já sido apresentada à Direcção Geral dos Produtos Farmacêuticos.

Será posteriormente apresentada ao Sr. Ministro da Saúde com o pedido de comparticipação a 100%, de acordo com o Despacho 9/85.

- A Dr^a Carla Carmona pediu a colaboração da Dr^a Regina Portela para poder estender à Região Sul o trabalho que está a desenvolver actualmente na Região Norte sobre o aproveitamento escolar dos doentes fenilcetonúricos.
- A Dr^a Rosa Gouveia apresentou os primeiros resultados da avaliação do desenvolvimento (Teste de Griffiths) obtidos por computador, segundo o programa feito pelo Dr. Nuno Lacerda, coordenador da Unidade de Desenvolvimento do Hospital St^a Maria. (Fig. 1).

CONSULTA DE DESENVOLVIMENTO	
SERVIÇO DE PEDIATRIA - HOSPITAL SANTA MARIA	
TESTE DE GRIFFITHS	
NOME: Carla S.	150
ENVIADO POR Endócrinas	140
DIAGNÓSTICO: Hipotiroidismo Congénito	130
	120
DATA DE NASCIMENTO: 29-08-87	110
DATA DA AVALIAÇÃO : 09-09-91	100
IDADE MENTAL: 50.67 meses	90
IDADE CRONOLÓGICA: 48.34 meses	80
	70
QG (Quociente Geral): 104.81	60
A (Motric. grosseira): 111.70	50
B (Comport. Social): 111.70	40
C (Audição e fala): 103.43	30
D (Coord. mão/olho): 103.43	20
E (Realização): 99.29	10
F (Raciocínio prático): 98.29	0

OBSERVAÇÕES: Normal para a idade. Volta aos 5 anos.

Discutiu-se a hipótese de alargar a utilização deste programa aos doentes rastreados em todo o País.

- Foi apresentado pela Dr^a Laura Vilarinho o projecto de estudo das mutações mais frequentes nos fenilcetonúricos portugueses, a ser efectuado no IGM, na sequência de estudos feitos em colaboração com o Departamento de Genética - Hôpital Necker e que já foi objecto de publicação.

- Dr. Pires Soares propôs que, para diagnóstico etiológico dos casos duvidosos de hipotiroidismo congénito se procedesse ao doseamento na mãe e no recém-nascido do TBA (TSH Reception Blocking Antibody). Nos casos com TSH moderadamente elevada e com tiroide morfológicamente normal, este doseamento pode estabelecer a diferença entre hipotiroidismo congénito e transitório. Pode ainda contribuir para o esclarecimento etiológico dos casos de hipotiroidismo transitório.

- A Dr^a Isabel Almeida referiu que tem continuado o estudo da actividade da DHPR sanguínea em todas as hiperfenilalaninemias (Fenilalanina ≥ 3 mg/dl). Porém, a determinação das pteridinas urinárias só deverá ser feita quando o valor da fenilalanina sérica for superior a 8 mg/dl. Para valores inferiores a quantidade de pteridinas presente na urina não é detectável. Uma vez que uma deficiência no metabolismo da BH₄, nestas situações, só pode ser detectada após uma sobrecarga com fenilalanina, ficou decidido que esta deverá sempre ser combinada entre o laboratório e o médico assistente.

- O Dr. Aguinaldo Cabral comunicou que uma doente ratreada em 1990 (PKU), faleceu com uma gastroenterite aguda, e que uma outra, também fenilcetonúrica, abandonou o tratamento aos 5 anos de idade.

- Foram apresentados os novos alimentos já à disposição dos fenilcetonúricos, bem como o projecto geral do livro de cozinha. Ficou assente o envio da lista destes produtos e a respectiva composição para o Centro de Metabolismo e Genética, sempre que possível com o aminograma completo. Ficou também combinado enviar ao Dr. Aguinaldo Cabral, fotocópias do livro "Low Protein Cookery for PKU", recentemente adquirido pelo IGM.

3 - ASSISTENCIA AOS DOENTES

3 - ASSISTÊNCIA AOS DOENTES

A assistência aos doentes rastreados continua a ser prestada, como já foi referido, pelos Centros de Lisboa, Porto, Coimbra e Hospitais do Funchal e Ponta Delgada.

A excelente qualidade técnica dos profissionais envolvidos e a boa coordenação existente, bem patente na última reunião efectuada, deixam-nos tranquilos em relação a este tão importante sector do rastreio.

Nem todos os problemas estão evidentemente resolvidos, mas as maiores preocupações vêm-nos actualmente das irregularidades no cumprimento da dieta em algumas crianças e da impotência que sentimos em relação a estas situações.

- A disponibilidade dos alimentos pobres em fenilalanina veio melhorar consideravelmente a qualidade de vida das crianças fenilcetonúricas e facilitou muito o papel desempenhado pelo médico, pela nutricionista e pela mãe.

A tendência que se verifica em todo o Mundo para prolongar a dieta para lá da adolescência faz ainda mais ressaltar a importância destes produtos, pois a alimentação dum adulto é bastante mais complexa e põe mais problemas que a duma criança.

Este tema foi muito discutido no Congresso da ESPKU, tendo sido dado particular realce ao esquema apresentado pela Dinamarca e que prevê a liberalização da dieta após a adolescência, com a introdução de tabletes de tiroxina e triptofano como medicação diária.

A concentração destes aminoácidos tende a baixar com a subida sérica da fenilalanina, pelo que o seu suplemento alimentar melhora o estado geral do fenilcetonúrico em regime livre.

Será um tema a considerar dentro de 2 a 3 anos para os nossos doentes, especialmente se as possíveis acções tóxicas resultantes deste tipo de dieta não se vierem a confirmar.

- Desde 1989 que vimos propondo uma série de medidas, visando encurtar o tempo médio de início do tratamento.

A colaboração e adesão às medidas propostas foram muito boas, e já o ano passado conseguimos baixar esse tempo para 19,1 dias.

Este ano aparentemente o sistema está a funcionar em pleno, pois a média baixou para 16,4 dias. (Fig. 2).

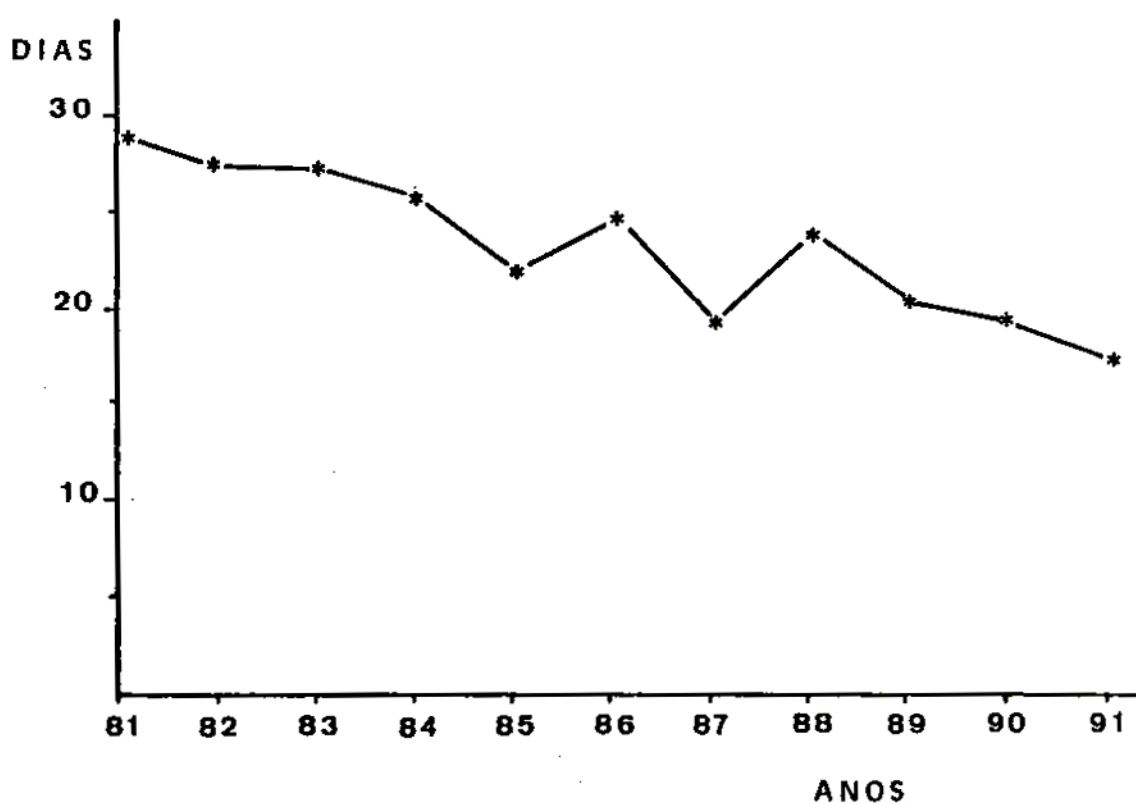


Fig. 2

Dada a introdução do correio azul, que veio nitidamente atrasar o correio normal, receamos a princípio que o tempo de intervenção fosse prejudicado. Felizmente tal não aconteceu, e ficamos agora com a ideia de que, se houver um dia disponibilidades económicas para proceder ao envio das fichas pelo referido correio azul, poderemos eventualmente baixar este tempo para os 14/15 dias.

- O livro de receitas que o IGM vai publicar está praticamente concluído. Durante o ano foram ensaiadas várias receitas na Cozinha Experimental do IGM, e dadas a provar às crianças fenilcetonúricas. Todas as que foram "aprovadas" integrarão o referido livro, a publicar em folhas soltas para permitir a inclusão futura de outras receitas, que se espera venham a ser propostas pelas mães destas crianças.
- Para maior facilidade de trabalho e etiquetagem modificamos o autocolante a colocar nas embalagens dos produtos pobres em fenilalanina, que agora tem o seguinte aspecto gráfico:

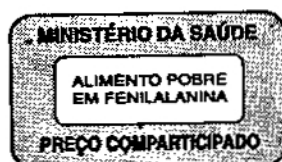


Fig. 3

- Começou a fazer-se um estudo estatístico do consumo destes produtos, com vista a uma futura informatização que nos permita evitar tanto quanto possível as tão desagradáveis faltas de um determinado alimento. A ansiedade dos pais quando isto acontece é algo que pretendemos evitar a todo o custo.
- Foi feita uma nova edição de cartazes alusivos ao Programa Nacional de Diagnóstico Precoce e de folhetos explicativos dos objectivos do rastreio. Procedeu-se durante o ano à distribuição destes meios de informação a nível nacional pelos diferentes Hospitais, Centros de Saúde, Consultas materno-infantis, etc...
 - Junto à cozinha experimental, foi organizado um gabinete para armazenamento e distribuição dos produtos dietéticos para os fenilcetonúricos. Dispõe de um monstruário e de agradáveis instalações para receber os doentes e os seus familiares.

4 - RESULTADOS

4 - RESULTADOS

Foram estudados em 1991 111.041 recém-nascidos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada. (Fig. 4).

RECEM-NASCIDOS ESTUDADOS

MESES/DISTRITOS

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	TOTAL
Viana do Castelo	195	177	200	175	261	218	253	237	211	273	221	200	2621
Braga	941	738	863	794	1092	907	1076	916	959	1059	842	825	11012
Vila Real	206	139	160	197	224	222	201	228	197	203	183	179	2339
Bragança	130	98	122	95	116	105	101	131	88	134	110	108	1338
Porto	1819	1436	1720	1663	1941	1741	2073	1768	1791	2017	1653	1793	21415
Aveiro	619	510	544	651	647	594	692	642	577	645	619	629	7369
Viseu	381	353	315	387	403	325	398	315	354	370	356	340	4297
Guarda	128	107	105	153	131	137	154	139	121	113	98	115	1501
Coimbra	373	336	327	376	394	377	427	376	351	472	343	380	4532
Açores	342	288	293	317	282	291	310	279	305	373	335	297	3712
Madeira	382	268	267	274	300	273	301	302	280	294	269	271	3481
Leiria	357	322	345	373	424	346	417	353	367	404	355	333	4396
Setúbal	590	443	519	554	584	525	587	599	483	714	538	552	6688
Lisboa	1979	1551	1755	1861	2135	1809	2141	1982	1928	2105	1854	1827	22927
Castelo Branco	132	113	126	160	155	160	174	132	160	166	114	145	1737
Santarém	326	263	286	293	326	310	338	315	320	375	316	295	3763
Beja	143	89	128	106	107	122	138	118	115	137	98	98	1399
Portalegre	108	67	78	60	93	66	85	91	83	82	55	56	924
Evora	168	149	140	138	163	149	182	157	157	190	179	121	1893
Faro	339	259	284	313	294	300	342	335	296	329	331	267	3689
Outros	0	0	0	0	2	1	1	1	1	1	0	1	8
TOTAL	9658	7706	8577	8940	10074	8978	10391	9416	9144	10456	8869	8832	111041

Fig. 4

Do total referido 111.033 são recém-nascidos do Continente e das Regiões Autónomas da Madeira e Açores, sendo os 8 restantes de Macau.

O número de recém-nascidos estudado mensalmente (Fig. 5), revela alterações pouco significativas ao longo do ano, embora apresente diferenças superiores a 2.000 entre o mês de Fevereiro e os de Maio, Julho e Outubro.

DISTRIBUIÇÃO DOS R/N RASTREADOS 1991

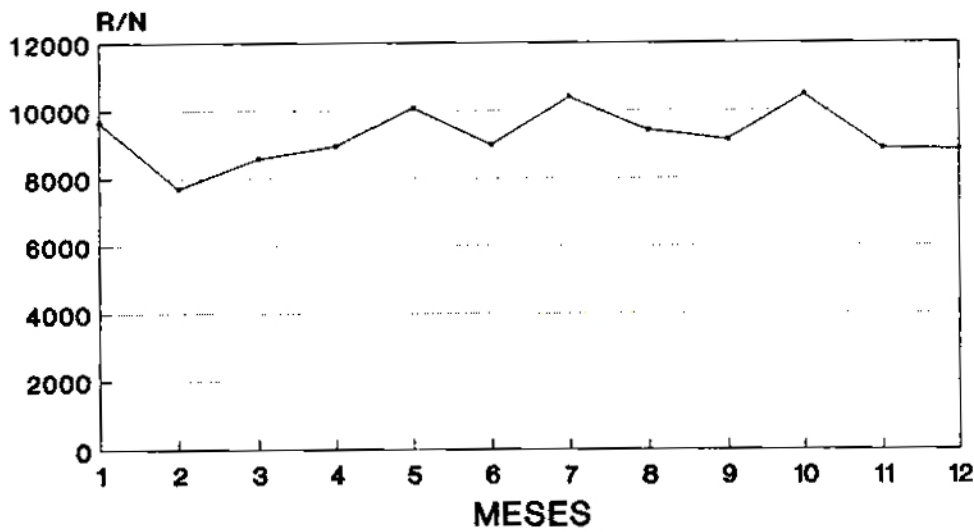


Fig. 5

//

//

Foram detectados 27 casos de hipotiroidismo congénito e 7 de fenilcetonúria com a seguinte distribuição a nível distrital.

Hipotiroidismo Congénito

DISTRITO DE BRAGA	2
Braga	1
Barcelos	1
DISTRITO DA GUARDA	1
Paranhos da Beira	1

DISTRITO DE SETÚBAL	5
Seixal	2
Moita	1
Barreiro	1
Setúbal	1
DISTRITO DE AVEIRO	1
Aveiro	1
R. A. DOS AÇORES	1
S. Miguel	1
DISTRITO DE PORTALEGRE	1
Castelo de Vide	1
DISTRITO DE LISBOA	4
Mafra	1
Lisboa	2
Amadora	1
DISTRITO DO PORTO	4
Alfena	1
Stº Tirso	1
Felgueiras	1
Paços de Ferreira	1
DISTRITO DE LEIRIA	4
Pombal	2
Vieira	1
Nazaré	1
R. A. DA MADEIRA	2
Stº Cruz	1
S. Roque	1

DISTRITO DE SANTARÉM	1
Abrantes	1
DISTRITO DE VIANA	1
Viana	1
 <u>Fenilcetonúria</u>	
DISTRITO DE LISBOA	2
Damaia	1
Loures	1
DISTRITO DO PORTO	2
Porto	1
Penafiel	1
DISTRITO DE BRAGANÇA	1
Mirandela	1
DISTRITO DE SETÚBAL	1
Alcochete	1
R. A. DOS AÇORES	1
Ponta Delgada	1

Os doentes rastreados durante 1991 encontram-se em tratamento, duma maneira geral, no centro de tratamento mais próximo da sua residência. (Fig. 6).

DISCRIMINAÇÃO DOS CASOS DETECTADOS

ANO : 1991

DOENÇA	N. CASOS	LOCAL DE TRATAMENTO				
		PORTO	LISBOA	COIMBRA	MADEIRA	ACORES
HIPOTIRDIDISMO CONGÉNITO	27	8	10	6	2	1
FENILCETONURIA CLASSICA	5	3	2	0	0	0
FENILCETONURIA ATÍPICA	2	0	1	0	0	1
HIPERFENILALANINEMIA MALIGNA	0	0	0	0	0	0
TOTAL	34	11	13	6	2	2
HIPERFENILALANINEMIA MODERADA	3					
HIPERFENILALANINEMIA GALACTOSEMIA	1					

Fig. 6

Neste quadro estão também referenciados 3 casos encontrados de hiperfenilalaninemias moderadas. Estes casos dizem respeito a crianças com valores sanguíneos de fenilalanina que ao rastreio oscilavam entre 3 e 10 mg/dl e que se mantinham nestes valores após a 2ª colheita.

São mantidas sob vigilância, mas nenhuma está a fazer dieta, uma vez que os valores encontrados nos controles periódicos nunca ultrapassaram os 10 mg/dl.

O caso de hiperfenilalaninemia/galactosemia diz respeito a um recém-nascido internado no Hospital de Stº António que ao rastreio apresentava um valor de fenilalanina de 6 mg/dl e que posteriormente se veio a verificar ser um caso de galactosemia.

//

Em relação às duas doenças rastreadas foram encontrados os casos transitórios adiante referidos. (Fig. 7).

CASOS TRANSITÓRIOS	
DOENÇA	Nº CASOS
HIPOTIROIDISMO	56
HIPERFENILALANINEMIA	10
TOTAL	66

Fig. 7

Consideramos casos transitórios os que, tendo atingido ao rastreio o valor de chamada, normalizaram esses valores na 2ª colheita.

Dos 56 casos de hipotiroidismo transitório, 2 apresentavam valores de TSH superiores a 100 µU/ml (Fig. 8) merecendo por isso uma referência especial.

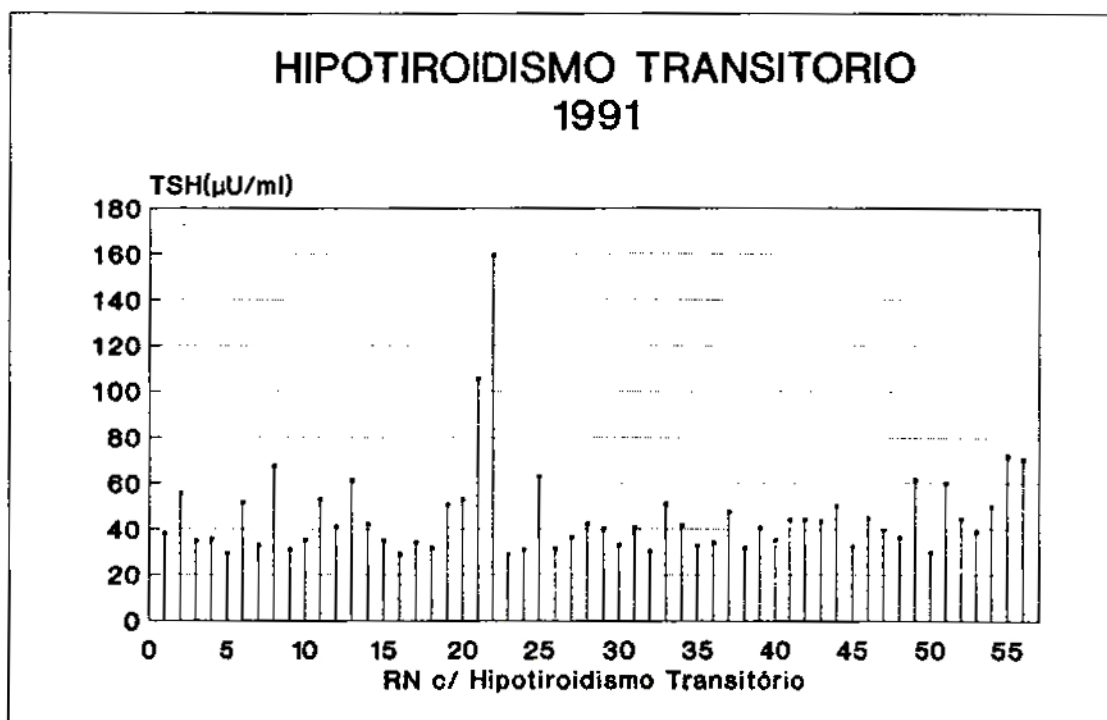


Fig.8

O primeiro caso, apresentava ao rastreio um TSH de 105,5 μ U/ml e um T4 de 2,8 μ g/dl.

Estava então internado no Hospital de Guimarães com síndrome de dificuldade respiratória e doses elevadas de antibióticos e corticosteroides.

Após a alta os valores normalizantes (TSH - 3,2 μ U/ml e T4 - 18,2 μ g/dl), tendo sido suspensa a terapêutica com L-tiroxina, anteriormente instituída.

O segundo caso, tinha ao rastreio um TSH de 159,3 μ U/ml e um T4 de 0,3 μ g/dl, mantendo 15 dias depois valores semelhantes: TSH - 288 μ U/ml e T4 - 0,3 μ g/dl.

Tratava-se dum prematuro com 700 gr, de peso, internado no Hospital de St^a Maria, e que passados cerca de 2 meses normalizou estes valores

Na maioria dos restantes casos, os valores de TSH superiores a 50 μ U/ml correspondem a casos de prematuridade.

Os valores de TSH encontrados nos casos de Hipotiroidismo Congênito encontram-se discriminados na Fig. 9.

Verifica-se que, com excepção do caso N^o 16, estes valores são sistemáticamente superiores a 100 μ U/ml.

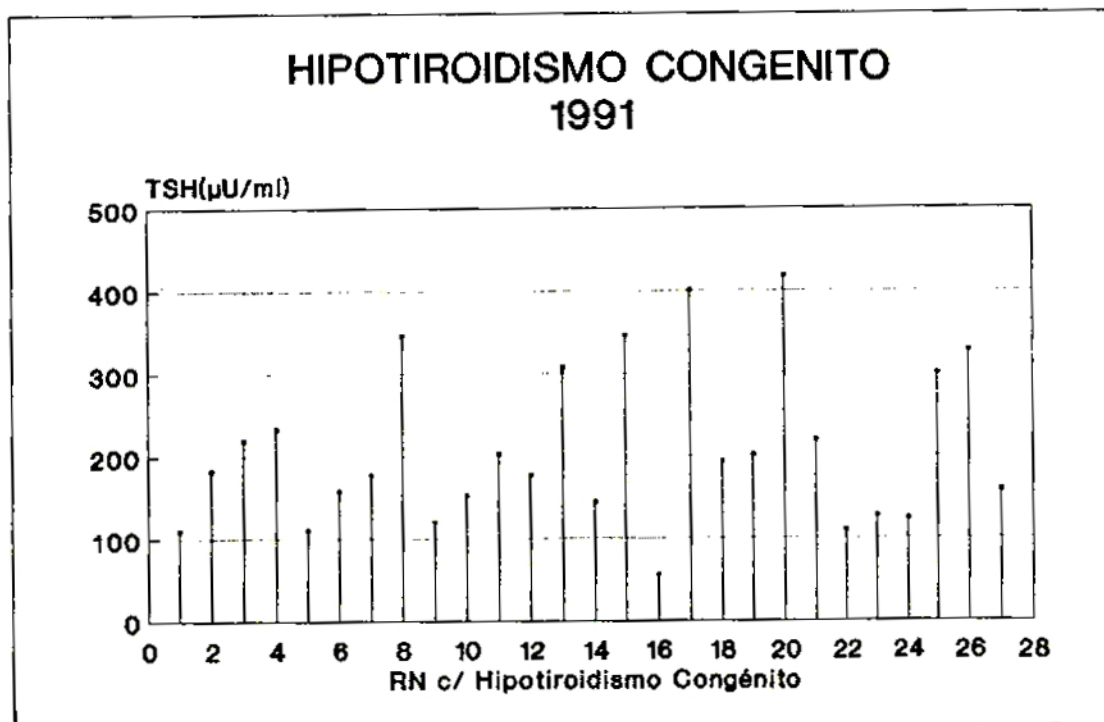


Fig. 9

Os 10 casos de hiperfenilalaninemias transitórios atrás referidos (Fig. 7), apresentavam ao rastreio valores de fenilalanina oscilando entre 4 e 5 mg/dl sem confirmação na 2ª colheita.

Falsos negativos

Em relação à fenilcetonúria não temos conhecimento de nenhum caso.

Em relação ao hipotiroidismo congénito há a referir um caso da Ilha Terceira, Açores, nascido a 7/09/1984.

Esta criança apareceu este ano na consulta da Drª Isaura Santos no Hospital de Stª Maria, com sinais evidentes de hipotiroidismo e um TSH de 500 μ U/ml.

Ao reavaliar a casuística dos Açores referente a 1984 constatamos que o rastreio tinha sido feito na altura própria e que o valor de TSH encontrado era de 49 μ U/ml.

O critério que então seguíamos era o de só iniciar de imediato a terapêutica quando os valores de TSH eram ≥ 80 μ U/ml.

Os valores compreendidos entre 30 e 80 eram contactados por escrito para se proceder a uma 2ª colheita e posterior confirmação.

Era aliás este o critério habitualmente seguido na Europa, numa tentativa de estabelecer um compromisso entre a eficácia do rastreio e o receio de provocar alarmes injustificados em numerosos pais.

Este compromisso nem sempre é possível, e a partir de 1987/88 este critério foi revisto, passando a ser convocadas de imediato todas as crianças com valores de TSH ≥ 30 μ U/ml.

Além dos já referidos 111.041 (X 2) testes efectuados para os rastreios, temos ainda a considerar os testes efectuados para repetições, controle dos doentes, diagnósticos tardios, etc.

Estes dados encontram-se sumarizados na Fig. 10 verificando-se que:

- Além dos 111.041 testes debitados aos subsistemas de saúde foram efectuados mais 1.594 indispensáveis ao bom funcionamento do rastreio.

- As repetições por sangue insuficiente foram ligeiramente mais elevadas durante o mês de Dezembro, não tendo este facto, a nosso ver qualquer significado especial.

	R/N		CONTAGEM DE DOENTES		REPETIÇÕES POR				TESTES EFECTUADOS
	ATE 3 MESES	MAIS DE 3 MESES	PKU	IC	NÃO ELUIÇÃO	VALOR ALTO PKU	IC	SANGUE INSUF.	
JANEIRO	9658	5	75	19	5		12	14	9788
FEBREIRO	7706	2	66	20	8		3	2	7807
MARCO	8577	6	68	10	10		8	8	8687
ABRIL	8940	1	74	17	14		6	14	9066
MADO	10074	3	75	19	19	1	6	8	10205
JUNHO	8978	1	68	14	17	5	3	5	9091
JULHO	10391	3	84	14	32	4	5	10	10543
AGOSTO	9416	1	83	2	39	3	8	8	9560
SETEMBRO	9144	2	76	16	74	3	5	9	9329
OUTUBRO	10456	3	75	18	40	1	9	8	10610
NOVEMBRO	8869	2	66	12	30	1	6	11	8997
DEZEMBRO	8832	1	70	10	6		11	22	8952
TOTAIS	111041	30	880	171	294	18	82	119	112635

Fig. 10

- Os valores mais elevados de repetições foram como habitualmente devidos à não eluição das amostras, sendo os meses de Verão (Julho, Agosto e Setembro) os que apresentaram números mais altos. (Fig. 11).

DISTRIBUIÇÃO DAS REPETIÇÕES 1991

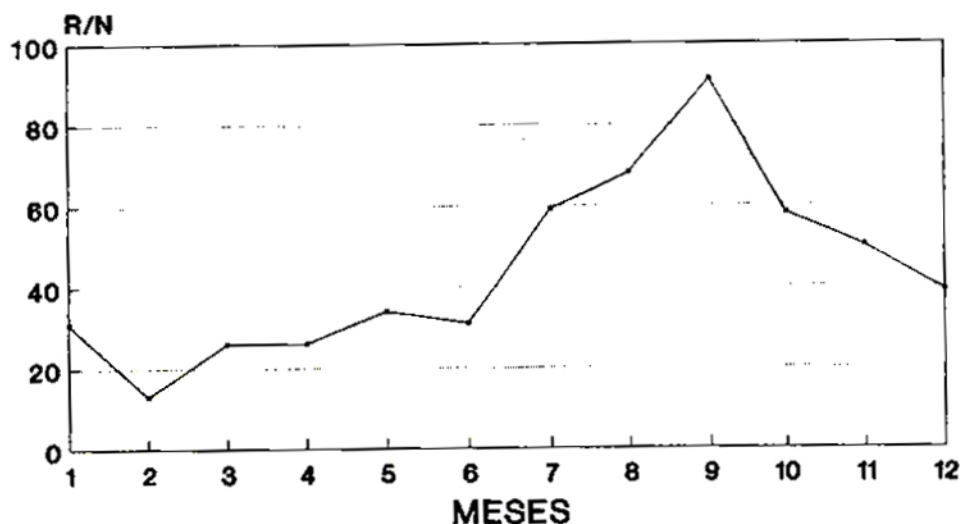


Fig. 11

Este facto deve-se, como já foi referido em relatórios anteriores, à elevada temperatura ambiente e conseqüente secagem exagerada do sangue no papel de filtro, com a conseqüente falta de eluição.

Verifica-se porém que as repetições por erros técnicos (não eluição e sangue insuficiente) diminuíram sensivelmente em relação ao ano pasado especialmente nos casos de não eluição em que a baixa foi superior a 50%.

Pensamos que este facto se deve à maior rapidez com que as fichas são actualmente enviadas dos Centros de Saúde ao laboratório de rastreios sofrendo assim menos tempo de exposição a temperaturas elevadas.

Apesar desta baixa, as repetições por não eluição continuam a ser como era de esperar as mais frequentes entre as diversas causas de repetição. (Fig. 12).

R/N RASTREADOS	REPETIÇÕES POR				TOTAL
	NÃO ELUIÇÃO	VALOR ALTO PKU	HC	SANGUE INSUP.	
111041	294	18	82	119	513
	0.26%	0.02%	0.07%	0.11%	0.46%

Fig. 12

- Como habitualmente só em Abril - Maio o Instituto Nacional de Estatística nos fornece o número de nados vivos em Portugal durante o ano de 1991.

Admitindo porém que a taxa de natalidade continua a baixar cerca de 1,2% ao ano, podemos desde já calcular com uma pequena margem de erro, as actuais taxas de cobertura do rastreio.

Segundo este critério a taxa de cobertura a nível nacional terá sido em 1991 de aproximadamente 96,6%, com os valores a nível distrital representados no Anexo 2.

Os números definitivos de 1980 a 1990 estão expressos no Anexo 3.

A distribuição geográfica de todos os casos detectados está representada nos Anexos 4 e 5.

A frequência encontrada para a fenilcetonúria foi de 1/15.860 e para o hipotiroidismo congênito de 1/4.110. (Fig. 13).

	R.N. estudados	Casos	Frequência
HC	111.041	27	1/4.110
PKU	111.041	7	1/15.860

Fig. 13

5 - CONCLUSÕES

5 - CONCLUSÕES

A taxa de cobertura a nível nacional embora mantendo ainda a tendência ascensional começa já a entrar em fase de estabilização. (Fig. 14).

COBERTURA GERAL DO PAÍS	
1980	6,4 %
1981	19,1 %
1982	37,9 %
1983	48,6 %
1984	73,4 %
1985	80,4 %
1986	85,0 %
1987	87,5 %
1988	91,1 %
1989	92,1 %
1990	95,1 %
1991	±96,6 %

Fig. 14

Esta fase deverá acentuar-se nos próximos anos, fixando-se em valores muito semelhantes aos actuais.

Para um programa não obrigatório, dirigido a uma população que muda constantemente, e com colheitas feitas em locais não coincidentes com o local de nascimento, consideramos 96,6% uma taxa de cobertura excelente, e que traduz indubitavelmente uma adesão entusiasta dos pais e mães das crianças portuguesas.

A nível distrital há agora uma maior homogeneidade na distribuição dos valores da taxa de cobertura. (Anexo 2).

A maior diferença verificada entre dois distritos era em 1980 de 34% mantendo-se em 90 e 91 em valores de cerca de 27%.

Continuam a verificar-se em alguns distritos taxas de cobertura superiores a 100%, o que em princípio se explica por recém-nascidos de distritos vizinhos a fazerem o rastreio.

Embora isto possa ocorrer em qualquer distrito, só terá logicamente efeitos visíveis quando a taxa de cobertura desse distrito atingir os 100%, casos de Évora, Lisboa e Coimbra.

Dado que a taxa de natalidade não deve ter baixado uniformemente em todos os distritos, alguns destes valores sofrerão concerteza pequenas alterações.

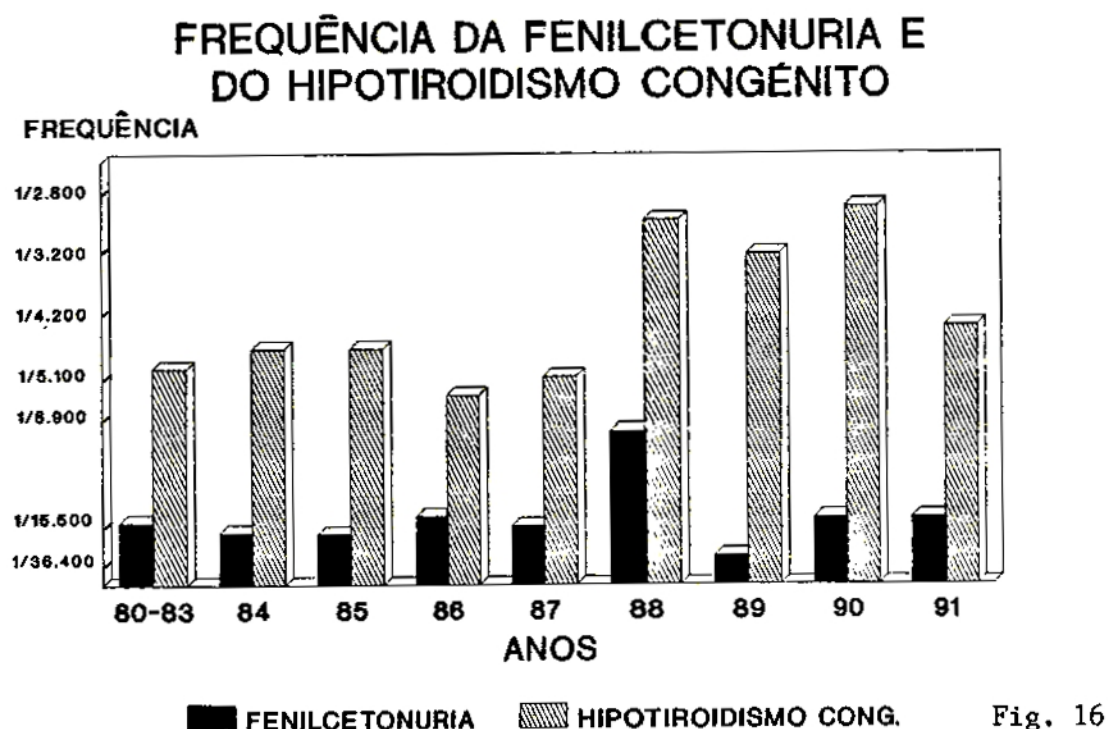
Os números globais do rastreio, desde o início até ao fim de 1991, estão representados na Fig. 15.

	R.N. estudados	Casos	Frequência
HC	1.003.762	254	1/3.950
PKU	1.036.007	66	1/15.690

Fig. 15

A frequência da fenilcetonúria e do hipotiroidismo congénito está agora claramente estabelecida, e não é de prever que eventuais oscilações anuais venham a alterar significativamente estes valores.

A análise detalhada das variações destas frequências desde o início do rastreio até ao fim de 1991 é referida no gráfico seguinte. (Fig. 16).



A frequência dos primeiros anos (1980 a 1983) foi calculada em conjunto, uma vez que o escasso número de doentes detectado nesse período não permitia avaliações anuais estatisticamente significativas.

Em 1988 registou-se uma elevação significativa da frequência da fenilcetonúria, que "normalizou" com a baixa verificada em 1989.

A partir de 1988 verificou-se um aumento da frequência do hipotiroidismo congénito. Pensamos que há duas explicações para este facto: Melhoria técnica das condições de rastreio e alteração do critério de chamada, com baixa do valor limite de TSH, de 80 para 30 $\mu\text{U/ml}$.

O diagnóstico etiológico dos casos dos casos de hipotiroidismo congénito só é feito por volta dos 2/3 anos de idade.

A execução da cintigrafia logo ao nascer, se bem que preferível sob o ponto de vista técnico, só seria exequível à custa dum atraso significativo na data de início do tratamento, situação que, sob o ponto de vista de eficácia do rastreio não é admissível.

Assim, optamos por um diagnóstico mais tardio, numa altura em que a interrupção do tratamento pode já ser feita sem prejuízos para o doente.

Foram já estudadas por cintigrafia e/ou ecografia 96 crianças, com os seguintes resultados: (Fig. 17).

	Hipoplasia	Hiperplasia	Ectopia	Agenesia
Porto	6	9	38	17
Lisboa	2	1	11	12
TOTAL	8	10	49	29

Fig. 17

Não dispomos ainda de dados das crianças seguidas em Coimbra, Madeira e Açores.

O número total de recém-nascidos estudados anualmente, tem vindo a subir progressivamente embora seja patente a partir de 1984 a já referida tendência para a estabilização de valores. (Fig. 18).

PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNOSTICO PRECOCE NADOS-VIDOS RASTREADOS POR ANO

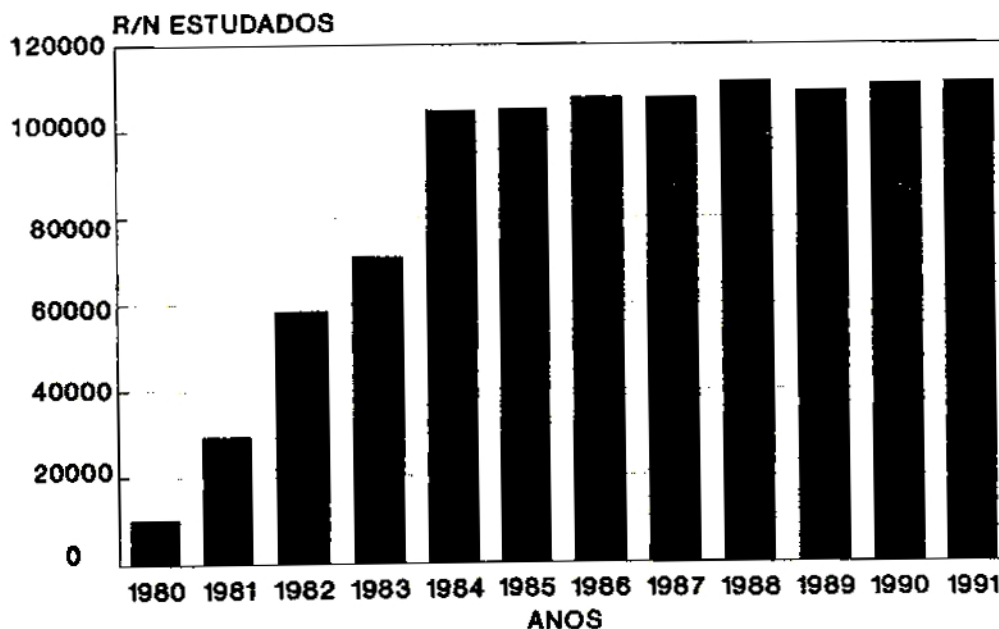


Fig. 18

Será previsível, a manter-se a actual queda da taxa de natalidade, que a tendência desta curva se venha a inverter no decurso dos próximos anos.

Nos últimos dias de 1991 atingimos o significativo número de 1 milhão de crianças estudadas, ou seja, 1/10 da população portuguesa.

Este facto, como já foi referido, vai ser devidamente comemorado em 1992, pois representa indiscutivelmente um marco importante no rastreio.

O nosso objectivo é conseguir oferecer melhores condições e melhor qualidade de vida aos doentes que vão ser encontrados no próximo milhão, especialmente no que diz respeito às crianças fenilcetonúricas.

A Associação de Pais vai ter um papel muito importante a desempenhar neste domínio.

Contamos com ela para apoiar e desenvolver actividades que até hoje têm sido quase exclusivamente da iniciativa da Comissão Nacional e do Instituto de Genética Médica.

O Presidente da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce

R. Vaz Osório

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA.

- Magalhães J. e Osório R.
"O PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE"
Jorn. Méd. 1984, 2080: 322-325

- Magalhães J., Osório R., Alves J., e Soares P.
"LE DEPISTAGE DE LA PHENYLKETONURIE ET DE HYPOTHYROIDIE CONGENITALE AU PORTUGAL"
La Dépeche 1986, N/S: 40-47

- Osório R. e Alves J.
"RASTREIO E TRATAMENTO DA FENILCETONÓRIA EM PORTUGAL"
Rev. Port. Pediat. 1987, 18: 33-44

- Osório R. e Soares J.
"RASTREIO E TRATAMENTO DO HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO EM PORTUGAL"
Arq. Med. 1987, 3: 243-248

- Cabral A., Portela R., Tasso T., Eusébio F., Guilherme A., Lapa L., Almeida J., Silveira C., e Levy M.
"FENILCETONÓRIA - DESENVOLVIMENTO FÍSICO E MENTAL DE CRIANÇAS FENILCETONÓRICAS TRATADAS PRECOCEMENTE"
Acta Méd. Port. 1989, 1: 1-5

- Osório R. e Vilarinho L.
"DÉPISTAGE EXPERIMENTALE DE L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES"
La Depeche 1989, 14: 15-20

- Osório R. e Vilarinho L.
"ASSESSMENT OF A TRIAL SCREENING PROGRAM FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN PORTUGAL BASED ON A ANTIBODY COATED TUBE RIA FOR 17- α -OH-PROGESTERONE"
Clin. Chem. 1989, 35: 2338-9

- Osório R.
"PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE. ORGANIZAÇÃO ACTUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS".
Rev. Sec. Nac. Reabil. 1989, 6: 14-16

- Carla C., Soares P., e Osório R.
"ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR E COGNITIVO DE CRIANÇAS COM HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO TRATADO PRECOCEMENTE".
Arq. Med. 1990, 3: 255-258

- Caillaud C., Lyonnet S., Melle D., Rey F., Berthelon M., Vilarinho L., Osório R., Rey J. e Munnich A.

"MOLECULAR HETEROGENEITY OF MUTANT HAPLOTYPE 2 ALLELES IN PHENYLKETONURIA"

Am. Hum. Genet. 1990, A 152 : 593

- Caillaud C., Lyonnet S., Melle D., Frebourg T., Rey F., Berthelon M., Vilarinho L., Osório R., Rey J. e Munnich A.

"A 3-BASE PAIR IN-FRAME DELETION OF THE PHENYLALANINE HYDROXILASE GENE RESULTS IN A KINETIC VARIANT OF PHENYLKETONURIA".

J. Biol. Chem. 1991, 15: 9351-54



Instituto de Genética Médica
Jacinto de Magalhães

PRAÇA PEDRO NUNES, 74
TELEFS. 69 92 40 - 69 93 98
TELEX 20177
4000 PORTO

Sua referência Sua comunicação de Data 91-10-21 Nossa Referência 355/IGM/91 de cesso

ASSUNTO :

Prezados Pais:

Realizou-se no passado mês de Outubro, na Bélgica, a reunião anual da "Sociedade Europeia de PKU".

É uma sociedade que além dos médicos, dietistas, psicólogos etc, engloba ainda pais e doentes fenilcetonúricos.

Estivemos presentes pela primeira vez e em representação de Portugal, trazendo como principal mensagem, a importância de que se revestem actualmente as "Associações de Pais" nos diferentes Países Europeus.

Em Portugal, em grande parte devido ao número relativamente baixo de crianças com fenilcetonúria, não existe ainda qualquer associação deste tipo.

Pensamos porém que é altura de avançar com esta organização, pois muitos dos problemas que há para resolver podem ser muito mais facilmente abordados por uma Associação de Pais a trabalhar em colaboração connosco do que isoladamente pelo Instituto de Genética, como tem sido regra até agora.

Problemas de legislação e participação do Estado nos alimentos pobres em fenilalanina, campos de férias e deslocações a países estrangeiros, o comportamento da criança na escola, os problemas dos fenilcetonúricos na adolescência, etc. são temas que começam a precisar do estudo e apoio duma Associação de Pais activa e colaborante.

.../...



Instituto de Genética Médica
Jacinto de Magalhães

.../...

A iniciativa para a constituição dessa Associação deverá partir sempre de vós próprios embora o Instituto de Genética possa dar todo o seu apoio em termos de secretaria, local de reuniões, advogado, etc..

Uma vez que os pais potencialmente interessados não se conhecem ainda uns aos outros, pensamos que a melhor forma de começar será promover uma reunião para discutir o arranque da Associação.

Nesse sentido pedimos que nos enviem devidamente preenchido o questionário anexo. A partir das respostas obtidas poderemos já formar uma ideia sobre as possibilidades de se organizar ou não uma Associação deste tipo em Portugal.

Com os melhores cumprimentos e em nome da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce,

O Presidente,

(Dr. Rui Vaz Osório)



Instituto de Genética Médica
Jacinto de Magalhães

QUESTIONÁRIO

NOME - MÃE: _____

PAI: _____

Filho ou Filhos em tratamento _____

1 - Entende como útil a criação duma "Associação de Pais de crianças feril-cetonúricas"?

SIM

NÃO

Caso resposta SIM:

2 - Está disposto a colaborar na organização da referida Associação ?

SIM

NÃO

3 - Poderá estar presente numa reunião de Pais, no Instituto de Genética, no Porto, a marcar para um fim de semana do próximo mês de Janeiro ?

SIM

NÃO

OBSERVAÇÕES: _____

Enviar para: INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA

Praça Pedro Nunes, 74

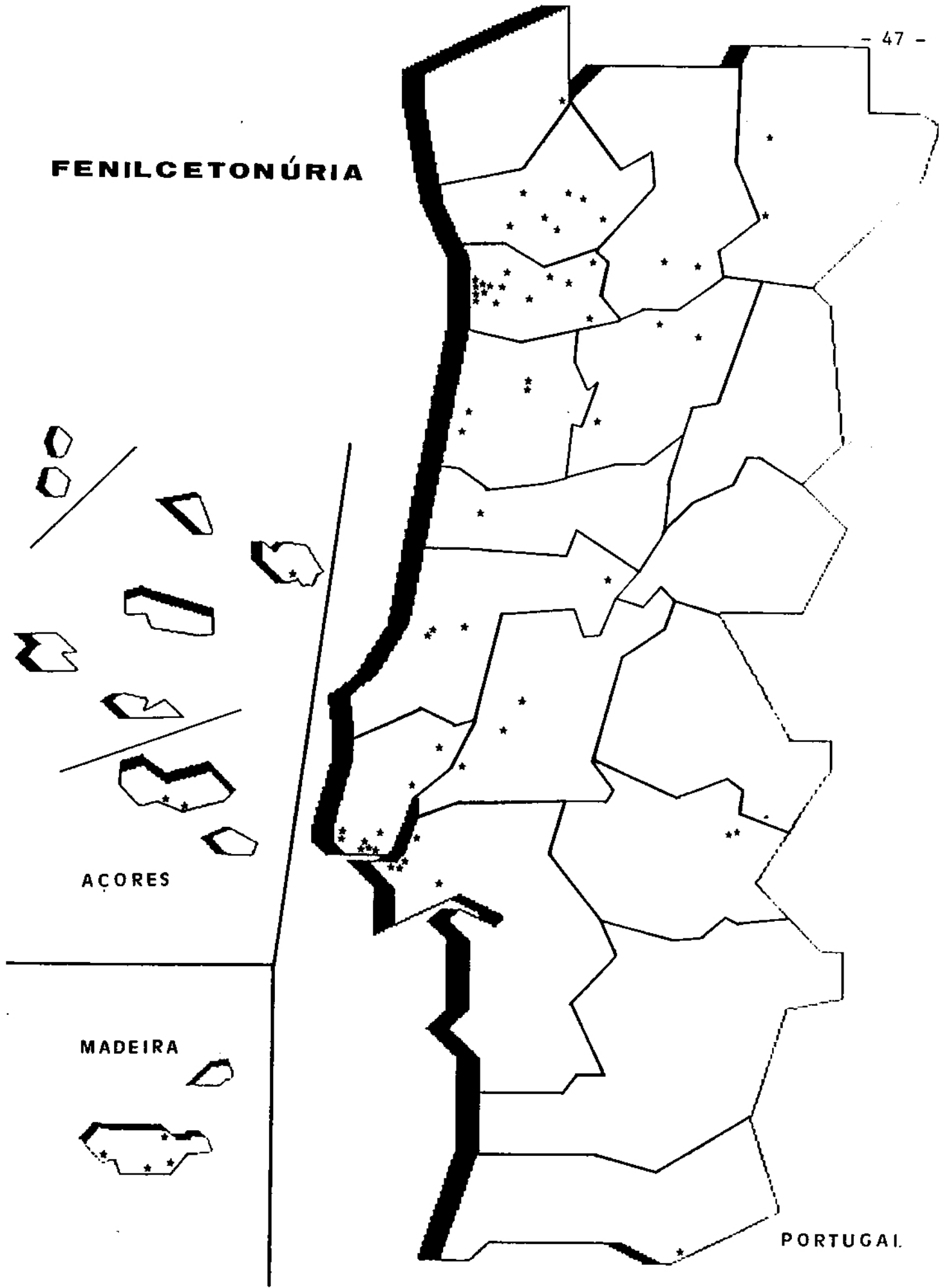
4000 PORTO

DIAGNOSTICO PRECOCE - 1991

DISTRITOS	R/N ESTUDADOS	% (*)
EVORA	1 893	106.9
LISBOA	22 927	106.2
COIMBRA	4 532	104.7
BRAGA	11 012	99.6
MADEIRA	3 481	99.3
FARO	3 689	98.6
PORTO	21 415	98.3
VIANA DO CASTELO	2 621	98.3
AÇORES	3 712	96.3
AVEIRO	7 369	91.9
UISEU	4 297	90.9
LEIRIA	4 396	90.3
BEJA	1 399	89.1
VILA REAL	2 339	88.5
SANTAREM	3 763	88.2
SETOBAL	6 688	87.2
BRAGANÇA	1 338	85.8
CASTELO BRANCO	1 737	81.2
GUARDA	1 501	79.5
PORTALEGRE	924	79.2
T O T A L	111 033	96.6

(*) - N^os provisórios a confirmar quando o Inst. Nacional de Estatística fornecer o n^o exacto de nados-vivos em 1991.

FENILCETONÚRIA

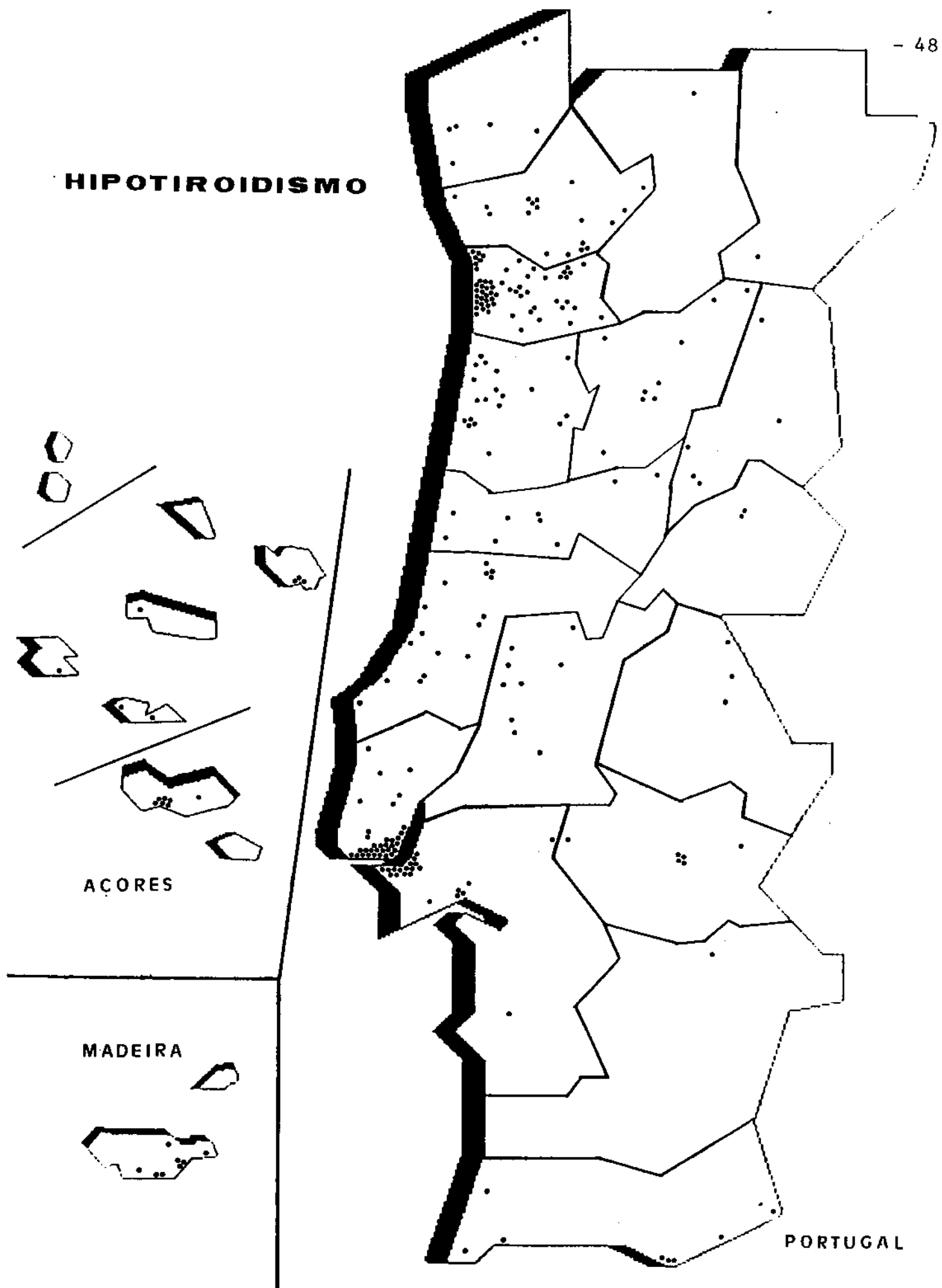


AÇORES

MADEIRA

PORTUGAL.

HIPOTIROIDISMO



AÇORES

MADEIRA

PORTUGAL

CENTRO DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

I - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

Com raras excepções as doenças geneticamente determinadas não têm cura, e os pais duma criança afectada terão de viver durante muitos anos o drama de tratamentos ineficazes e do recurso frequente aos serviços sociais de apoio ou a eventuais correcções cirúrgicas que na maior parte das situações só parcialmente trarão alguns benefícios.

A experiência demonstra que, quando conhece os riscos, a grande maioria dos casais usa todos os meios possíveis para evitar o nascimento de um filho gravemente afectado.

O objectivo fundamental do diagnóstico pré-natal é ajudar estes casais a só tomarem qualquer decisão depois de lhes ser dada toda a informação possível sobre o assunto.

Assim se contribuirá para o nascimento de muitas crianças saudáveis, evitando o recurso indiscriminado aos meios contraceptivos mais variados e agressivos.

É evidente que qualquer casal está em risco de ter um filho com uma doença genética. De facto "em qualquer altura e ao longo da sua vida reprodutiva, cerca de metade de todas as mulheres do Mundo iniciam uma gravidez em que há uma anomalia cromossómica".(*)

Felizmente, a maior parte destas gestações terminam em abortos espontâneos, frequentemente sem as mães sequer disso se aperceberem.

Não é contudo à população em geral que o diagnóstico pré-natal se destina, embora a crescente utilização da ecografia desempenhe aí um papel de grande importância.

Cerca de 8% dos casais apresentam um risco manifestamente superior ao da população em geral de conceber uma criança com uma doença genética grave.

(*) - The Royal College of Physicians of London, 1989

É fundamentalmente para ajudar estes casais que o Centro de Diagnóstico Pré-Natal se encontra vocacionado, e é sempre com o pensamento neles que planeamos todos os nossos esforços de desenvolvimento.

2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL

2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL

2.1 - Consultas

Durante o ano de 1991 efectuaram-se 749 consultas de Diagnóstico Pré-Natal, o que representa um aumento de 34% em relação ao ano anterior. Este aumento constante de procura, (Fig. 1) vai implicar uma reorganização da consulta, que apesar de a partir de Outubro passado contar com a colaboração da Dr^a Margarida Reis Lima, necessita ainda da contratação de mais um médico.

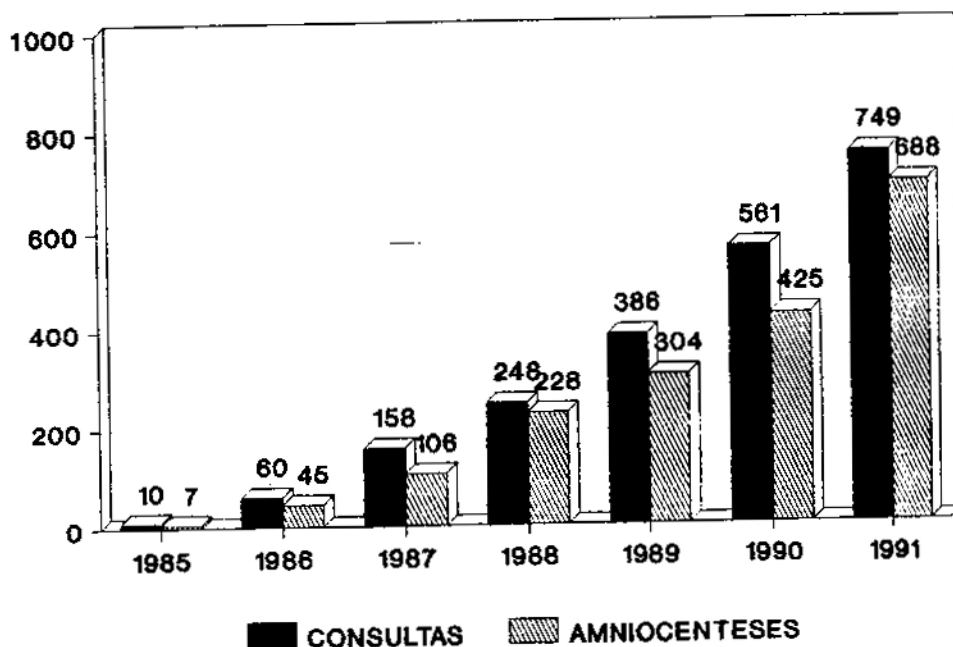


Fig. 1

2.2 - Amniocenteses

Realizaram-se 688 amniocenteses durante o ano transacto, o que traduz um aumento de 62% em relação a 1990. (Fig. 1).

Destas amniocenteses, 301 foram efectuadas antes da 14 semanas (amniocenteses ultra-precoces).

A partir de Outubro foi iniciada em regime experimental, a colheita de líquido amniótico antes da 13ª semana.

Esta antecipação foi tornada possível pela utilização de técnicas que possibilitam a separação das células em suspensão com reintrodução do líquido no saco amniótico.

As indicações para a colheita de líquido amniótico foram as seguintes:

- Idade materna avançada	- 544	- 79,1%
- Ansiedade materna	- 51	- 7,4%
- Defeitos do tubo neural e outras patologias associadas a uma subida de alfa-feto-proteína	- 14	- 2,0%
- Antecedentes de anomalias cromossômicas	- 19	- 2,8%
- Pais portadores de anomalias cromossômicas	- 6	- 0,9%
- Doenças metabólicas	- 7	- 1,0%
- Doenças ligadas ao cromossoma X:		
Distrofia Muscular de Duchenne	- 2	- 0,3%
- Anomalias ecográficas e gravidez de evolução anormal	- 45	- 6,5%

Independentemente da indicação específica da amniocentese foi sistematicamente feito o cariótipo e o doseamento da alfa-feto-proteína.

Resultados obtidos:

Amniocenteses normais	- 665
Amniocenteses anormais	- 23

As anomalias encontradas foram as seguintes:

Síndrome de Down	- 8
Síndrome de Edwards	- 2
Cromossomopatias sexuais	- 3
Outras cromossomopatias	
Equilibradas	- 5
Desequilibradas	- 2

Alfa-feto-proteína elevada	-	2
Doença de Maroteaux Lamy	-	1

Foi feita a interrupção da gravidez em todos os casos de anomalias cromossómicas numéricas ou estruturais desequilibradas, com excepção dum caso de Klinefelter e dum outro caso de micromarcador em mosaico.

Procedeu-se ainda a interrupção no caso da Doença de Maroteaux-Lamy.

Os 2 casos de α -fetoproteína elevada não eram da nossa consulta, sendo 1 de Lisboa e o outro do Hospital de St^o António. Não dispomos de dados sobre a sua evolução.

Houve 12 abortos imputáveis à amniocentese, ou seja, ocorridos dentro de duas semanas após o teste, o que representa uma taxa de 1,4%.

Embora estes valores estejam dentro dos limites habitualmente aceites, consideramos que foram influenciados pelo número anormal de repetições de amniocenteses efectuadas nos meses de Maio, Junho e Julho.

Durante esse período verificou-se uma falta de crescimento celular nas culturas, devido à presença de substâncias tóxicas para as células. Estas substâncias eram provavelmente provenientes de obras de pintura efectuadas no Instituto, sendo transportadas através do sistema de ar condicionado.

Aproveitamos a oportunidade para agradecer ao Prof. Amândio Tavares, do Serviço de Genética da Faculdade de Medicina e ao Prof. João Carlos F. Sousa do Serviço de Microbiologia da Faculdade de Farmácia, o facto de nos terem facultado o uso das suas instalações para as culturas celulares durante estes meses.

Sem este apoio o Centro de Diagnóstico Pré-Natal, teria sido obrigado a fechar durante o referido período.

Além das amostras colhidas directamente no Centro de Diagnóstico Pré-Natal, foram ainda processadas 34 amostras de líquido amniótico provenientes de outros Serviços.

Hospital de St ^o António (Porto)	-	24
Maternidade Bissaya Barreto (Coimbra)	-	7
Hospital St ^o Maria (Lisboa)	-	2
Hospital de S. Marcos (Braga)	-	1

As indicações para estas colheitas foram as seguintes:

Idade materna avançada	-	8
Anomalias ecográficas ou gravidez com evolução anormal	-	26

Nestes casos foram detectadas 4 anomalias cromossómicas:

Síndrome de Down	-	2
Síndrome de Pallister-Killian	-	1
Outras cromossomopatias	-	1

2.3 - Biópsias do córion

Foram efectuadas 78 biópsias do córion, sendo 40 por via transcervical e 38 por via transabdominal. (Fig. 2).

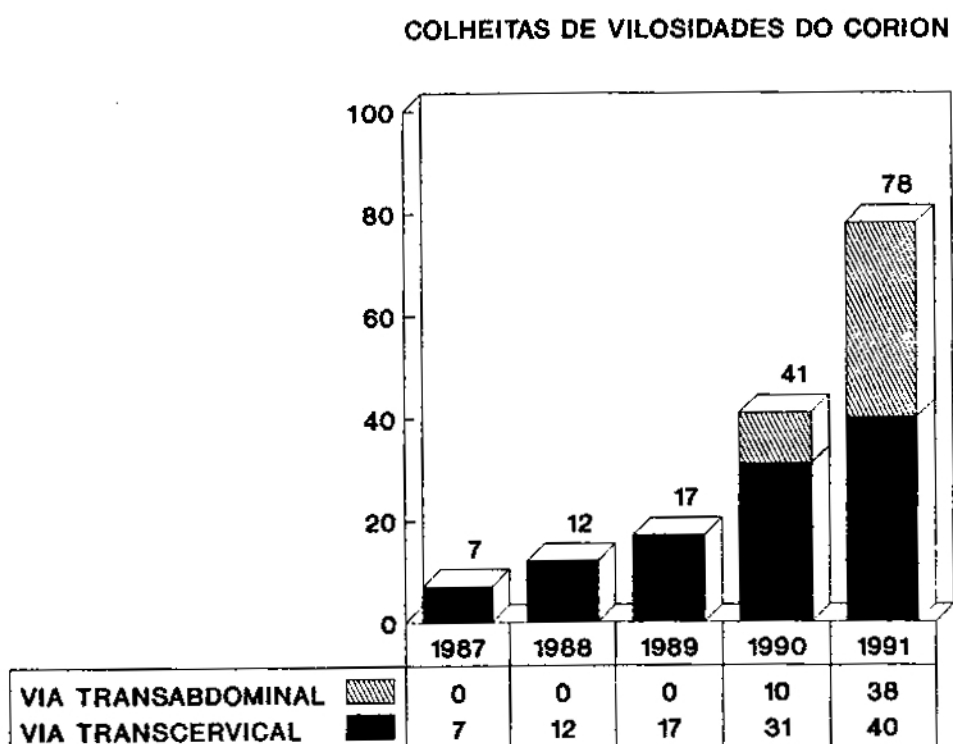


Fig. 2

As indicações para estas biópsias foram as seguintes:

- Idade materna avançada	-	57	-	73,1%
- Antecedentes de anomalias cromossómicas	-	3	-	3,8%
- Doenças metabólicas	-	3	-	3,8%
- Pais portadores de anomalia cromossómica	-	2	-	2,6%
- Doenças ligadas ao cromossoma X:				
Distrofia Muscular de Duchenne	-	2	-	2,6%
- Ansiedade materna	-	1	-	1,3%
- Anomalias ecográficas ou gravidez de evolução anormal	-	10	-	12,8%

Resultados obtidos:

Biópsias normais	-	71
Biópsias revelando anomalias	-	7

As anomalias detectadas foram as seguintes:

Síndrome de Down	-	3
Síndrome de Turner	-	2
Outras cromossomopatias	-	2

3 destas anomalias foram confirmadas no líquido amniótico e estão incluídas nos dados atrás referidos.

Em todas estas anomalias cromossómicas o casal optou pela interrupção da gravidez.

Há a referir 1 aborto imputável à técnica, o que representa uma frequência de 1,3%.

O número de colheitas de produtos fetais efectuados no C.D.P.N. desde 1985 está representado na Fig. 3.

Nº DE AMOSTRAS DE LIQUIDOS AMNIOTICOS E VILOSIDADES CORIONICAS 1985-A 1991

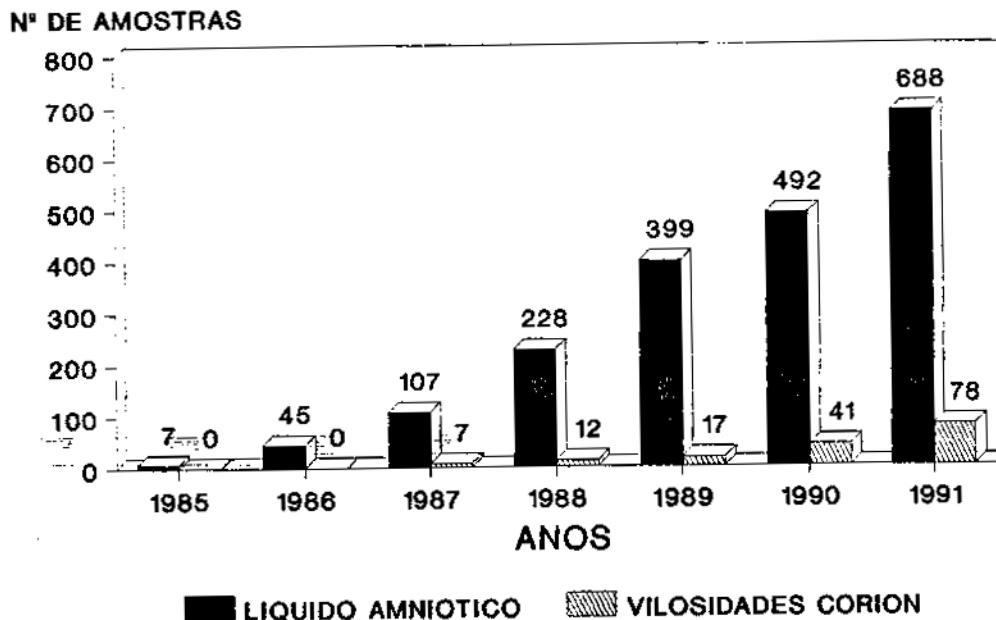


Fig. 3

2.4 - Exames ecográficos

Os exames ecográficos do Centro de Diagnóstico Pré-Natal são realizados no Instituto de Genética e no Serviço de Obstetria do Centro Hospitalar de Gaia, com a colaboração da Dr^a Ana Maria Barbosa e do Dr. Francisco Valente.

Durante o ano foram realizados no IGM 1.532 exames ecográficos de nível I e II, e no C.H.G. 706 exames de nível III.

Foram detectados 26 casos com anomalias, a seguir discriminados:

- | | | |
|------------------------------------|---|---|
| - Acondroplasia | - | 1 |
| - Associação VACTEREL | - | 1 |
| - Anencefalia | - | 2 |
| - Calcificação abdominal | - | 1 |
| - Malformações complexas do S.N.C. | - | 1 |

- "Cor triaticum"		
- Disostose cleido-craneana	-	1
- Síndrome de Meckel-Gruber	-	1
- Quisto fetal ovárico	-	2
- Tumor cardíaco	-	1
- Hidronefrose direita com hidroureter e ectopia renal esquerda	-	1
- Hidrocefalia	-	1
- Hidronefrose	-	1
- Higroma cístico com Síndrome de Turner	-	1
- Hipoplasia tibio-peroneal unilateral	-	1
- Quistos dos plexos coroideus com retromicrognatia	-	
- Síndrome de brida amniótica com anencefalia	-	1
- Hipoplasia pulmonar com rins displásicos e quisto do uraco	-	1
- Quistos dos plexos coroideus	-	2
- Mão em garra	-	1
- "Rocker Bottom Foot" com microretrognatia (Trissomia 18)	-	1
- Onfalocelo com mola embrionada	-	1
- Síndrome de Potter tipo 1	-	1
- Gastrosquisis	-	1

//

O Instituto de Genética Médica, adquiriu este ano um novo ecógrafo para o Centro de Diagnóstico Pré-Natal, uma vez que o anterior já não dava resposta satisfatória às novas técnicas utilizadas.

O ecógrafo antigo, e face ao desinteresse da firma vendedora em o aceitar por retoma, foi colocado no Serviço de Obstetria do Centro Hospitalar de Gaia onde continua a ser de grande utilidade.

3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO

3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO

Durante o ano de 1991 estagiaram na Consulta de Obstetrícia do Centro de Diagnóstico Pré-Natal os seguintes médicos:

Dr. Francisco M. Tavares Silva e Dr. J. Sousa Barros da Maternidade
Dr. Daniel de Matos - Coimbra

Dr^a Sara Neto e Dr. Mário A. Oliveira do Hospital de Aveiro

- Os Drs. Tiago Delgado e Serafim Gomes foram convidados para participar no "1º Curso Europeu de Diagnóstico Pré-Natal", realizado em Barcelona de 25 a 27 de Novembro.

- A Dr^a Ana Barbosa frequentou um estágio em "Ecografia - Nível III", durante o mês de Junho, no Instituto Dexeus em Barcelona.

- Os Drs. Tiago Delgado e Serafim Gomes integraram a organização das "1^{as} Jornadas Ibéricas de Diagnóstico Pré-Natal", que se realizaram em Granada - Espanha, de 13 a 15 de Junho.

Nessas Jornadas, que tiveram uma excelente participação portuguesa, intervieram como palestrantes do nosso Centro:

- Dr^a Maximina Pinto

"Diagnóstico Citogenético, Fiabilidad y Errors"

- Dr^a Natália Oliva Teles

"Estudo Citogenético de Biópsias de Vilosidades Coriônicas. Experiência do Instituto de Genética Médica"

Trabalho de colaboração com os Drs. Tiago Delgado, Serafim Gomes e Maximina Pinto.

- Drs. Tiago Delgado e Serafim Gomes

"Biópsia do córion. Experiência do Centro de Diagnóstico Pré-Natal do Porto".

Outras participações em Reuniões Científicas:

- No "Seminário sobre Aconselhamento Genético e Diagnóstico no Recém-Nascido".

Hospital de Viana do Castelo, 18 de Março, e no encontro

"Avanços da Genética: Implicações éticas e psicológicas". Centro Unesco, Porto, 12 de Abril

"Aconselhamento Genético e Diagnóstico Pré-Natal"

Dr^a Maximina Pinto

- Nas "Reuniões Científicas" do Instituto de Genética, em 3 de Julho

"Diagnóstico Pré-Natal Citogenético, Fiabilidade e Erros".

Dr^a Maximina Pinto

- Curso de Planeamento Familiar organizado pela ARS de Viana, em 15 de Novembro.

"Aconselhamento Genético, Diagnóstico Pré-Natal e Planeamento Familiar".

Dr^a Margarida Reis Lima

- Nas "XXVIII Conferências de Genética", Porto, 28 e 29 de Janeiro

Apresentação dum poster sobre o tema:

"Diagnóstico Pré-Natal - análise de produtos fetais".

Drs. Maximina Pinto, Rosário Pinto Leite, Natália Oliva Teles, M^a da Luz Fonseca e Silva, Laura Vilarinho, Clara Sá Miranda, Tiago Delgado e Serafim Gomes.

- Nas "XXVI Jornadas Luso-Espanholas de Genética"

Coimbra, 3 a 5 de Outubro

Apresentação de posters sobre:

"Estudo citogenético de biópsias de vilosidades coriônicas".

Drs. Natália Oliva Teles, Serafim Gomes, Tiago Delgado e Maximina Pinto.

"Diagnóstico Pré-Natal - análises de produtos fetais".

Drs. Maximina Pinto, Rosário Pinto Leite, Natália Oliva Teles, Laura Vilarinho, Serafim Gomes e Tiago Delgado.

4 - CONCLUSÕES

4 - CONCLUSÕES

Procedendo-se como habitualmente ao balanço da actividade do Centro desde 1985 até ao fim do ano em curso encontramos os seguintes valores:

Consultas	-	2.172	
Amniocenteses	-	1.788	
Normais	-	1.735	
Revelando anomalias	-	53	
Biópsias do córion	-	155	
Normais	-	137	
Revelando anomalias	-	10	
Sem resultados	-	8	
Abortos imputáveis à amniocentese	-	22	- 1,2%
" " à biópsia do córion	-	8	- 5,2%
Ecografias	-	4.616	
Anomalias reveladas	-	284	
Cordocenteses experimentais	-	4	

A percentagem de interrupções voluntárias da gravidez em relação ao número total de colheitas de produtos fetais efectuadas é de 3,1%, valor muito semelhante ao dos outros Centros Europeus de Diagnóstico Pré-Natal.

Verificou-se este ano um aumento de frequência de abortos imputáveis à amniocentese, aparentemente por motivos já atrás referidos.

A taxa de abortos após colheita de vilosidades do córion baixou em cerca de 4%, e pensamos que à medida que a casuística e a experiência do serviço aumentar, esta taxa tenderá para uma estabilização entre os 3 e os 5%.

A contínua "explosão" de todos os números referentes ao Diagnóstico Pré-Natal continua a ter para nós uma leitura dupla.

Se por um lado nos agrada verificar que o bom funcionamento do Centro e a crescente informação disponível cada vez trazem mais casais à nossa Consulta, por outro lado vemos com preocupação a saturação dos serviços a aproximar-se, sem que surjam para os doentes soluções alternativas. Este ano tivemos já de suspender o estudo dos cariótipos não urgentes do sangue periférico durante alguns meses, para poder garantir sem interrupções o Diagnóstico Pré-Natal. Para que tal situação não se repita estamos a desenvolver um grande esforço na reestruturação da Unidade de Citogenética.

Assim, estão bem encaminhadas as negociações com a Fundação Calouste Gulbenkian para a aquisição dum equipamento computadorizado para o estudo dos cariótipos.

Por outro lado, as obras para as futuras instalações do Centro de Diagnóstico Pré-Natal estão em fase de acabamento, prevendo-se a sua conclusão para o primeiro semestre de 1992.

Não podemos esquecer que ainda só estamos a receber na nossa consulta cerca de 18.7% dos casais de risco das regiões Norte e Centro do País. Pela evolução até hoje verificada (Fig. 4), é de prever que dentro de 2/3 anos mais de 30% destes casais pretendam recorrer ao diagnóstico pré-natal.

TAXA DE COBERTURA DOS CASAIS DE RISCO REGIÕES NORTE E CENTRO

TAXA DE COBERTURA

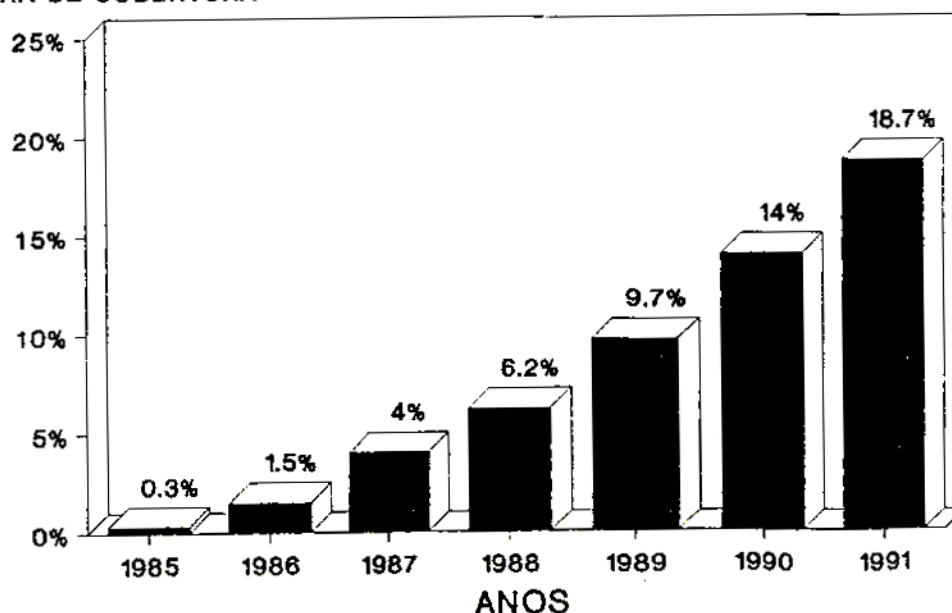


Fig. 4

Nesta perspectiva, em 1994/95, cerca de 1.200 casais frequentarão a Consulta, e a mais de 1.000 será feita a colheita de produtos fetais e o estudo dos cromossomas.

Estes números são preocupantes, e há que encará-los desde já preparando as estruturas para poder continuar a atender estes casais sem tempos de espera e sem quebra de qualidade técnica dos serviços.

R. Vaz Osório
Maximina Pinto

UNIDADE DE REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA

UNIDADE DE REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA

Há já cerca de 4 anos que o Serviço de Obstetrícia do Centro Hospitalar de Gaia se vem dedicando ao estudo e prática das técnicas de inseminação artificial e fertilização "in vitro".

Porém, a falta dum laboratório de apoio obrigava os casais a, na altura da fecundação, fazerem uma deslocação a Lisboa visto só na Maternidade Alfredo da Costa serem executadas as técnicas laboratoriais.

O êxito do protocolo estabelecido em 1985 entre o Centro Hospitalar de Gaia e o Instituto de Genética Médica para a criação do Centro de Diagnóstico Pré-Natal levou as duas Direcções a estabelecer novo protocolo que permitisse a criação duma Unidade de Reprodução Assistida.

O Centro Hospitalar de Gaia dispunha duma equipa treinada para o estudo e preparação dos casais, e o Instituto de Genética Médica podia disponibilizar o apoio laboratorial e ecográfico que faltava.

O protocolo foi assinado em 5 de Novembro, e em Dezembro iniciou-se a prática das técnicas de fertilização "in vitro" e de inseminação artificial homóloga com esperma preparado.

A equipa técnica responsável pelo processo é chefiada pela Dr^a Ingeborg Chaves e inclui a Dr^a Helena Figueiredo e médicos do Serviço de Obstetrícia do Centro Hospitalar de Gaia.

A Dr^a Helena Figueiredo será coadjuvada na fase de organização e montagem do laboratório pela Dr^a Natália Oliva Teles, do Instituto de Genética.

Até ao fim do ano de 1991 foram iniciados para FIV 8 ciclos de hiperestimulação ovárica controlada, tendo 2 sido posteriormente cancelados.

Em 6 mulheres procedeu-se à junção folicular ecoguiada (sonda vaginal), sob anestesia geral.

Num destes casos não houve fertilização, o que foi atribuído posteriormente à existência de leucospermia.

Dos restantes cinco casos procedeu-se à transferência embrionária.

Verificaram-se duas gestações clínicas das quais uma continua em evolução.

No quadro anexo resumem-se as características dos casos.

Foi também realizada uma inseminação artificial com espermatozóides preparados num caso de factor masculino.

Será de acrescentar que desde Setembro, e uma vez que o equipamento laboratorial existente já o permitia, os espermogramas anteriormente realizados no laboratório de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de Gaia, passaram a ser feitos no IGM, tendo sido efectuados 27 exames.

A Dr^a Ingeborg Chaves em 4 de Dezembro fez uma palestra integrada nas Reuniões Científicas do IGM sobre o tema: "Orgânica da consulta de esterilidade do C. H. de Gaia".

CONCLUSÕES

As actuais condições de funcionamento desta nova Unidade, embora aceitáveis estão ainda longe do que desejamos.

Foi um ano de arranque, e nessa base devem ser encaradas.

Esperamos no próximo ano dispôr já de um novo laboratório e de instalações mais amplas e confortáveis que possibilitem a execução das técnicas de FIV sem necessidade de recorrer à área do Centro de Diagnóstico Pré-Natal.

IDADE		DURAÇÃO ESTERILIDADE	FACTOR DE ESTERILIDADE	RESULTADOS
♂	♀			
44	34	8 anos	Endometriose Obstrução da trompa direita	ciclo cancelado
37	36	9	Mecânico (perisalpingite)	ciclo cancelado
36	36	16	Mecânico Obst. tubária	transferência sem gravidez
31	31	8	Mecânico Obst. tubária	Não houve fecunda- ção (leucospermia)
29	29	5	Mecânico Obst. tubária	Gravidez clínica evolutiva
25	22	3,5	Mecânico Obst. tubária	Transferência sem gravidez
37	34	6	Factor Hormonal + Factor Masculino	Transferência sem gravidez
25	24	5,5	Idiopática	Gravidez clínica não evolutiva

