



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

Relatório de Actividades em 2008



www.insa.pt



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce
Relatório de Actividades em 2008

Comissão Executiva

Catálogo na publicação

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce : relatório de actividades em 2008 / Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce. – Porto : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, 2009. – 82 p. : il.

ISBN: 978-972-8643-48-5

Propriedade: INSA, IP – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

FICHA TÉCNICA

Título	Programa Nacional de Diagnóstico Precoce : relatório de actividades em 2008
Autores	Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce
Editor	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães
Impressão e Acabamento	Empresa Diário do Porto, Lda.
Tiragem	200 exemplares
ISBN	978-972-8643-48-5
Depósito legal	295261/09

Porto, Junho de 2009

Coordenador da Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce: Rui Vaz Osório

ÍNDICE

1 – Introdução	7
2 – Desenvolvimento do Programa	11
3 – Centros de Tratamento	29
4 – Assistência aos Doentes	33
5 – Resultados	39
6 – Conclusões	55
7 – Nota Final	61
8 – Publicações científicas da Equipa	65
9 – Anexos	75

INTRODUÇÃO

1 - Introdução

Desde o início do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce até hoje passaram quase trinta anos, com muito trabalho e muitas lutas, mas também com muitos sucessos e inovações.

Inicialmente pensado só para o doseamento da fenilalanina pelo teste de Guthrie, rapidamente aproveitou a descoberta de que outras técnicas eram passíveis de aplicação ao diagnóstico a partir de sangue em papel de filtro, para dois anos mais tarde juntar o Hipotiroidismo Congénito à Fenilcetonúria, no que foi o primeiro alargamento do rastreio neonatal.

No decorrer dos primeiros anos foram muito vivas as discussões sobre a “prioridade” e interesse do rastreio, assim continuando ao longo dos anos sempre que alguma coisa de novo nele se fazia.

Dizia-se que eram doenças muito raras, que ficava muito caro, que se devia investir preferencialmente na neonatologia e cuidados perinatais, que nunca se conseguiria uma cobertura razoável, e por aí fora.

Porém no final dos anos 80 todos estes argumentos já se tinham desfeito, o rastreio tinha a sua organização estabilizada, e até foi mesmo possível proceder a estudos piloto no sentido de o alargar a outras patologias que as técnicas já possibilitavam: Deficiência de Biotinidase, Fibrose Quística e Hiperplasia Congénita das Supra-renais. Contudo, o princípio base de que “não se deve rastrear só porque é tecnicamente rastreável” levou a que estas doenças não fossem incluídas no rastreio, embora as técnicas se mantivessem prontas no laboratório para efeito de diagnóstico.

O programa continuou a melhorar a sua organização, enquanto alargava a taxa de cobertura e encurtava o tempo de diagnóstico e tratamento, preparando-se para a grande revolução tecnológica do século XXI.

As Doenças Hereditárias do Metabolismo, muitas das quais já com tratamento bem conhecido, escapavam ao rastreio pela sua raridade e dificuldade de diagnóstico. Mas o aparecimento da espectrometria de massa em “tandem”, ao possibilitar o diagnóstico rápido e simultâneo de muitas destas doenças na mesma amostra de sangue, veio alterar completamente esta situação, e em 2004 o rastreio foi novamente alargado, desta vez a mais de duas dezenas destas patologias, acompanhando naturalmente o que se fazia nos países mais avançados da Europa.

Esta revolução tecnológica exigiu uma pequena revolução organizativa. Mais

informação nas fichas, novo encurtamento no tempo de diagnóstico, rede hospitalar de referência, novos centros de tratamento e alteração dos horários do laboratório. Toda a equipa do rastreio respondeu positivamente, avançando mesmo com outra acção pioneira: os resultados negativos passaram a ser disponibilizados na Internet, o que permitiu o controle mais eficaz dum eventual extravio de fichas e melhorou o contacto directo com os pais.

E foi nesta delicada fase de expansão tecnológica que se deu a sua surpreendente integração no INSA. O rastreio tremeu, mas não caiu, e este primeiro relatório com o nome do Instituto Ricardo Jorge na capa não é só uma nova página que abre na sua história, mas também uma clara demonstração de que tudo continua a decorrer com a qualidade e eficácia habituais.

O futuro será com certeza rico em possibilidades e progresso.

Assim o esperamos.

**DESENVOLVIMENTO
DO PROGRAMA**

2 – Desenvolvimento do Programa

Quando em 2004 se iniciou o rastreio alargado tornou-se logo evidente que esse alargamento seria sempre uma porta aberta à introdução de novas patologias na primitiva lista das doenças a rastrear. Sempre que fosse identificado um novo marcador, estabelecido um novo tratamento ou desenvolvida uma nova técnica de diagnóstico, ficava aberta a possibilidade de introduzir mais uma doença no rastreio. Isso já aconteceu em 2007 e voltou a acontecer em 2008, ano em que foram acrescentadas mais 3 patologias ao painel destas doenças: 2 aminoacidopatias (Homocistinúria Clássica e Hipermetioninemia) e 1 acidúria orgânica (Acidúria malónica).

Tanto a Homocistinúria (déf. MAT) como a Hipermetioninemia foram rastreadas através do aumento da metionina no sangue do recém nascido. Não foram incluídas inicialmente porque não tínhamos a certeza de o rastreio da Homocistinúria ser possível por este método. Só confirmamos que tal era possível quando começamos a utilizar o rastreio dos défices de MAT como diagnóstico diferencial. Importa referir que há um risco aumentado de AVC associado a esta doença nos portadores da mutação dominante – R264H.

A Acidúria malónica foi incluída no painel após ter sido diagnosticada numa amostra de controlo de qualidade. É uma doença tratável e já várias publicações têm demonstrado a possibilidade de ser rastreada no período neonatal.

Paralelamente fizemos um estudo piloto em 100.000 recém-nascidos para averiguar a possibilidade do rastreio do défice de guanidinoacetato metil transferase (GAMT), doença da biossíntese da creatina. É uma doença tratável e que precocemente diagnosticada evitaria o atraso mental e de linguagem que lhe estão associados. Porém não detectamos nenhum caso, embora encontrássemos vários recém-nascidos com aumento de guanidino acetato (GAA) na amostra de rastreio, o que nos leva a pensar que esta doença não seja susceptível de rastreio no período neonatal. Possivelmente o marcador patognomónico não estará alterado nesta altura, devendo apresentar posteriormente um aumento lento e progressivo. Esta hipótese parece ser confirmada pelo facto de todos os casos identificados e descritos na literatura terem idades superiores a 3 anos. A lista das doenças actualmente rastreadas é a seguinte:

Hipotiroidismo Congénito

Doenças Hereditárias do Metabolismo

Aminoacidopatias

- Fenilcetonúria (PKU)
- Hiperfenilalaninemias
- Tirosinemia Tipo I
- Tirosinemia Tipo II
- Leucinoze (MSUD)
- Citrulinemia
- Acidúria Arginino-succínica
- Hiperargininemia
- Homocistinúria clássica •
- Hipermetioninemia (def.MAT) •

Acidúrias orgânicas

- Acidúria Propiónica (PA)
- Acidúria Metilmalónica (MMA, Mut-)
- Acidúria Isovalérica (IVA)
- Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)
- Acidúria Glutárica Tipo I (GA I)
- 3-Metilcrotonilglicinúria (def. 3-MCC)
- Acidúria malónica •

Doenças hereditárias da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

- Def. da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD)
- Def. da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD)
- Def. da desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHAD)/TFP
- Def. em carnitina-palmitoil transferase I (CPT I)
- Def. em carnitina-palmitoil transferase II (CPT II)/CACT
- Def. múltipla das desidrogenases dos ácidos gordos (acidúria glutárica tipo II)
- Def. primária em carnitina (CUD)

- Novas doenças incluídas no rastreio

Nota – Refere-se em anexo (Anexo 1) a nomenclatura dos marcadores utilizados.

– Conforme referimos no anterior relatório e na sequência da publicação da lei 12/05 de 26/1, começamos a pedir o consentimento informado dos pais para efeito de armazenamento das fichas de rastreio e eventual utilização do sangue excedentário.

Procuramos com esta experiência conhecer o comportamento dos pais perante a necessidade de cortar um impresso do folheto informativo, assiná-lo e fazer a respectiva entrega ao técnico que faz a colheita para este o agrafar à ficha.

Os pais compreenderam bem o interesse do armazenamento, mas quer a colheita para o rastreio quer o “mailing” das fichas tornaram-se mais complicados, e cerca de 50% dos pais ficavam sem possibilidade de utilização futura do sangue do seu filho para aconselhamento genético numa segunda gravidez, porque não se lembraram ou não puderam preencher e assinar o tal impresso.

Escrevemos na altura que, *dado esta lei não estar ainda regulamentada, esperamos que quando tal vier a acontecer este assunto possa ser resolvido.*

Acontece que esta regulamentação está actualmente em curso, e é opinião tanto da Comissão de Regulamentação como da Comissão de Ética do Ministério da Saúde que o nº 7 do artigo 19 ao dizer que *a conservação das amostras em sangue seco em papel obtidas em rastreios neonatais podem ser utilizadas para estudos familiares no contexto do aconselhamento genético ou para investigação genética, desde que previamente anonimizadas de forma irreversível*, dispensa claramente o consentimento informado.

São boas notícias, porque fica assim garantido o armazenamento de todas as fichas, com as reconhecidas vantagens quer para os casais quer para a investigação.

– Temos continuado com o processo de mobilização dos Centros de Saúde em todo o país para informarem os pais de que com o talão entregue na altura da colheita podem aceder à internet no próprio Centro de Saúde, para saberem se a ficha já chegou ao Centro de Genética ou se o resultado do rastreio é normal. Em relação às 8.300 fichas que recebemos mensalmente, a percentagem de consultas na internet subiu ligeiramente do ano passado para este, sendo actualmente de cerca de 50%.

Consultas dos pais na Internet por mês

Estatísticas Anuais

2008

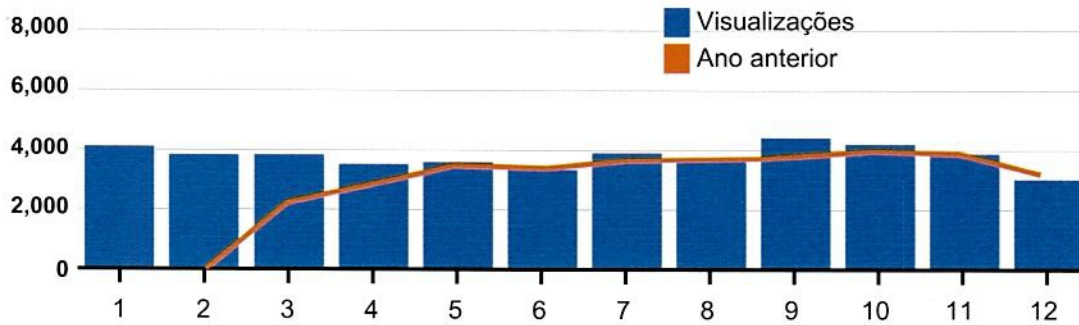


Fig. 1

Infelizmente o processo não avançou tanto quanto desejaríamos. Ainda só foram distribuídos ao cartazes informativos na ARS Norte, sub-região de Viseu e C.S. de Alcântara, dado não se terem ainda verificado mais aderências. Esperamos em 2009 conseguir motivar as restantes ARS a aderir a este programa.

– Nos dias 24, 25 e 26 de Outubro realizou-se em Quiaios o “IX Encontro Nacional da Apofen”, este ano mais vocacionado para as comemorações do 15º aniversário da Associação do que para a vertente científica que habitualmente lhe está associada. Foi apresentado um excelente filme alusivo ao evento e foram homenageados os sócios honorários, enquanto as crianças e os jovens conviviam alegremente em brincadeiras, música, desporto, etc.

As mães tiveram uma manhã inteira para a sua sempre tão desejada “Escola de Cozinha”.

Foi um encontro muito rico, e com muitos doentes em excelente convivência, notando-se já uma presença significativa de crianças com outras doenças metabólicas que não a Fenilcetonúria. A acção do rastreio alargado transfigurou definitivamente estes encontros.

A Dr.^a Ana Laúndes desenvolveu um trabalho de grupo com adolescentes e jovens adultos dos 12 aos 21 anos, tendo por objectivo não só avaliar o seu conhecimento acerca da doença e a sua capacidade de gestão da terapêutica dietética (nível de autonomia), mas também avaliar a adaptação à doença crónica em termos sócio emocionais. Pretendeu-se também que pudessem partilhar com outras pessoas as suas experiências e vivências.

Na Assembleia Geral, como não podia deixar de ser, foi muito discutido o processo de integração em curso do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce no INSA.

– Terminado o processo de integração do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce no Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge, o esquema organizativo aprovado passou a ser o seguinte:

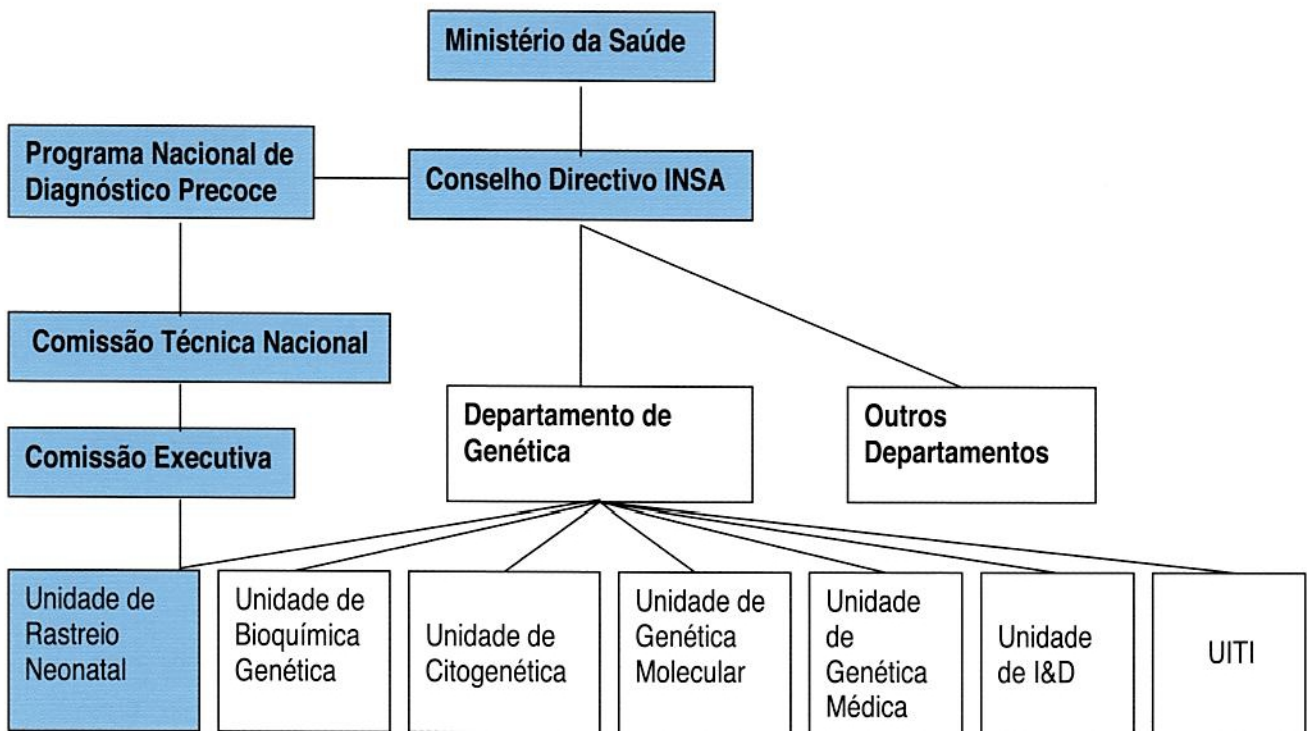


Fig. 2

A Comissão Técnica Nacional é um órgão de carácter basicamente consultivo, composta por três membros designados pelo Conselho Directivo do INSA, os três membros da Comissão Executiva e eventualmente representantes de sociedades médicas afins ou de associações de pais.

A Comissão Executiva manterá com uma outra alteração, uma composição semelhante à da actual Comissão Nacional que substitui.

A Unidade de Rastreio Neonatal inclui o Laboratório de Rastrear e o seu Secretariado, sob a responsabilidade da Doutora Laura Vilarinho.

Estamos convencidos que esta estrutura tem todas as condições para garantir ao Diagnóstico Precoce um funcionamento relativamente autónomo e com a qualidade e eficácia a que todos estamos habituados.

– O Dr. Hugo Rocha esteve em Sevilha de 19 a 22 de Maio, na Unidade de

Metabolopatias do Hospital Universitário Virgen del Rocío, com o intuito de efectuar a parametrização do software de rastreio neonatal “NeoScreen”, colaborando desta forma no arranque do rastreio alargado na Andaluzia.

– A Doutora Laura Vilarinho frequentou o curso “**Training Program for Newborn Screening by MS/MS**”, de 11 a 15 de Fevereiro na Mayo Clinic, Rochester, USA. Este curso está integrado no projecto internacional de que Portugal faz parte, “Region 4 Genetics Collaborative Project”.

Temas especialmente focados:

- 1 – Análise de aminoácidos e acilcarnitinas por MS/MS. Interpretação dos perfis característicos e com alterações secundárias a outras situações que não as Doenças Hereditárias do Metabolismo.
- 2 – Selecção dos “cutt-of” dos diferentes marcadores primários e secundários das várias Doenças Hereditárias do Metabolismo.
- 3 – Interpretação de algoritmos.
- 4 – Estratégia para as doenças rastreadas a 2 tempos quando o marcador não é específico. Para evitar o pedido de uma segunda amostra e a repetição da análise, faz-se um parâmetro adicional, o que reduz o número de falsos positivos sem atrasar o resultado do rastreio.

Exemplo – Tirosinemia tipo I

No rastreio de um recém nascido que apresentar um valor de Tirosina elevado efectua-se nos dias seguintes o estudo doutro marcador mais específico (succinilacetona) para confirmar se é uma Tirosinemia tipo I, o que melhora a especificidade do rastreio.

Exemplo:

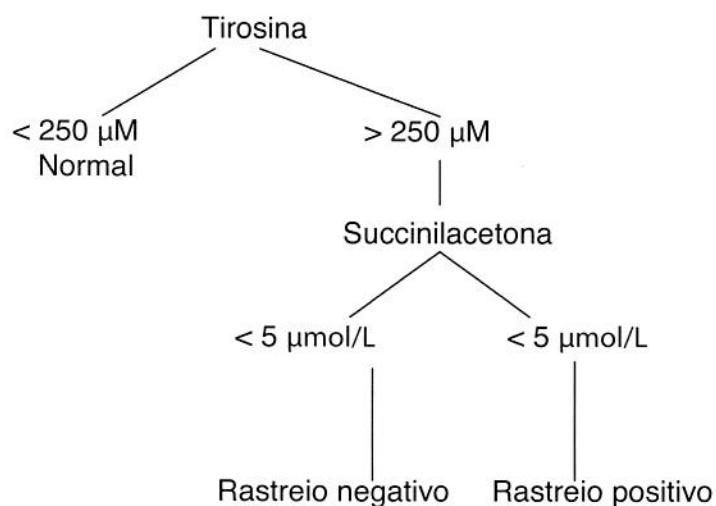


Fig. 3

É uma estratégia semelhante à que usamos com o Hipotiroidismo Congénito para os valores de TSH entre 10 e 20 µU/ml.

- Foi introduzido um novo programa de controlo de qualidade – SISMME-SISN, *“Italian Proficiency Testing Program for Expanded Newborn Screening”* no qual fomos convidados a participar.
- Em 9 de Maio, a Dr.^a Manuela Almeida foi convidada para integrar o grupo fundador do *European Metabolic Dietetic Group* (EMDG), como nutricionista representante em Portugal para as Doenças Metabólicas, tendo então convidado o Dr. Júlio Rocha para segundo representante do nosso país. O EMDG é um grupo de trabalho em que participam nutricionistas e dietistas europeus, para estudos e actividades em prol das doenças metabólicas.
- A Doutora Laura Vilarinho foi convidada para regente da cadeira *“Bioquímica da Doença”* do Curso de Bioquímica do Instituto Superior das Ciências da Saúde Norte.
- O Dr. Júlio Rocha é regente da disciplina de *Alimentação e Nutrição Humana*, da Escola Superior de Enfermagem de Vila Real – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.
- A Doutora Carla Carmona foi convidada para dar uma aula no Serviço de Pediatria do H. St.^o António no dia 2 de Fevereiro, sob o tema: *“Caracterização da população de Hipotiroidismo Congénito seguida no IGM.”*
- A Dr.^a Manuela Almeida desenvolveu uma acção de formação para nutricionistas e dietistas dos Centros de Tratamento de Doenças Metabólicas dos Açores (Ponta Delgada e Angra do Heroísmo) sobre o tratamento nutricional e dietético dos doentes com fenilcetonúria. Incluiu também o manuseamento da folha de dieta em Excel, com exemplos de cálculos da dieta hipoproteica de acordo com as necessidades dos doentes.
Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, 5 de Julho
- A Dr.^a Marlene de Freitas Madeira, do Serviço do Prof. Fernando Kok da Faculdade de Medicina de S. Paulo, Brasil, estagiou de 20 de Outubro a 5 de Novembro no Laboratório de Rastreio.

- A Técnica de Diagnóstico Dina Gomes frequentou os seguintes cursos:
“Curso de Genética Molecular e Hematologia”
 Lisboa, Escola Superior de Tecnologias da Saúde – 15 de Novembro
“V Curso Básico de Doenças Hereditárias do Metabolismo”
 Coimbra, Hospital Pediátrico – 3 a 5 de Novembro

- A Doutora Laura Vilarinho orientou o trabalho de 4 estagiários da Carreira dos Técnicos Superiores de Saúde - ramo de Genética e fez parte do júri das provas da Técnica Superior de Saúde - Ramo de Genética, Célia Nogueira.

- A Consulta de Nutrição do Centro de Genética Médica, sob a orientação da Dr.^a Manuela Almeida recebeu os seguintes estagiários:
 Carla Silva, licenciada em Ciências da Nutrição - UP e nutricionista do H. Santo António.
 Paulo Sousa, Interno de Pediatria do H. do Funchal
 Ana Dias e Fernando Borges estágio académico para os alunos do último ano da licenciatura em Ciências da Nutrição - UP
 Sob orientação do Dr. Júlio Rocha encontra-se a estagiar a aluna Ana Bastos, também do último ano da Licenciatura em Ciências da Nutrição
 A formação de todos estes estagiários visou reforçar conhecimentos sobre o tratamento nutricional das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

- A licenciada Sónia Tinoco desenvolveu no Laboratório de Rastreio a sua dissertação de licenciatura, subordinada ao tema *“Rastreio Neonatal em Portugal – Que lugar na Europa?”*
 Orientação, Doutora Laura Vilarinho
 Co-orientação do Dr. Hugo Rocha

- A Doutora Laura Vilarinho foi eleita para a Comissão Coordenadora do Conselho Científico do INSA para o próximo triénio (2009-2011), e fez parte da Comissão Científica do Congresso *“Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism”*.

- A Dr.^a Manuela Almeida fez parte da Comissão Organizadora do *“Dietitians Workshop”* inserido no mesmo Symposium.

- Realizaram-se como habitualmente frequentes visitas de estudo de alunos dos 11º e 12º anos ao Laboratório de Rastreio.
- Em Outubro e Novembro o Dr. Vaz Osório deu duas entrevistas, uma ao jornal “Público” e outra à Rádio Televisão Portuguesa, comentando o significativo aumento de bebés rastreados durante o ano em curso e as boas perspectivas que isso representa para uma provável melhoria da taxa de natalidade em Portugal no ano de 2008.

Na sequência do programa científico e de divulgação que vimos cumprindo, foram proferidas as seguintes palestras e conferências:

- No Encontro **“O Caminho Faz-se ao Andar – Uma Abordagem à Evolução do Homem”**
Póvoa de Varzim, Biblioteca Municipal, 12 de Maio
“A picada no pezinho. Uma história de sucesso da investigação científica em Portugal”
Rui Vaz Osório
- No **“Encontro Nacional de Enfermagem – A Mulher, a Mãe e a Criança”**
Porto, 5 e 6 de Junho
“Rastreio Neonatal de Doenças Genéticas – Situação actual e perspectivas futuras”
Rui Vaz Osório
- Nos **“5º Congresso Brasileiro de Triagem Neonatal”** e **“1º Congresso Brasileiro de Erros Inatos do Metabolismo”**
Goiás, 6 a 9 de Agosto
“Experiência com triagem neonatal expandida em Portugal” e *“Triagem neo-natal na Europa”*
Laura Vilarinho
- No **“IV Colóquio do Serviço de Pediatria”**
Faro, Hospital Central, 26 de Setembro
“Teste de Diagnóstico Precoce Alargado”
Hugo Rocha

- Nas **“I Jornadas de Fisioterapia – Intervenção em Pediatria”**
Porto, Universidade Fernando Pessoa, 17 e 18 de Outubro
“Intervenção em Pediatria – Uma perspectiva da Psicologia Clínica”
Carla Carmona

- Na Mesa Redonda **“Rastreios e Fibrose Quística – do Diagnóstico ao Tratamento”**
Porto, H. Maria Pia, 10 a 12 de Novembro
“Rastreio Neonatal da Fibrose Quística”
Laura Vilarinho
“Rastreio Neonatal de doenças metabólicas hereditárias”
Esmeralda Martins

- Nas **“VI Jornadas de Análises Clínicas e Saúde Pública”**
Famalicão, 20 e 21 de Maio
“Testes de Diagnóstico Precoce”
Laura Vilarinho

- No **“40th European Metabolic Group Meeting”**
Heidelberg, 30 de Maio a 1 de Junho
Reunião por convite para debate do tema *“Extended Newborn Screening”*
Laura Vilarinho

- No **“X Congresso Anual da Associação Portuguesa de Nutrição Entérica e Parentérica”**
Porto, 14 e 15 de Abril
“Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico: o nutricionista e o acompanhamento a longo prazo”
Manuela Almeida
“Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico: impacto no estado nutricional”
Júlio Rocha

- No **“II Encontro Regional de Crianças com Fenilcetonúria”**
Ponta Delgada, 5 de Julho
“Dietas Hipoproteicas nas doenças metabólicas”

“Um doente com Fenilcetonúria”

Manuela Almeida

- No “**Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism**”

Lisboa, 2 a 5 de Setembro

“Citrin deficiency: Prolonged neonatal jaundice and failure to thrive”

A. Fernandes, Nogueira C, Martins E, Almeida M, Quelhas D, Cardoso M

Posters apresentados

- No “**III Workshop de Bioquímica Clínica**”

Porto, 18 de Janeiro

“Molecular Diagnosis of MMACHC patients detected by newborn screening”

C Nogueira, C Aiello, C Dionisi-Vici, E Martins, E Leão, L Diogo, R Cerone, U Caruso, C Barbot, S Sequeira, ML Cardoso, F Deodato, FM Santorelli, L Vilarinho

- No “**Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism**”

Lisboa, 2 a 5 de Setembro

“Evidence for the founder origin of 117DELC MSUD mutations in Portuguese Gypsies”

Quental S, Gusmão A, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ

“Abnormal C5-hydroxy isovalerylcarnitine (C5OH) values detected in Portuguese Newborn Screening Program”

Rocha H, Marcão A, Fonseca H, Sousa C, Gaspar A, Diogo L, Leão E, Martins E, Noronha M, Garcia P, Rodrigues E, Tavares de Almeida I, Vilarinho L

“Molecular analysis of medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Portugal”

Luz A, Violante S, Gaspar A Lobo Antunes M, Rivera IA, Silva MFB, Ramos A, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Ventura FV, Leandro P, Vilarinho L, Tavares de Almeida I

“Molecular basis of VLCADD in Portugal: three novel mutations”

Rocha H, Marques M, Gaspar A, Leão Teles E, Noronha M, Rodrigues E, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Tavares de Almeida I, Vilarinho L

“Spectrum of GALT mutations in Spain and Portugal – seven new mutations in seventeen patients”

Quintana E, Gort L, Moliner S, Gonzalez–Quereda L, Lopes-Hernandez T, Rivera I, Santos Leite M, Vilarinho L, Briones P

“Creatine deficiency syndromes in portuguese population”

Valongo C, Vilarinho L, Almeida LS, Salomons GS, Jakobs C, Quelhas D

“PAH deficiency in Portugal: Identification of potencial BH4 – responsive patients”

Rivera I, Leandro P, Queiroz A, Gaspar A, Lobo Antunes M, Vilarinho L, Tavares de Almeida I

“Intelligence, cognition and socio-emocional development of children, adolescents and young adults early treated for PKU: the need of school and professional guidance”

Carmona C, Almeida, MF, Rocha JC, Vilarinho L, Cardoso ML, Lima MR

“Molecular confirmation of cb1C patients identified by expanded newborn screening”

Nogueira C, Aiello C, Dionisi-Vici C, Martins E, Leão E, Diogo L, Cerone R, Caruso U, Sequeira S, Kok F, Deodato F, Santorelli FM, Vilarinho L

“Portuguese Metabolic Neonatal Screening performance and major causes of false positives results”

Marcão A Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Vilarinho L

“Dietary management of PKU: The experience of CGM”

Almeida MF, Rocha JC, Carmona C, Lima MR

“The importance of prealbumin concentration in Phenylketonuric patients”

Rocha JC, Almeida MF, Carmona C, Cardoso ML, Borges M, Soares I, Salcedo G, Lima MR, Azevedo I, van Spronsen FJ

Nota – Todos os posters apresentados neste Simposium foram publicados como “abstracts” no J. Inherit. Metab. Dis., vol. 31, sup. 1, Agosto 2008

Trabalhos Publicados

Rocha J

“How to measure subclinical protein deficiency in phenylketonuric patients?”

ESPKU News 2008, 21(1);6-7

Garcia P, Martins E, Diogo L, Rocha H, Marcão A, Gaspar E, Almeida M, Vaz C, Soares I, Barbot C, Vilarinho L

“Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I”

Eur. J. Pediatr. 2008, 167:569-73

Nogueira C, Aiello C, Cerone R, Martins E, Caruso U, Moroni I, Rizzo C, Diogo L, Leão E, Kok F, Deodato F, Schiaffino MC, Boenzi S, Danhaive O, Barbot C, Sequeira S, Locatteli M, Santorelli FM, Uziel G, Vilarinho L, Dionisi-Vici C

“Spectrum of MMACHC mutations on italian and portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cb1C type”

Mol. Genet. Metab. 2008, 93:475-80

Quental S, Macedo-Ribeiro S, Matos R, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio S, Gaspar A, Sequeira S, Furtado F, Lança I, Amorim A, Prata MJ

“Molecular and structural analyses of maple syrup urine disease and identification of a founder mutation in a portuguese-gypsy community”

Mol. Genet. Metab. 2008, 94:148-56

Alfaro M, Simão C, Campos T, Madeira M e Almeida M

“Hipotiroidismo e insuficiência renal terminal no período neonatal”

Acta Med. Port. 2008, 21:379-82

Rocha J, Diogo L, Cabral A, Almeida M

“Consenso para o tratamento nutricional das Acidúrias Isovalérica, Propiónica e Metilmalónica”

Acta Ped, Port. 2008, 39(1):30-40

Almeida M

“O tratamento das doenças metabólicas requer um trabalho multidisciplinar”

Nutri News 2008, 7:1

Martins E, Barbot C, Cardoso ML, Silva E, Vilarinho L

“Avaliação da efectividade do tratamento das doenças metabólicas tipo intoxicação diagnosticadas no período sintomático”

Acta Pediatr. Port. 2008, 39(6): 233-9

Doutoramentos

A Dr.^a Esmeralda Martins continua a desenvolver o seu trabalho de doutoramento subordinado ao tema *“Doenças Hereditárias do Metabolismo: evolução dos doentes com rastreio versus diagnóstico”*, sob orientação da Doutora Laura Vilarinho

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Mestrados

– A aluna de Engenharia Biomédica da Universidade do Minho, Marta Marisa Mota Marques terminou a sua tese de Mestrado subordinada ao tema *“Estudo Molecular de Patologias Integradas no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce”*

Patologias focadas – Déf. MAT, AMM (déf. mutase), AIV, Déf. CPTII e Déf. VLCAD.

Orientadora – Doutora Laura Vilarinho

– As Técnicas Helena Fonseca e Carmen Sousa continuaram o seu trabalho de Mestrado de dois anos de duração, sobre *“3MCC”* e *“Transportadores de carnitina”* respectivamente. Universidade de Aveiro.

Orientadora – Doutora Laura Vilarinho

– A Doutora Laura Vilarinho foi convidada a leccionar nas seguintes Unidades Curriculares de Mestrado:

“Métodos instrumentais de Análise” do 4º ano do Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica

Faculdade de Engenharia da Universidade do Minho, 29 de Fevereiro

“Bases Moleculares” do Mestrado em Terapias Moleculares
Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte, 28 de Março e 11 de Abril
“Epidemiologia das Doenças Crónicas” do Mestrado em Saúde Pública
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 27 de Junho

- O Dr. Júlio Rocha é docente das disciplinas de *Bioquímica I e Bioquímica II* no Mestrado Integrado em Medicina.
Foi também convidado para dar a aula teórica *“Fenilcetonúria – casos clínicos”*, no mesmo mestrado.
Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

- A licenciada Ana Laúndes continua o seu estágio na Consulta de Psicologia do CGM para realização do trabalho de mestrado na área de Psicologia da Saúde: *“Desenvolvimento neuropsicológico e qualidade de vida nas crianças, adolescentes e adultos fenilcetonúricos, com orientação na consulta de Psicologia”*

- A licenciada Elizabete Almeida (fenilcetonúrica), no âmbito do seu trabalho de mestrado integrado em Psicologia Clínica e Saúde, pediu autorização para realizar um estudo sobre estratégias de “coping” e qualidade de vida familiares, na população de adolescentes com fenilcetonúria seguidos no CGM e com orientação da Consulta de Psicologia

CENTROS DE TRATAMIENTO

3 – Centros de Tratamento

A reunião do grupo de trabalho que engloba médicos e outros técnicos de saúde dos diversos Centros de Tratamento, realizou-se este ano em Lisboa no Hospital Santa Maria, no dia 10 de Março de 2009.

Como habitualmente, o objectivo principal desta reunião foi a confirmação e discussão dos novos casos detectados, apresentação de novas soluções para melhorar a organização e eficácia do rastreio, actualização dos protocolos de tratamento, etc.

Estiveram presentes representantes dos Centros de Tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra, Funchal, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo.

No início dos trabalhos comunicamos que o processo de integração do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce no INSA estava concluído e que o novo plano organizativo nos dava aparentemente condições para continuar a dirigir o programa segundo os princípios que todos defendemos. Estas notícias foram muito bem recebidas, tendo todo o grupo de trabalho manifestado o seu agrado pela garantia de continuidade que elas representam.

O Dr. Jorge Marques propôs que de futuro se fizesse coincidir a data desta reunião com a do encontro anual da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM). Dada a complexidade e o elevado grau de especialização em que se situa actualmente a discussão dos casos com estas patologias, que ultrapassam em muito a simples conferência dum resultado ou dum diagnóstico, a proposta pareceu-nos muito pertinente e será com certeza uma opção a considerar já para o próximo ano, até porque é de prever que tenha o apoio dos sócios da SPDM. Os trabalhos iniciaram-se com a discussão dos novos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo detectados, realçando-se o facto do défice de MCAD se confirmar como mais prevalente em Portugal do que a Fenilcetonúria.

Foi discutido o diagnóstico do primeiro caso de SCHAD, bem como a possibilidade desta patologia vir a ser incluída no leque das doenças a rastrear. Foi consensual que, dada a dificuldade de diagnóstico e a falta de garantia de poderem ser detectados todos os casos existentes, seria aconselhável aguardar mais estudos e maior conhecimento até ser tomada uma decisão nesse sentido.

A Dr.^a Manuela Almeida referiu que como representante do “*European Metabolic Dietetic Group*”, gostaria de saber quais os Centros de Tratamento que podiam colaborar na formação de novos nutricionistas a nível europeu. Estabeleceram-se os primeiros contactos para decisões futuras.

A Dr.^a Alice Mirante interrogou a comissão sobre a possibilidade de introdução no rastreio da Hiperplasia Congénita das Suprarenais. Esclarecemos que quando no final dos anos 80 foi feito um estudo piloto nesse sentido, o principal motivo para a sua não inclusão teve a ver com o atraso do rastreio em relação ao diagnóstico clínico. Acontece que nessa altura o nosso tempo médio de início de tratamento era da ordem dos 20 dias, enquanto actualmente é de 10,4.

O Dr. Jorge Marques levantou o mesmo problema relativamente às Doenças dos Lisosomas, que apesar de ser um problema mais complexo e menos prioritário, foi também muito discutido.

De qualquer modo, quando o actual modelo organizativo começar a funcionar em pleno, serão com certeza temas a abordar pela Comissão Técnica Nacional.

A Dr.^a Laura Vilarinho perguntou aos médicos dos Centros de Tratamento como têm reagido os pais perante a informação a partir dum hospital, de que o seu filho sofre uma doença genética grave. É evidente que essa reacção nunca é igual e que depende muito do nível cultural, estado emocional, etc.

Não é habitual logo no primeiro contacto o médico referir o nome da doença, o que além de não adiantar nada seria sempre muito complicado de fazer. A informação habitualmente passada é que há uma alteração no teste do pezinho e que serão necessários mais estudos para esclarecer a situação.

Normalmente a confirmação do diagnóstico é aceite com resignação e com o conforto de saberem que a precocidade do diagnóstico vai ajudar em muito o futuro daquele bebé.

Os pais sentem aquilo que nós tão bem sabemos: que há uma equipa competente e humana que os vai acompanhar e ajudar sempre que tal seja necessário e com os melhores cuidados e tratamentos que a medicina nos possa actualmente oferecer.

**ASSISTÊNCIA AOS
DOENTES**

4 – Assistência aos doentes

A média do tempo de comunicação do diagnóstico foi este ano de 10,2 dias, parecendo actualmente estabilizada entre os 10/10,5 dias, o que consideramos excelente.



Fig. 4

– Consulta de Planeamento Familiar – Tem continuado a excelente colaboração entre esta consulta da Maternidade Júlio Diniz e as consultas de Nutrição e Psicologia do CGM. Referimos no anterior relatório que aí estava a ser seguido o primeiro caso em Portugal de fenilcetonúria materna, ou seja, de uma gravidez em fenilcetonúrica tratada e assistida. A colaboração e partilha de informação entre as três referidas consultas e a Assistente Social possibilitou um acompanhamento de sucesso, e em 14 de Maio nasceu um menino perfeitamente saudável e que foi apresentado pelos pais no último encontro da APOFEN.

Deverá ficar aqui registado o belo esforço da mãe do bebé para ao longo de toda a gestação conseguir manter as taxas de fenilalanina nos baixos valores exigíveis para evitar as lesões fetais. A todos os nossos parabéns.

– Na Consulta de Psicologia continua a ser desenvolvido o seguinte trabalho:

- Actualização da base de dados dos doentes com fenilcetonúria.
- Apoio familiar na gestão da doença crónica – atitudes a tomar face a comportamentos de não adesão, mobilização de apoios sociais e apoio individual à criança.

- Incentivo e apoio à integração no ensino pré-primário.
- Informação dada aos professores sobre a doença. Neste contexto de intervenção são sinalizadas as crianças com défices cognitivos específicos, e caso necessário, é feito o pedido de apoio pedagógico acrescido e colaboração na elaboração de currículos adaptados.
- Intervenção em situações indiciadoras de qualquer perturbação no desenvolvimento global.

– Tem havido uma excelente colaboração entre as consultas de Nutrição do CGM e de Doenças Metabólicas do H. M.^a Pia, com apoio mútuo para o seguimento clínico e nutricional dos doentes metabólicos.

– A Consulta de Nutrição, para lá da manutenção da base de dados integrada dos doentes com Fenilcetonúria, continua a desenvolver os seguintes programas de trabalho:

- Avaliação da composição corporal dos doentes por bioimpedância tetrapolar, com o intuito de aprofundar a avaliação do seu estado nutricional.
- Esclarecimentos e consultoria nutricional a outros centros de tratamento, professores ou outros agentes educativos.
- Gestão da central de distribuição a nível nacional dos produtos dietéticos hipoproteicos para as Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico; avaliação das necessidades de armazenamento, previsão da necessidade de cada produto para a realização de encomendas programadas, além da procura e avaliação nutricional de novos produtos.
- Revisão e actualização da tabela de composição nutricional dos produtos hipoproteicos actualmente disponíveis.
- Experimentação de novas receitas hipoproteicas para o 3º volume do livro de receitas “Comer Bem sem Fazer Mal”
- Adaptação de ementas escolares para jovens com Doenças Hereditárias do Metabolismo.

– Foram elaborados e publicados alguns livros para informação de pais e professores sobre os cuidados e a alimentação relativos às seguintes patologias:

Acidúria Glutárica tipo I

Manuela Almeida, Júlio Rocha, Fernando Borges

Acidúria Propiónica

Manuela Almeida, Júlio Rocha, Ana Rita Bastos

Acidúria Metilmalónica

Manuela Almeida, Júlio Rocha, Ana Rita Bastos

Acidúria Isovalérica

Manuela Almeida, Júlio Rocha, Ana Rita Bastos

Nota – Todos estes livros se encontram registados com o respectivo ISBN

RESULTADOS

5 – Resultados

Foram estudados 105.437 recém nascidos com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada:

RN Estudados 2008

Meses / Distritos

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	555	449	436	473	492	484	508	454	607	562	470	515	6.005
Beja	130	100	94	95	101	106	86	81	95	129	102	83	1.202
Braga	763	541	591	623	689	591	724	648	734	749	636	704	7.993
Bragança	63	59	74	74	67	67	71	65	74	83	57	74	828
Castelo Branco	165	88	99	109	94	102	125	93	112	138	103	97	1.295
Coimbra	415	322	318	409	414	344	439	377	447	399	327	412	4.623
Évora	138	99	91	100	116	108	148	147	151	127	107	131	1.463
Faro	426	401	355	399	391	354	411	411	452	453	414	440	4.907
Guarda	91	63	72	102	88	61	81	81	90	83	75	87	974
Leiria	384	314	303	344	305	335	377	315	415	364	301	331	4.088
Lisboa	2.598	2.027	2.019	2.161	2.304	2.166	2.505	2.121	2.578	2.582	2.150	2.359	27.570
Portalegre	85	50	70	66	78	65	73	62	74	82	57	66	828
Porto	1.892	1.434	1.362	1.570	1.541	1.401	1.777	1.645	1.743	1.764	1.429	1.649	19.207
R. A. da Madreira	293	212	225	207	205	206	214	238	235	243	220	228	2.726
R. A. dos Açores	289	201	210	219	239	232	252	218	237	254	229	233	2.813
Santarém	359	278	258	295	308	273	349	313	382	342	301	293	3.751
Setúbal	774	614	611	748	682	681	740	744	867	783	674	699	8.617
Viana do Castelo	186	146	149	177	170	151	178	173	187	187	151	203	2.058
Vila Real	157	118	109	119	127	112	119	126	137	137	105	124	1.490
Viseu	286	223	215	227	240	217	287	240	298	246	544	566	2.989
Estrangeiro	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	1	3	10
Total	10.019	7.739	7.661	8.517	8.651	8.057	9.465	8.553	9.916	9.709	8.153	8.997	105.437

Fig. 5

Foram encontrados 47 casos de Hipotiroidismo Congénito e 49 de Doenças Hereditárias do Metabolismo, assim distribuídos por distritos e localidades:

Hipotiroidismo Congénito – 47

Setúbal	3
	Charneca da Caparica ...	1
	Montijo	1
	Seixal	1
Coimbra	3
	Mealhada	1
	Cantanhede	1
	Condeixa	1
Leiria	Telheiro	1
Portalegre	2
	Portalegre	1
	Elvas	1
Santarém	4
	Tomar	1
	Almeirim	1
	Chamusca	1
	Cartaxo	1
Madeira	2
	Machico	1
	Funchal	1
Évora	3
	Reguengos de Monsaraz ..	1
	Vila Nova de Baronia	1
	Estremoz	1
Guarda	Jarmelo	1

Lisboa	7
	Lisboa	1
	Algueirão	1
	Rio de Mouro	1
	Póvoa de Santa Iria	1
	S. Vicente de Fora	1
	Sintra	1
	Aqualva	1
Porto	6
	Santa Maria da Feira	1
	Ermesinde	1
	Leça da Palmeira	2
	Maia	1
	Paredes	1
Braga	5
	Famalicão	1
	Vilaverde	1
	Braga	1
	Barcelinhos	1
	Parada Gatim	1
Faro	3
	Vila Nova de Cacela	1
	Loulé	1
	Patação	1
Aveiro	5
	Anadia	1
	Oliveira do Bairro	2
	Albergaria a Velha	1
	S. Bernardo	1
Açores	Ponta Delgada	1
Vila Real	Vila Real	1

Doenças Hereditárias do Metabolismo - 49

	Fenilcetonúria – 11	
Lisboa	2
	Ajuda	1
	Lisboa	1
Porto	Grijó	2
Aveiro	Eixo	1
Açores	Ponta Delgada	2
Portalegre	Campo Maior	1
Setúbal	Amora	1
Viseu	Resende	1
Faro	Tavira	1
	Déf. MCAD – 13	
Setúbal	3
	Vale da Amoreira	1
	Setúbal	1
	Barreiro	1
Beja	4
	Moura	3
	Sobral da Adiça	1
Lisboa	4
	Sintra	1
	Rio de Mouro	1
	Ameixoeira	1
	Amadora	1

Leiria	Reboleira	1
Évora	Mourão	1
	Acidúria Glutárica tipo I – 7	
Lisboa	2
	Barcarena	1
	Odivelas	1
Faro	2
	Lagos	1
	Vila Real de St.º António	1
Beja	Amareleja	1
Porto	Feira Nova	1
Setúbal	Corrais	1
	Déf. 3 MCC – 5	
Porto	Vila do Conde	2
Lisboa	3
	Lisboa	1
	Prior Velho	1
	Cacém	1
	Déf. MAT – 2	
Braga	Nogueiró	1
Porto	Ermesinde	1
	Déf. CUD – 2	
Braga	Famalicão	1
Santarém	Abrantes	1

	Acidúria Isovalérica – 2	
Braga	Barcelos	1
Lisboa	Lisboa	1
	Déf. CPT II – 1	
Braga	Braga	1
	Déf. VLCAD – 1	
Lisboa	Póvoa de Santa Iria	1
	Citrulinemia – 1	
Lisboa	Malveira	1
	3 HMG – 1	
Bragança	Macedo de Cavaleiros	1
	Déf. LCHAD – 1	
Aveiro	Escariz	1
	Acidúria Metil Malónica – 1	
Setúbal	Amora	1
	Déf. SCHAD – 1	
Aveiro	Arouca	1

A deficiência em SCHAD (Short Hydroxy Acil-coA Desidrogenase) é uma doença da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos. A sua futura introdução no painel das doenças rastreáveis poderá ser justificada atendendo às seguintes condições:

– A identificação do caso acima referido revelou ser possível rastrear esta patologia nos primeiros dias de vida através do aumento do marcador C4OH (3-hidroxi-butirilcarnitina).

– A doença é grave e tem tratamento específico.

O estudo deste caso foi efectuado através da identificação do ácido 3-OH glutárico no perfil dos ácidos orgânicos urinários e das mutações causais no gene *HADH*.

De referir um caso de Hipotiroidismo Hipofisário num bebé internado no H. Santa Maria com insuficiência renal, tendo aí sido feito o diagnóstico. Após sermos contactados pela Dr.^a Graça Oliveira o estudo do sangue do rastreio confirmou o diagnóstico: TSH – 0,3 µU/ml e T4 - < 0,1 µg/dl.

Este bebé faleceu pouco tempo depois.

Foi detectado ao rastreio um caso de Galactosemia num bebé prematuro da Maternidade Júlio Diniz. Na habitual repetição da colheita por prematuridade uma semana depois, encontrou-se uma fenilalanina e uma tirosina aumentadas, o que alertou para possível comprometimento hepático por alteração do metabolismo da galactose.

Resultado – Galactose – 602,9 mg/dl (N - < 5). Confirmação molecular: mutação Q188R em homozigotia.

Num recém-nascido de Lisboa foi posta a hipótese diagnóstica de Acidúria metilmalónica ou propiónica, dado o valor elevado de propionilcarnitina (C3).

Verificou-se posteriormente que este bebé tinha feito uma exsanguíneo transfusão por autoimunização, com hemólise. Daí o valor elevado do C3.

Diagnosticou-se mais um caso de Doença Materna (déf. 3MCC), nos Açores.

De referir ainda um aparentemente novo caso de Doença Materna por Déf. MCC.

A mãe foi convocada e quando compareceu na consulta da Dr.^a Ana Gaspar foi reconhecida por já lá ter estado há dois anos aquando do nascimento da primeira filha. Só que desta vez pôs na ficha o nome do pai!

Os doentes rastreados estão a ser seguidos nos diversos Centros de Tratamento conforme se descreve no quadro seguinte:

Distribuição dos casos detectados

Doença	N.º Casos	Local de tratamento					
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores	Outros
Hipotiroidismo Congénito	46	13	14	10	2	1	6
Doenças Hereditárias do Metabolismo	49	13	31	3	–	2	–
TOTAL	95	26	45	13	2	3	6
Galectosemia	1	1					

Fig. 6

Um dos casos de Hipotiroidismo Congénito, grande prematuro, faleceu na primeira semana de vida, pelo que só há 46 em tratamento.

Os 6 casos em tratamento noutros locais estão a ser seguidos, por opção dos pais, nos hospitais de Famalicão, Faro (2), Évora, Elvas e Santarém.

Em relação ao Hipotiroidismo Congénito e Hiperfenilalaninemia foram encontrados os seguintes casos transitórios:

Casos transitórios

Doença	Nº de casos
Hipotiroidismo	55
Hiperfenilalaninemia	5
Total	60

Fig. 7

Os casos transitórios de Hipotiroidismo (valores de TSH $>20\mu\text{U/ml}$ que posteriormente normalizaram) estão referidos no quadro seguinte:

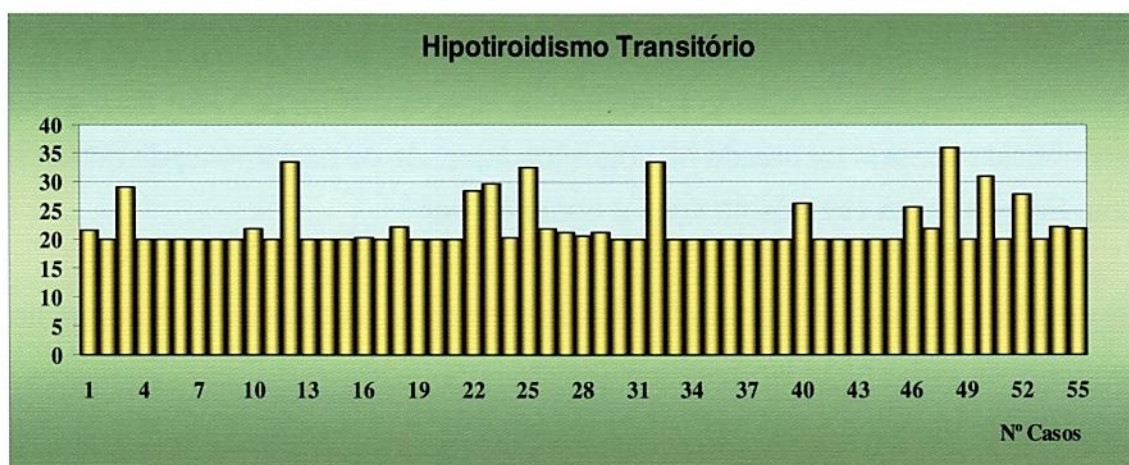


Fig. 8

Merecem particular atenção os 5 casos com valores de TSH $>30\mu\text{U/ml}$ que normalizaram os valores de TSH e T4 2 a 4 semanas depois, sem qualquer tratamento.

Os casos de Hiperfenilalaninemia transitória (Fenilalanina $>2,5\text{mg/dl}$ com normalização posterior) estão referidos no quadro seguinte.

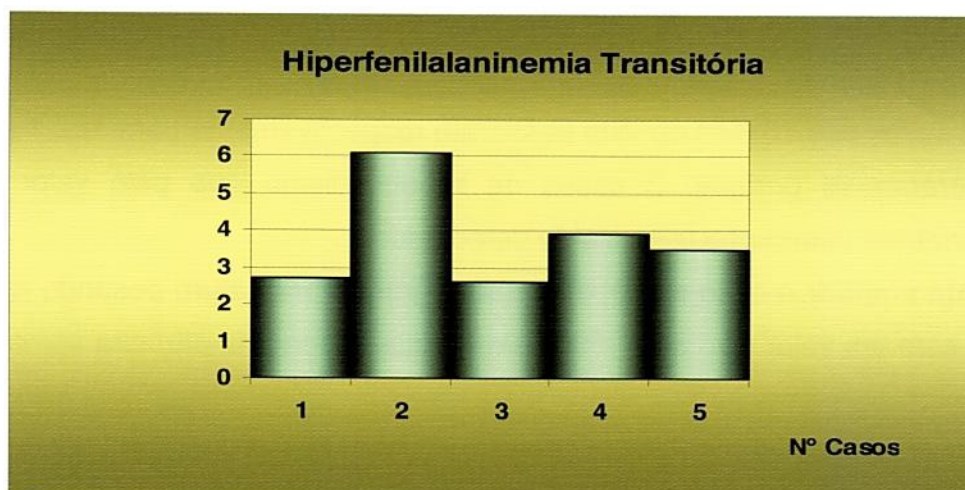


Fig. 9

– O caso nº 2 apresentava ao rastreio uma fenilalanina de 6,1mg/dl. Tratava-se porém de um grande prematuro com alimentação parentérica, e 3 semanas após o rastreio este valor baixou espontaneamente para 0,7mg/dl.

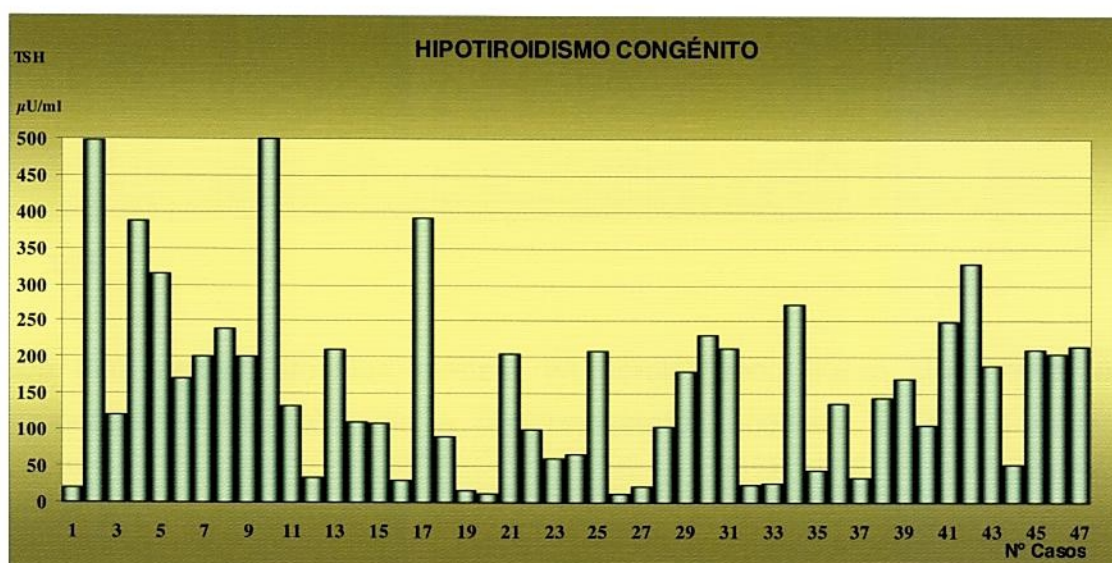


Fig. 10

Há 3 casos com valores de TSH ao rastreio $<20\mu\text{U/ml}$ que foram diagnosticados pela utilização dos novos valores de chamada estabelecidos desde há dois anos. Foi feito o doseamento da T4, e como os valores estavam baixos procedeu-se a uma segunda colheita que confirmou o diagnóstico.

Caso 19 – Rastreio – TSH $15,4\mu\text{U/ml}$; T4 – $3,4\mu\text{g/dl}$

Estes valores aos 20 dias de vida passaram respectivamente para 69,2 e 2,2

Caso 20 – Rastreio – TSH $12,4\mu\text{U/ml}$; T4 – $5,9\mu\text{g/dl}$

Estes valores aos 15 dias de vida passaram respectivamente para 30,5 e 2,0
Caso 26 – Rastreio – TSH 12,2 μ U/ml; T4 – 2,7 μ g/dl

Estes valores aos 15 dias de vida passaram respectivamente para 102,1 e 1,4
Recuperaram-se portanto 3 casos de Hipotireoidismo que pelo valor limite anteriormente usado não teriam sido detectados.

Há ainda a referir o caso nº 10, de Lisboa, grande prematuro pesando apenas 542 g, com um valor de TSH > 500 μ U/ml e que faleceu na primeira semana de vida.

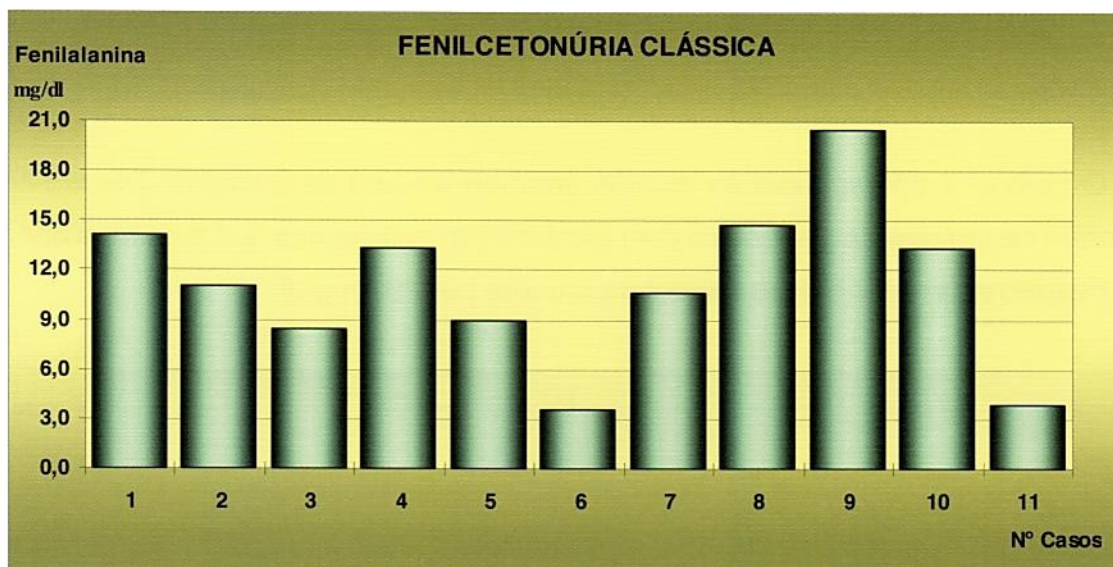


Fig. 11

De referir dois casos com valores ao rastreio bastante baixos mas que posteriormente se verificou corresponderem a situações de Fenilcetonúria moderada.

O caso nº 6 é dum bebé de Portalegre com uma Fenilalanina de 3,6mg/dl só atingindo valores diagnósticos aos 5 meses de vida – 8,6mg/dl

O caso nº 11, de Lisboa, apresentava ao rastreio 3,9mg/dl de Fenilalanina só tendo atingido o valor de 6,6mg/dl ao ano de idade.

Número total de análises efectuadas								
Meses	Repetições por							Total de Testes Efectuados
	Não Eluição	Sangue Insuficiente	Ficha em más condições	Valor alterado DHM	Valor alterado HC	Sem alimentação/ Idade<3 dias	Prematuridade	
Janeiro	0	27	8	27	6	1	30	20.361
Fevereiro	0	7	4	8	3	2	30	15.732
Março	0	15	4	14	2	2	30	15.563
Abril	2	11	3	30	10	0	33	17.323
Maió	3	4	8	11	8	0	12	17.549
Junho	0	8	1	23	7	0	6	16.327
Julho	2	3	4	25	4	0	30	19.214
Agosto	2	11	2	13	4	1	21	17.329
Setembro	5	15	1	34	8	1	17	20.098
Outubro	0	11	5	31	3	0	26	19.690
Novembro	1	23	2	26	10	4	20	16.557
Dezembro	0	20	1	18	5	5	29	18.254
Totais	15	155	43	260	70	16	284	213.997

Fig. 12

A última coluna inclui os testes do rastreio e as análises de controlo de doentes.

As causas mais frequentes de repetição numa análise de rastreio estão representadas no gráfico seguinte.

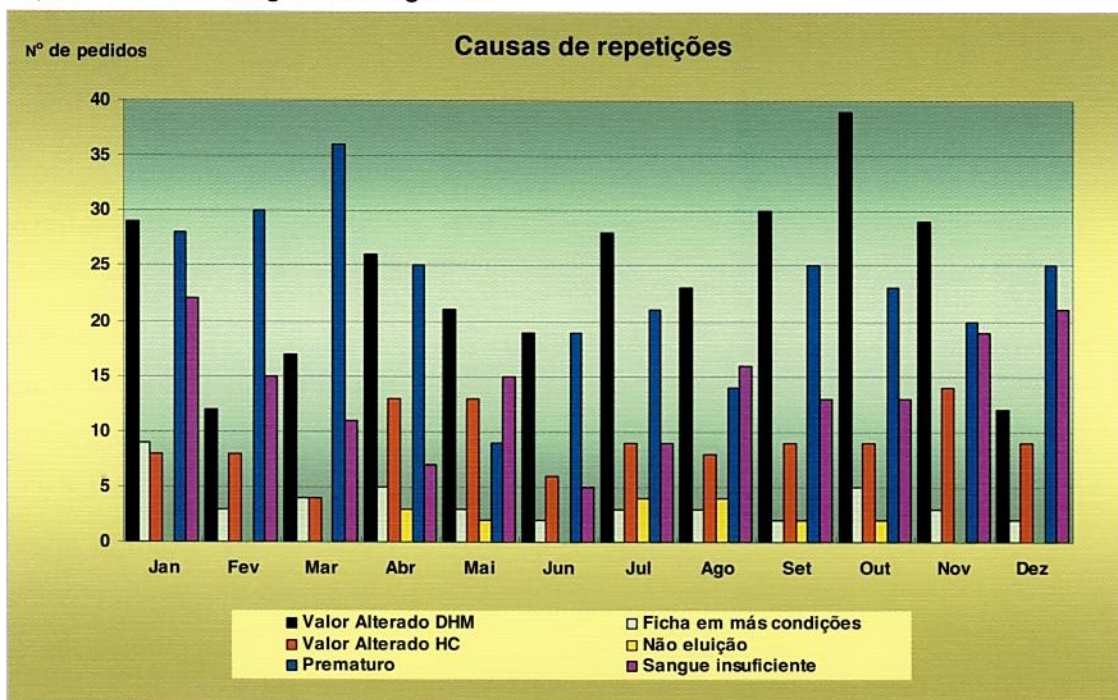


Fig. 13

Verifica-se pela observação deste gráfico que é muito mais frequente repetir uma análise por causas médicas do que por causas técnicas – 75 versus 25%, o que exprime bem o objectivo do rastreio em minimizar tanto quanto possível as situações de falsos positivos ou negativos.

Estatística de Repetições

Distrito	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Aveiro	40	34	85,0
Beja	15	13	86,7
Braga	71	68	95,8
Bragança	5	5	100,0
Castelo Branco	12	10	83,3
Coimbra	46	44	95,7
Évora	22	22	100,0
Faro	52	43	82,7
Guarda	9	9	100,0
Leiria	23	21	91,3
Lisboa	246	220	89,4
Portalegre	6	4	66,7
Porto	202	190	94,1
R. A. Madeira	26	28	107,7
R. A. Açores	23	19	82,6
Santarém	20	20	100,0
Setúbal	62	57	91,9
Viana do Castelo	12	11	91,7
Vila Real	6	4	66,7
Viseu	17	17	100,0
Estrangeiro	1	1	100,0
Total	916	840	91,7
Motivo	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Amostra insuficiente	166	155	93,4
Valor Alterado DHM	285	263	92,3
Valor Alterado HC	110	71	64,5
Sem alimentação / Idade < 3 dias	17	11	64,7
Não Eluição	17	16	94,1
Ficha em más condições	44	43	97,7
Prematuridade	277	281	101,4

Fig. 14

É importante verificar que mais de 90% dos pedidos de repetição foram satisfeitos, com particular realce para os casos de prematuridade, que excedeu mesmo os 100%. No total, ficaram sem resposta somente 76 pedidos (8,3%) sendo a maioria situações de morte neonatal.

Prevalência das doenças rastreadas em 2008

Recém Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
105.437	H.C.	47	1 / 2.243
105.437	PKU	11	1 / 9.585
105.437	Outras DHM	38	1 / 2.775

Fig. 15

CONCLUSÕES

6 – Conclusões

Os números globais do rastreio desde o seu início até ao fim de 2008 são os seguintes:

Recém Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
2.871.105	H.C.	927	1 / 3.097
2.903.350	PKU	268	1 / 10.833
349.184	Outras DHM	98	1 / 3.563

Fig. 16

A prevalência das diferentes Doenças Hereditárias do Metabolismo desde o início do rastreio até ao fim do ano de 2008 é a seguinte:

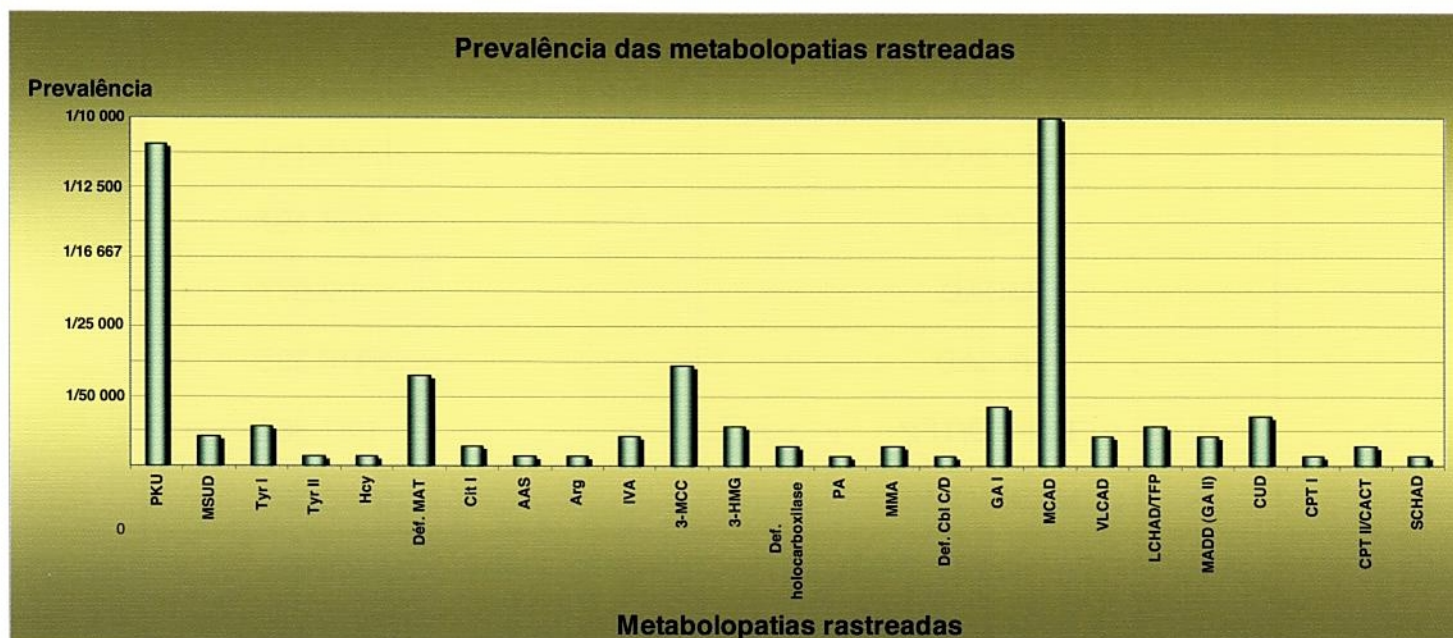


Fig. 17

Patologia	Prevalência
PKU	1/10.833
MSUD	1/116.395
Tyr I	1/87.267
Tyr II	1/349.184
Hcy	1/349.184
Déf.MAT	1/38.798
Cit I	1/174.592
AAS	1/349.184
Arg	1/349.184
IVA	1/116.395
3-MCC	1/34.918
3-HMG	1/87.296
Def. holocarboxilase sintetase	1/174.592
PA	1/349.184
MMA	1/174.592
Def. Cbl C/D	1/349.184
GA I	1/58.197
MCAD	1/9.977
VLCAD	1/116.395
LCHAD/TFP	1/87.364
MADD (GAII)	1/116.395
CUD	1/69.836
CPT I	1/349.184
CPT II / CAT	1/174.592
SCHAD	1/349.184
Global	1/2.501

Fig. 18

Com o número de recém-nascidos estudados desde o início do rastreio alargado a rondar os 350.000, já é possível atribuir mais fiabilidade a estes números. Assim confirma-se que a MCAD e a Fenilcetonúria são as duas Doenças Hereditárias do Metabolismo mais prevalentes em Portugal, tendo sido este ano diagnosticados mais dois casos da primeira do que da segunda.

A MCAD tem mesmo actualmente uma prevalência maior do que a Fenilcetonúria – 1/9.977 versus 1/10.833.

A 3-MCC e o Déf. MAT seguem-nas em prevalência, com valores superiores a 1/40.000.

A prevalência global de todas as doenças rastreadas no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, incluindo o Hipotiroidismo Congénito, é actualmente de 1/1.384.

Estudamos este ano mais 3.349 recém-nascidos do que no ano passado, o que é sempre uma boa notícia. Resta agora saber se se trata duma subida pontual ou se corresponde a uma inversão sustentada da baixa de natalidade a que temos assistido duma forma mais ou menos constante, desde o início do rastreio.

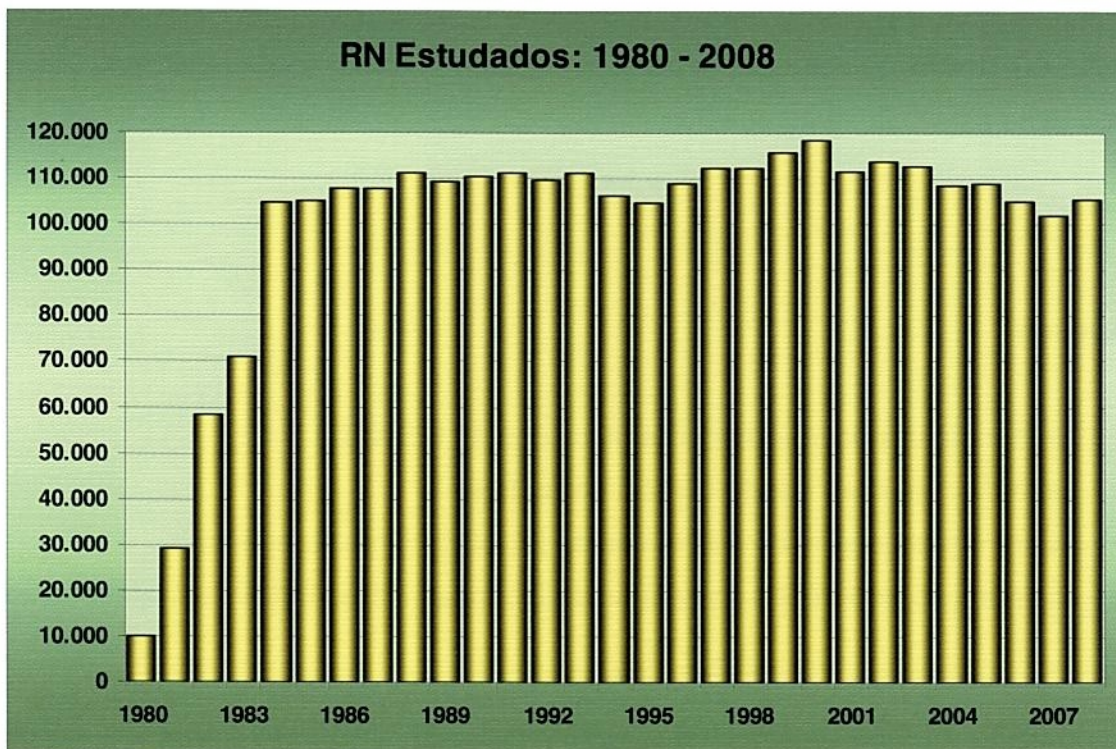


Fig. 19

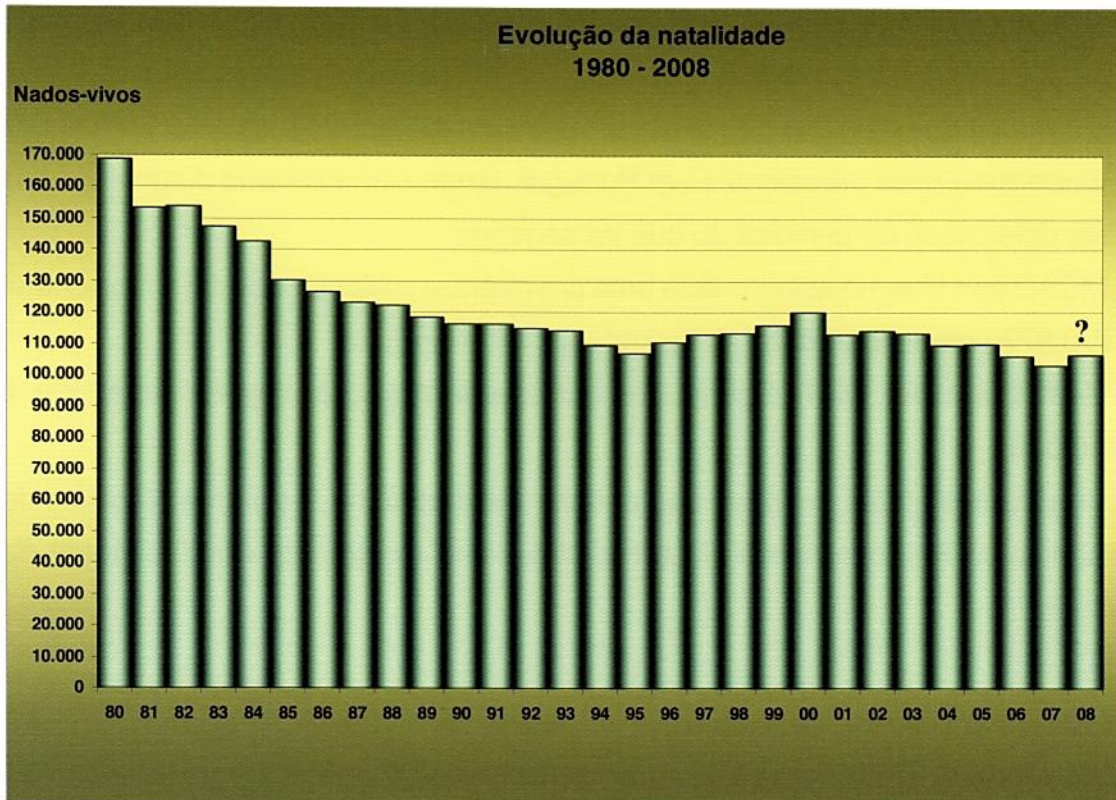


Fig. 19

A mantermos em 2008, como é previsível, uma taxa de cobertura superior a 99%, é possível calcular que a taxa de natalidade tenha subido cerca de 3%, o que consideramos muito positivo.

Anexos

- 1 – Nomenclatura dos marcadores utilizados no MS/MS
- 2 – Taxa de cobertura desde o início do rastreio
- 3 – Distribuição geográfica dos casos de Hipotiroidismo Congénito
- 4 – Distribuição geográfica dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo

NOTA FINAL

7 – Nota Final

Quando no relatório do ano passado escrevi aqui os meus comentários, manifestei a nossa preocupação pela forma como estava a decorrer o processo de integração do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce no INSA, mas mostrei-me também confiante e optimista quanto às perspectiva futuras.

Todo o processo de integração foi difícil e complexo, mas com seriedade e interesse real dos dois lados em chegar a uma solução que não compromettesse a estabilidade e bom funcionamento do rastreio, foi possível chegar a um acordo que a todos satisfizes.

A criação da Unidade de Rastreio Neonatal, incluindo o Laboratório e o respectivo secretariado, cujo director será sempre um elemento da Comissão Executiva, é o aspecto mais visível deste acordo.

Pensamos terem assim ficado criadas todas as condições para o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce continuar a funcionar pelo menos tão bem como até aqui, com a autonomia possível e a estabilidade desejada. O facto de termos conseguido levar a bom termo todo este processo foi indiscutivelmente uma vitória do bom senso. Mas não se pode esquecer que este desfecho só foi possível porque, após 30 anos de actividade, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce tem continuado a apresentar um elevado padrão de qualidade e desenvolvimento que lhe confere um prestígio nacional e internacional por todos reconhecido e respeitado.

Ficam por resolver os problemas burocráticos e financeiros, o que esperamos venha a acontecer durante o ano de 2009.

Tudo faremos para que tal aconteça.

Rui Vaz Osório



Coordenador da Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce

**PUBLICAÇÕES
CIENTÍFICAS DA EQUIPA**

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA

- *Magalhães J. e Osório R.*
“O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce”
Jorn. Med. 1984, 2080, 322-325

- *Magalhães J, Osório R, Alves J e Soares P.*
“Le Dépistage de la Phenylcétonurie et de Hypothyroidie Congénitale au Portugal”
La Dépeche 1986, N/S, 40-47

- *Osório R. e Alves J.*
“Rastreio e Tratamento da Fenilcetonúria em Portugal”
Rev. Port. Pediat. 1987, 18, 33-44

- *Osório R. e Soares P.*
“Rastreio e Tratamento do Hipotiroidismo Congénito em Portugal”
Arq. Med. 1987, 3, 243-248

- *Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Guilherme A, Lapa L, Almeida I, Silveira C, Levy M.*
“Fenilcetonúria – Desenvolvimento Físico e Mental de Crianças Fenilcetonúricas Tratadas Precocemente”
Acta Méd. Port. 1989, 1,1-5

- *Osório R e Vilarinho L.*
“Dépistage Expérimentale de l’Hyperplasie Congénitale des Surrénales”
La Dépeche 1989, 14, 15-20

- *Osório R e Vilarinho L.*
“Assessment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal based on an Antibody Coated Tube (RIA) for 17- OH - Progesterone”
Clin. Chem. 1989, 35, 2338-9

- *Osório R.*
“Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Organização Actual e Pers-pectivas Futuras”
Rev. Sec. Nac. Reabil. 1989, 6, 14-15

- *Carla C, Soares P e Osório R.*
“Estudo do Desenvolvimento Psicomotor e Cognitivo de Crianças com Hipotireoidismo Congénito Tratado Precocemente”
 Arq. Med. 1990, 3, 255-258

- *Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, 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, Munnich A.*
“A 3-Base Pair In-Frame Deletion of the Phenylalanine Hydroxylase Gene. Results in a Kinetic Variant of Phenylketonuria”
 J. Biol. Chem. 1991, 15, 9351-54

- *Osório R, Vilarinho L, Soares P.*
“Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprarenais”
 Acta Med. Port. 1992, 5, 131-134

- *Caillaud C, Vilarinho L, Rey F, Berthelon M, Santos R, Lyonnet L, Briard M, Osório R, Rey J, Munnich A.*
“Linkage Disequilibrium Between Phenylketonuria and RFLP Haplotype at the Phenylalanine Hydroxylase Locus in Portugal”
 Hum. Genet. 1992, 89, 68-72

- *Osório R.*
“Fibrose Quística do Pâncreas – Projecto de Rastreio em Portugal”
 Bol. H. St.º António, 1992, 4 (2), 43-45

- *Almeida M, Marques J, Carmona C.*
“Crescimento e Desenvolvimento em Crianças Fenilcetonúricas”
 Arq. Med. 1992, 6 (Sup1), 75

- *Marques J, Almeida M, Carmona C.*
“PKU in Portugal: Evaluation of Therapeutic Results“
 Intern. Paed. 1993, 8 (1), 138-139

- *Osório R, Vilarinho L, Carmona C, Almeida M.*
“Phenylketonuria in Portugal: Multidisciplinary Approach”
 Devel. Brain Disf. 1993, 6, 78-82

- *Osório R, Vilarinho L.*
“Neonatal Screening for PKU and CH in Portugal: 1.000.000 Newborns studied”
 Bull. ESPKU, 1993, (6th ed.), 6-7

- *Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Fernando C, Almeida I, Silveira C.*
**“Tratamento de Crianças Fenilcetonúricas, 27 anos de Experiência do Serviço de
 Pediatria do Hospital de Santa Maria”**
 Rev. Port. Pediat. 1993, 24, 55-59

- *Osório R.*
“Neonatal Screening and Early Nursery Discharge”
 Screening, 1994, 3, 169-170

- *Vilarinho L, Marques J, Osório R.*
“Fenilcetonúria em Portugal”
 Arq. Med. 1994, 86, 401-404

- *Leandro P, Rivera I, Ribeiro V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*
**“Analysis of Phenylketonuria in South and Central Portugal – Prevalence of V388M
 Mutation”**
 Human Mutation 1995, 6, 192-194

- *Martins E, Lima M R, Cardoso M L, Almeida M, Carmona C, Vilarinho L.*
“Stickler Syndrome in a PKU Patient”
 J. Inher. Metab. Dis., 1996, 19, pg. 92

- *J Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*
“Relative frequency of IVS 10nt546 mutation in a Portuguese phenylketonuric population”
 Hum. Mutation, 1997, 9, 272-273

- *Cabral A, Gomes L B, Rivera I, Tasso T, Eusébio F.*
“Adolescentes e adultos fenilcetonúricos: alterações da substância branca cerebral, níveis de fenilalanina e análise mutacional”
 Acta Pediatr. Port., 1997;28(6): 521-528

- *Rivera I, Leandro P, Konecki V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*
“Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal”
 J. Med. Genet., 1998, 30, 301-304

- *Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E.*
“Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – 20 anos de Rastreio Neonatal”
 Arq. Med. 1999, 13 (3), 163-168

- *Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner M, Tavares de Almeida J, Konecki D e Lichter- Konecki U.*
“The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylalaninemic patients”
 Mol. Gen. Metab. 2000, 69, 195-203

- *Aguinaldo C*
“Fenilcetonúria: a importância de uma dieta”
 Capítulo do livro “Crianças”
 Editora ACSM, 2001, 237-257

- *Vaz Osório R*
“Vinte anos de Diagnóstico Precoce”
 Cadernos D.G.S., 2002, 1, 3-5

- *Manuela Almeida*
“Tratamento Dietético da Fenilcetonúria”
 Nutricias, 2003, 3, 30-31

- *Aguinaldo Cabral, Teresa Tasso, Filomena Eusébio, Ana Gaspar*
“Novo Tratamento da Fenilcetonúria em Adolescentes e Adultos”
 Acta Pediat. Port. 2003, 4/34, 271-276

- *M Pinheiro, J Oliveira, M Santos, H Rocha, M L Cardoso, L Vilarinho*
“Neoscreen: a software application for MS/MS newborn screening analysis”
 Biological and Medical Data Analysis 2004: 450-57

- *L Vilarinho, H Rocha, A Marcão, C Sousa, H Fonseca, M Bogas, R Vaz Osório*
“Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado”
 Acta Ped. Port. 2006;37(5);186-191

- *L.Vilarinho, A.Queirós, P.Leandro, I.Tavares de Almeida, I.Rivera*
“Fenilcetonúria Revisitada”
 Arq. Med. 2006;20(5-6):161-72 (*)
 (*) – Apesar da data de 2006, esta revista só saiu em 2007

- *P.Garcia, E.Martins, L.Diogo, H.Rocha, A.Marcão, E,Gaspar, M.Almeida, C. Vaz, I.Souares, C.Barbot, L.Vilarinho*
“Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I”
 Eur. J. Pediatr. 2007:Jul 28

- *J.Rocha, L.Vilarinho, A.Cabral, R.Vaz Osório, M. Almeida*
“Consenso para o tratamento nutricional de Fenilcetonúria”
 Acta. Pediatr. Port. 2007;38(1):44-54

- *J.Rocha, E.Martins, A.Cabral, M.Almeida*
“Consenso para o tratamento nutricional da leucinose”
 Acta. Pediatr. Port. 2007;38(3):120-8

- *J.Rocha, A.Cabral, M.Almeida*
“Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I”
 Acta. Pediatr. Port. 2007;38(5):215-22

- No nº 2 da revista **“Tribólicas”** editada pela APOFEN, foi apresentado um resumo do artigo **“Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado”**, publicado em 2006 na Acta Pediátrica Portuguesa

- No nº 3 da mesma revista foi publicado o trabalho “*Consenso para o tratamento nutricional da fenilcetonúria – O início de um novo ciclo?*”, da Dr.^a Manuela Almeida

- *Rocha J*
“How to measure subclinical protein deficiency in phenylketonuric patients?”
 ESPKU News 2008, 21(1);6-7

- *Garcia P, Martins E, Diogo L, Rocha H, Marcão A, Gaspar E, Almeida M, Vaz C, Soares I, Barbot C, Vilarinho L*
“Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I”
 Eur. J. Pediatr. 2008, 167:569-73

- *Nogueira C, Aiello C, Cerone R, Martins E, Caruso U, Moroni I, Rizzo C, Diogo L, Leão E, Kok F, Deodato F, Schiaffino MC, Boenzi S, Danhaive O, Barbot C, Sequeira S, Locatteli M, Santorelli FM, Uziel G, Vilarinho L, Dionisi-Vici C*
“Spectrum of MMACHC mutations on italian and portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cb1C type”
 Mol. Genet. Metab. 2008, 93:475-80

- *Quental S, Macedo-Ribeiro S, Matos R, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio S, Gaspar A, Sequeira S, Furtado F, Lança I, Amorim A, Prata MJ*
“Molecular and structural analyses of maple syrup urine disease and identification of a founder mutation in a portuguese-gypsi community”
 Mol. Genet. Metab. 2008, 94:148-56

- *Alfaro M, Simão C, Campos T, Madeira M e Almeida M*
“Hipotiroidismo e insuficiência renal terminal no período neonatal”
 Acta Med. Port. 2008, 21:379-82

- *Rocha J, Diogo L, Cabral A, Almeida M*
“Consenso para o tratamento nutricional das Acidúrias Isovalérica, Propiónica e Metilmalónica”
 Acta Ped, Port. 2008, 39(1):30-40

– Almeida M

“O tratamento das doenças metabólicas requer um trabalho multidisciplinar”

Nutri News 2008, 7:1

– Martins E, Barbot C, Cardoso ML, Silva E, Vilarinho L

“Avaliação da efectividade do tratamento das doenças metabólicas tipo intoxicação diagnosticadas no período sintomático”

Acta Pediatr. Port. 2008, 3916: 233-9



ANEXOS

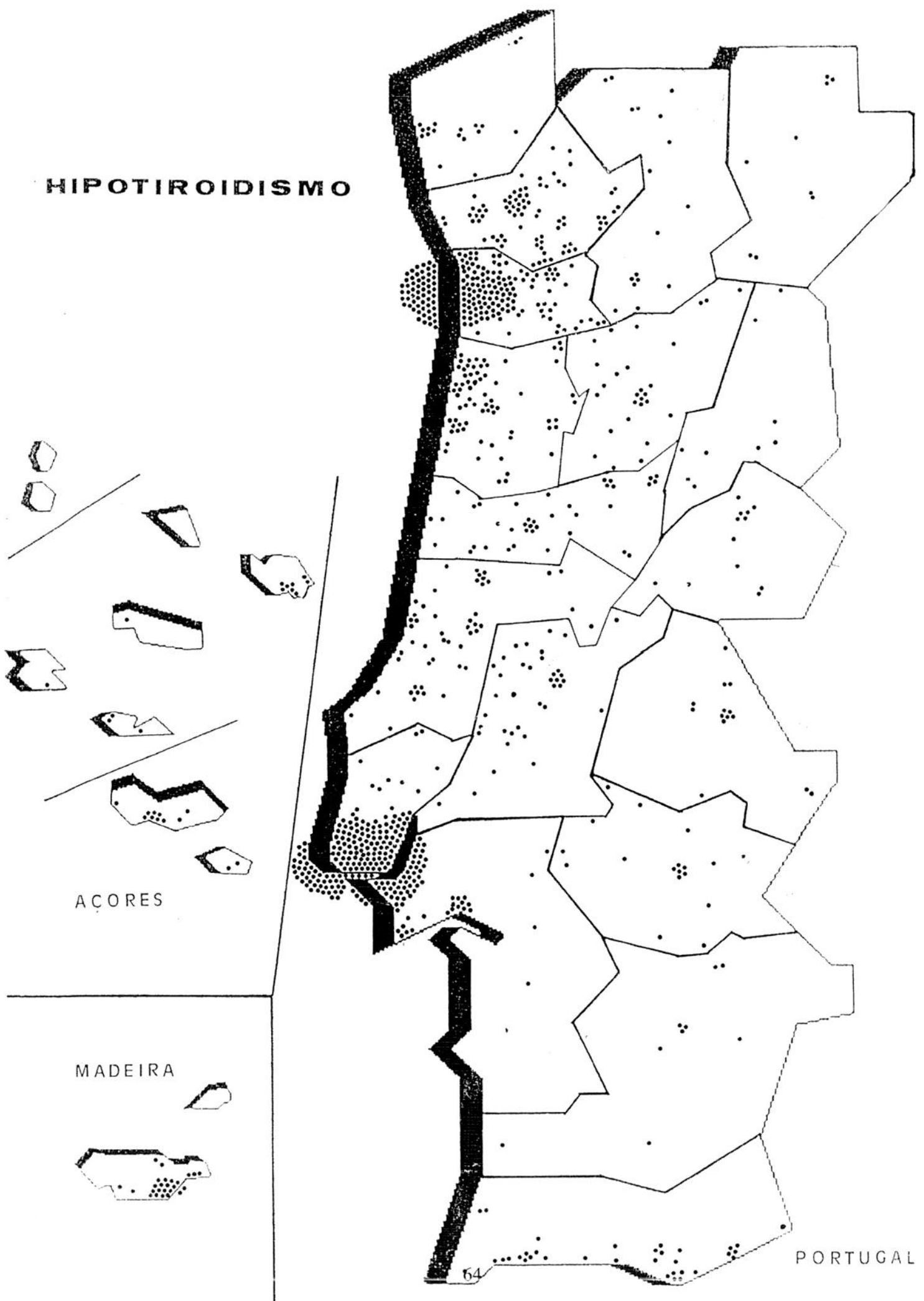
Nomenclatura dos marcadores utilizados

Tamanho da cadeia	Ácido monocarboxílico	Ácido dicarboxílico
C0	-----	-----
C2	ác. acético	ác. oxálico
C3	ác. propiónico	ác. malónico
C4	ác. butírico ác. isobutírico	ác. succínico
C5	ác. valérico	ác. glutárico
C6	ác. hexanoico	ác. adípico
C7	ác. heptanoico	ác. pimélico
C8	ác. octanoico	ác. sebacico
C9	ác. nonanoico	ác. azelaico
C10	ác. decanoico	ác. sebácico

Taxa de Cobertura desde o início do rastreo

Ano	Cobertura %
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	95,4
1992	95,5
1993	97,3
1994	97,0
1995	97,9
1996	98,9
1997	99,1
1998	98,9
1999	99,7
2000	98,8
2001	98,8
2002	99,6
2003	100,2
2004	99,3
2005	99,3
2006	99,6
2007	99,6

HIPOTIROIDISMO

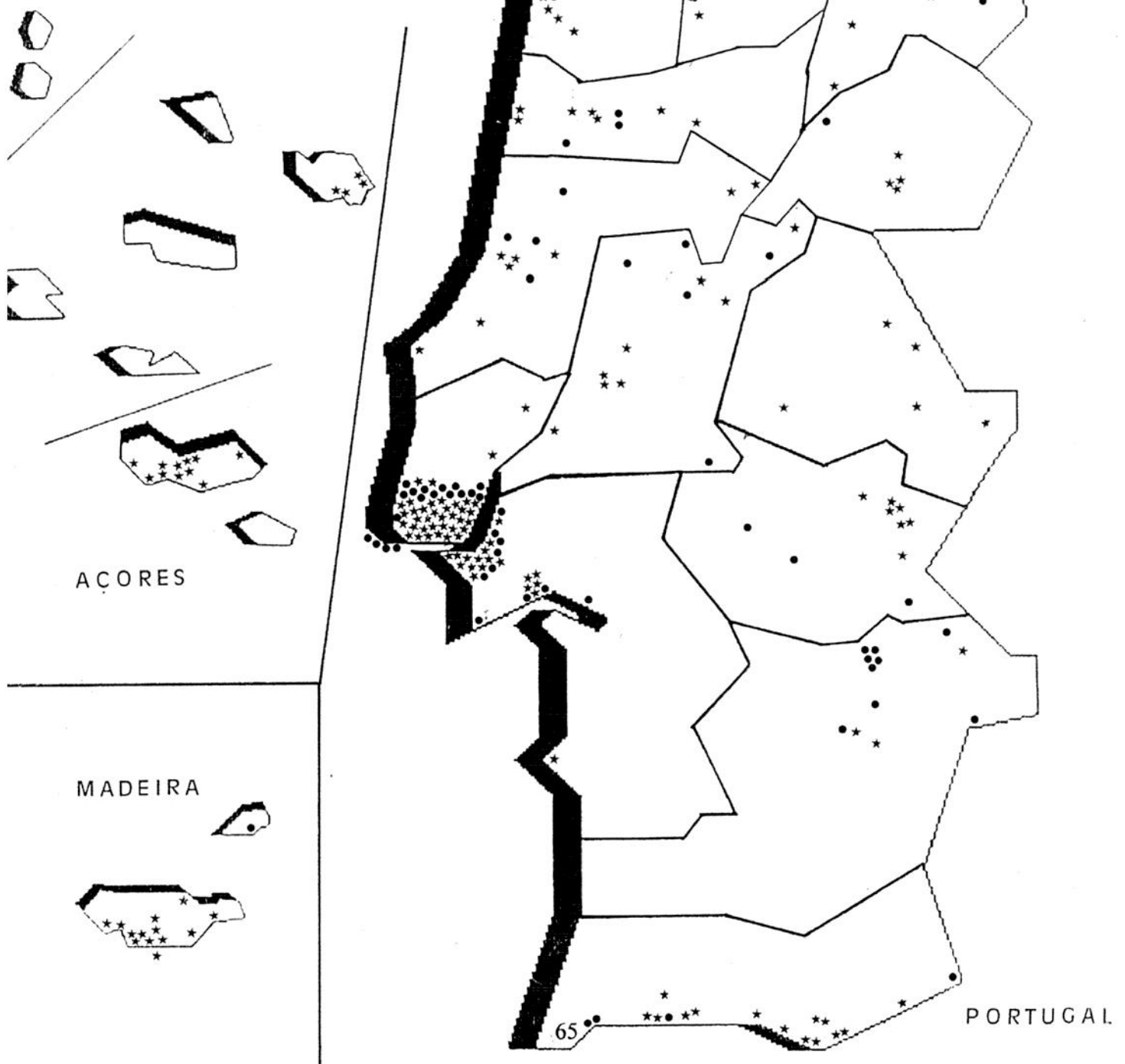


PORTUGAL

FENILCETONÚRIA *

E OUTRAS

DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO



Instituto Nacional de Saúde *Doutor Ricardo Jorge, I.P.*
Centro de Genética Médica *Doutor Jacinto de Magalhães*

Porto, Junho de 2009

Propriedade: INSA
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal

Centro de Genética Médica
Praça Pedro Nunes, 88, 4099-028 Porto



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

