

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



Centro de Diagnóstico Pré-Natal



RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 2000

PROGRAMA NACIONAL

DE

DIAGNÓSTICO PRECOCE

ÍNDICE

PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE

	Pag
Introdução	5
1 - Desenvolvimento do Programa	7
2 - Comissão Nacional	15
3 - Assistência aos Doentes.....	19
4 - Resultados	25
5 - Conclusões	43
Publicações Científicas da Equipa.....	47
Anexos	53

CENTRO DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

1 - Introdução	69
2 - Actividade Assistencial.....	73
3 - Divulgação e Ensino	83
4 - Conclusões	89
Publicações Científicas da Equipa.....	95

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

No ano de 1950, o Dr. Horst Bickel, na Alemanha, foi procurado por um casal com uma filha de 1 ano, atrasada mental, e que não se sentava nem andava.

A Fenilcetonúria era uma doença ainda mal conhecida, mas já se sabia que era uma perturbação metabólica envolvendo um aminoácido, a fenilalanina, que originava o aparecimento de ácido fenilpirúvico na urina e causava atraso mental profundo nas crianças afectadas.

Sabia-se também que era uma doença genética, hereditária e para a qual não havia tratamento.

Foi isto que o Dr. Bickel disse a estes pais, mas essa falta de perspectivas deixou-os inconformados.

Seria mesmo impossível tentar encontrar qualquer solução para o problema da sua filha? Bickel aceitou o desafio e decidiu pôr em prática um raciocínio simples: se a fenilalanina não pode ser metabolizada, talvez a solução fosse retirá-la o mais possível da alimentação. A criança começou então a ser alimentada com uma dieta sem proteínas, à base de frutas, vegetais, açúcar e gorduras, e os resultados foram espectaculares. O odor particular desapareceu, a criança começou a sentar-se, a andar e a revelar mesmo alguma recuperação no seu atraso mental.

Bickel era porém muito rigoroso no seu trabalho, e não queria tirar conclusões precipitadas duma só experiência. O que estava a passar-se podia ser uma evolução benigna da doença, e não uma consequência do tratamento.

De acordo com os pais decidiu então suspender o tratamento e voltar a uma alimentação normal. Os resultados foram imediatos. A criança deixou de andar, de se sentar, e toda a sintomatologia voltou a aparecer.

Com o reinício da dieta a recuperação desta criança continuou.

A prova parecia estar feita, mas a solução para o problema da Fenilcetonúria estava contudo muito longe de ser encontrada.

Não era possível manter durante muito tempo esta alimentação, pois as proteínas são essenciais para o desenvolvimento de qualquer criança.

Além disso, esta dieta nunca poderia ser aplicada a um recém-nascido.

Bickel decidiu então procurar extrair a fenilalanina às proteínas, preparando hidrolisados proteicos sem aquele aminoácido, o que possibilitaria o estabelecimento de uma dieta pobre em fenilalanina sem que as crianças sofressem atrasos de desenvolvimento por falta de proteínas.

De 1950 a 1954 desenvolveu todo este trabalho e iniciou o tratamento de uma série de jovens fenilcetonúricos com uma dieta de hidrolisados de proteínas a que tinha sido retirada a fenilalanina.

Observou então que o tratamento era efectivo, provocando não só redução da fenilalanina sanguínea e desaparecimento de ácido fenilpirúvico da urina, mas também melhorias substanciais no desenvolvimento mental e no comportamento.

O artigo que então publicou numa revista de pediatria foi o primeiro em que se demonstrou que um transtorno hereditário do metabolismo dos aminoácidos podia ser corrigido por um tratamento dietético apropriado.

Mais tarde, este princípio foi utilizado como protótipo para o tratamento de uma série de erros inatos do metabolismo.

O Dr. Horst Bickel faleceu no passado dia 1 de Dezembro de 2000, e a sua figura ficará para sempre ligada à Fenilcetonúria e às outras doenças hereditárias do metabolismo, pela forma inovadora e revolucionária como encarou e resolveu o problema do tratamento destas doenças.

A "SHS Internacional" criou em sua homenagem o "*Horst-Bickel Award*", cuja filosofia é estimular a investigação no sentido do desenvolvimento do tratamento das doenças metabólicas.

A intenção é promover e premiar trabalhos europeus no âmbito das doenças hereditárias do metabolismo, que possam aumentar o conhecimento sobre estas doenças e melhorar a qualidade de vida das crianças que delas padecem.

Aqui deixamos com muita emoção, a nossa singela homenagem a este grande nome da medicina contemporânea.

**DESENVOLVIMENTO
DO
PROGRAMA**

1 – DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA

- De 28 a 30 de Abril comemorou-se em Panxón (Galiza) o X aniversário da Associação Galega da Fenilcetonúria, tendo o seu presidente convidado a equipa do Instituto de Genética a participar nessas comemorações. Estiveram presentes os Drs. Vaz Osório, Laura Vilarinho e Manuela Almeida, além de alguns pais e fenilcetonúricos portugueses.

- Em Agosto, e como habitualmente, realizou-se na Galiza mais um acampamento para fenilcetonúricos, tendo participado nesse agradável convívio algumas crianças e jovens portugueses.

- De 6 a 8 de Outubro, por iniciativa da APOFEN, realizou-se em S. Pedro do Sul o “I Encontro Nacional de Fenilcetonúria”, que reuniu num agradável convívio, os fenilcetonúricos portugueses e as equipas técnicas que coordenam o rastreio e tratamento destes doentes.
É extraordinariamente gratificante constatar a alegria com que estas crianças convivem entre si e com todas as outras, como se entusiasma com a prática de desportos, e especialmente como conseguem aceitar sem grandes problemas o facto de serem diferentes.
Foi nosso convidado especial o presidente da Associação da Galiza, Manuel Varela.

- Em Novembro concluiu-se o filme sobre a Fenilcetonúria no qual começámos a trabalhar há cerca de um ano. O objectivo deste filme é demonstrar aos pais e aos jovens fenilcetonúricos a importância dum bom cumprimento da dieta, e as consequências catastróficas do seu abandono.
A primeira apresentação aos pais foi feita na Assembleia Geral da APOFEN realizada no IGM, em 2 de Dezembro.
Pela emoção demonstrada por todos os pais, parece-nos que o objectivo proposto foi plenamente atingido.

- Este filme foi oferecido ao Presidente da Federação Espanhola da Fenilcetonúria, Presidente da Associação da Galiza, Prof. Farriaux, de Lille, Presidente da Associação Europeia de Fenilcetonúria e Presidentes das Associações Brasileiras do Rio de Janeiro, S. Paulo e Porto Alegre.

- Dando continuidade ao programa científico e de divulgação que vimos cumprindo anualmente, foram efectuadas as seguintes comunicações:

- Na Escola Secundária D. Sancho I
Famalicão, 2 de Março
“A Genética médica e as suas implicações”
R. Vaz Osório

- No “X Aniversário da Associação Galega de Fenilcetonúria”
Panxón, Galiza, 29 de Abril
“Fenilcetonúria – Progresos terapeuticos y incidência en Portugal”
R. Vaz Osório

- Na Escola Secundária Rodrigues de Freitas
Porto, 12 de Maio
“Diagnóstico Precoce, Fenilcetonúria e seu tratamento”
R. Vaz Osório

- Na Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação
Universidade do Porto, 31 de Maio
“O interesse do tratamento atempado da Fenilcetonúria”
Manuela Almeida

- No “I Encontro Nacional de Fenilcetonúria”
S. Pedro do Sul, 6 a 8 de Outubro
“Metabolismo da Fenilalanina”
Laura Vilarinho

- “Tratamento Dietético da Fenilcetonúria”**
Manuela Almeida

- “Fenilcetonúria Materna – Que cuidados?”**
Aguinaldo Cabral

**“Crianças Fenilcetonúricas em idade escolar –
– Factores de sucesso e insucesso”**

Carla Carmona

“Evolução no tratamento da Fenilcetonúria e Perspectivas futuras”

R. Vaz Osório

- Na Escola Secundária de S^{to} Tirso

S^{to} Tirso, 24 de Novembro

“A prática da genética – problemas Éticos, Sociais e Legais”

R. Vaz Osório

- Nas VIII Jornadas do Serviço de Pediatria

Lisboa, H. S^{ta} Maria, Novembro

**“Novo tratamento da Fenilcetonúria em adolescentes e adultos –
– dados preliminares”**

Aguinaldo Cabral

Trabalhos publicados

Isabel Rivera, Aguinaldo Cabral, Manuela Almeida, Paula Leandro, Carla Carmona, Filomena Eusébio, Teresa Tasso, Laura Vilarinho, Esmeralda Martins, Maria Lechner, J. Tavares de Almeida, David Konecki and U. Lichter-Konecki

“The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylala-ninemic patients”

Mol. Gen. Metab. 2000, 69, 195-203

COMISSÃO NACIONAL

2 – COMISSÃO NACIONAL

A reunião anual dos grupos de trabalho que colaboram no rastreio e tratamento da Fenilcetonúria e do Hipotiroidismo Congénito, realizou-se no Instituto de Genética Médica, no Porto, no dia 13 de Fevereiro de 2001.

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

- Como habitualmente, procedeu-se em primeiro lugar ao balanço do trabalho desenvolvido durante o ano, confirmação e classificação dos casos detectados, discussão dos doentes em estudo e análise da sua evolução, esclarecimento dos casos positivos, negativos e transitórios, etc..

- Foi comunicado pelo Dr. Vaz Osório que tinha havido no mês anterior uma reunião com a Nutrícia no sentido da introdução em Portugal de alguns produtos da S.H.S.. Para lá da carnitina, por vezes em falta no mercado nacional, foi discutido o interesse do “leite” XP-Analog, equivalente ao PKU mas com um paladar diferente, e do suplemento proteico Phlexy-10, em pasta ou comprimidos, de particular interesse para os fenilcetonúricos adolescentes ou adultos.

Ficou decidido que a Comissão Nacional apoiaria o pedido de comparticipação estatal para estes produtos.

- O Dr. Aguiñaldo Cabral apresentou os primeiros resultados do tratamento de fenilcetonúricos com “Prekunil”, que tem sido muito bem aceite pelos 5 jovens entre os 17 e os 29 anos, que o têm experimentado, tolerando-se valores de fenilalanina no sangue até 25 mg/dl. Dado não ter sido possível conseguir durante este ano uma reunião com o Sr. Secretário de Estado da Saúde para apresentar o pedido de comparticipação a 80% deste produto, o Dr. Vaz Osório comprometeu-se a renovar as suas tentativas nesse sentido durante o ano de 2001.

- Ficou estabelecido com a Dr.^a Paula Garcia, que a partir deste ano, todos os novos casos de Fenilcetonúria que apareçam na Zona Centro serão já orientados para Coimbra.

- Foi mais uma vez discutido o problema do envio dos produtos dietéticos para Lisboa e Coimbra, dado que a distribuição pelo correio continua a ser muito má em termos de qualidade: caixas rebentadas, bolachas partidas, etc..

Ficou combinado que durante este ano será em princípio experimentado o seguinte esquema de distribuição:

Quer em Lisboa, quer em Coimbra, os pais dos doentes serão avisados de que devem fazer os seus pedidos só uma vez por mês.

Para Coimbra, será aproveitada a carrinha do Hospital Pediátrico, que uma vez por mês vem ao Porto com cargas diversas, e que na viagem de regresso transportaria os produtos dietéticos pedidos.

Os pais procederiam ao pagamento por cheque no acto do levantamento das encomendas no Hospital Pediátrico, sendo depois os cheques enviados pelo correio para o IGM.

Para Lisboa, seria a carrinha do Instituto a proceder ao transporte, também uma vez por mês, podendo eventualmente o pagamento ser feito directamente através de cartão multibanco.

Temos esperança que este ano o problema possa ser pelo menos parcialmente resolvido.

- A Dr.^a Manuela Almeida combinou com a Dr.^a Filomena Eusébio, enviar para Lisboa alguns folhetos sobre a Fenilcetonúria e a Galactosemia para distribuir por pais e professores.

**ASSISTÊNCIA
AOS DOENTES**

3 – ASSISTÊNCIA AOS DOENTES

- Há muito tempo que a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce desejava abrir mais um Centro de Tratamento para a Fenilcetonúria, no sentido de evitar a excessiva concentração de doentes no Porto e em Lisboa.

O local óbvio para a localização desse Centro de Tratamento seria Coimbra, e dados os recursos técnicos e humanos actualmente existentes cumprirem todos os requisitos necessários, foram já efectuadas duas reuniões de trabalho com o grupo da Dr.^a Luisa Diogo, médica do H. Pediátrico de Coimbra.

A primeira realizou-se em 19 de Julho e a segunda em 15 de Novembro, e pensamos que o novo Centro poderá entrar em funcionamento já nos primeiros meses de 2001.

- A assistência aos doentes continuou entretanto a processar-se nos Centros de Lisboa e Porto (PKU e HC) e Coimbra (HC). Nos Centros de Funchal, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo, são seguidos os doentes com PKU e HC sendo os controlos laboratoriais de fenilalanina processados no Porto ou em Lisboa.
- O tempo médio de tratamento foi este ano de 11,9 dias. Trata-se do valor mais baixo conseguido desde o início do rastreio, o que vem confirmar a tendência para que esta média se mantenha durante os próximos anos com valores oscilando entre os 12 e os 13 dias.

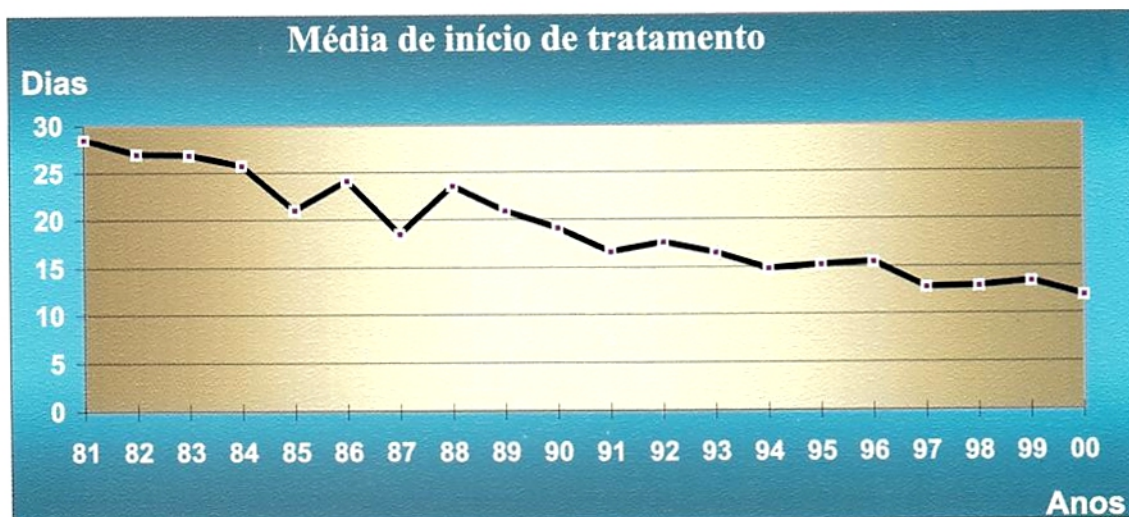


Fig. 1

Os doentes com Hipotiroidismo Congénito continuam a ser estudados com vista ao estabelecimento do diagnóstico etiológico correcto.

Nesse sentido foram já estudadas 380 crianças com os seguintes resultados:

	Hipoplasia	Ectopia	Agenesia	Tiróide em localização normal e com volume aumentado
Porto	6	151	24	44
Lisboa	2	51	48	20
Coimbra		29		5
Total	8	231	72	69

Fig. 2

- A Dr.^a Manuela Almeida em conjunto com a Dr.^a Esmeralda Martins, o estagiário Júlio Rocha e a nutricionista Dr.^a Manuela Nogueira estão a coligir e a melhorar os folhetos informativos para pais e professores, sobre a Fenilcetonúria, a fim de serem incluídos no *"Manual de Dietas para Doenças Hereditárias do Metabolismo"*, actualmente em organização.
- Continuou o trabalho das Dr.^{as} Manuela Almeida e Carla Carmona junto das escolas, no sentido de apoiarem o mais possível as crianças fenilcetonúricas que as frequentam.

- Foram dados os primeiros passos para a organização duma Consulta de Aconselhamento Genético para os jovens fenilcetonúricos em idade procriativa. Essa consulta será orientada pela Dr.^a Ana Maria Fortuna, em colaboração com a Dr.^a Carla Carmona.
- O trabalho publicado e já atrás referido teve como objectivo estabelecer as correlações genótipo-fenótipo nos doentes portugueses com hiperfenilalaninemia devida ao défice da fenilalanina hidroxilase, para uma melhor compreensão da heterogeneidade clínica.

Os resultados deste estudo evidenciaram uma boa correlação entre a actividade enzimática residual preditiva, deduzida a partir do genótipo dos doentes, e o fenótipo bioquímico representado pelos parâmetros diagnósticos (valor de Fenilalanina ao rastreio e tolerância à sua ingestão).

O quadro representado no Anexo 5, discrimina as mutações mais frequentes encontradas.

RESULTADOS

4 – RESULTADOS

Foram estudados 118.577 recém-nascidos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada.

2000 R/N Estudados

Meses / Distritos

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Viana do Castelo	207	207	184	174	215	192	197	206	180	230	238	184	2.414
Braga	848	826	844	799	1.039	949	867	1.000	887	953	929	818	10.759
Vila Real	147	187	202	152	194	176	154	188	141	212	159	141	2.053
Bragança	89	112	89	73	80	66	86	89	110	104	99	77	1.074
Porto	1.829	1.863	1.773	1.653	2.067	1.924	1.851	2.067	1.909	2.109	1.899	1.711	22.655
Aveiro	663	615	629	561	735	686	632	747	698	733	686	633	8.018
Viseu	319	324	337	292	376	325	347	379	317	357	318	295	3.986
Guarda	101	120	111	88	120	102	121	116	106	134	104	96	1.319
Coimbra	383	384	414	382	431	443	395	437	392	438	419	338	4.856
Açores	277	271	291	235	322	278	273	324	284	299	293	255	3.402
Madeira	268	237	272	233	268	271	248	300	236	315	281	242	3.171
Leiria	424	367	372	349	452	432	370	466	440	436	408	390	4.906
Setúbal	732	697	772	651	833	702	732	883	814	897	764	705	9.182
Lisboa	2.091	2.051	2.239	1.946	2.492	2.192	2.084	2.396	2.320	2.331	2.230	2.111	26.483
Castelo Branco	113	111	137	108	150	117	147	155	122	149	134	119	1.562
Santarém	376	337	368	319	419	372	362	407	331	383	403	322	4.399
Beja	97	109	103	90	110	101	103	126	114	123	112	96	1.284
Portalegre	71	73	81	89	73	64	94	90	78	86	103	67	969
Évora	157	148	175	98	174	159	120	151	143	191	148	131	1.795
Faro	336	351	338	327	407	323	333	380	380	389	365	338	4.267
Macau	4	0	5	2	3	2	3	0	2	1	1	0	23
Total	9.532	9.390	9.736	8.621	10.960	9.876	9.519	10.907	10.004	10.870	10.093	9.069	118.577

Fig. 3

Deste total, 118.554 nasceram no Continente e Regiões Autónomas da Madeira e Açores, e 23 em Macau.

O número de recém-nascidos estudado mensalmente foi o seguinte:



Fig. 4

Curiosamente, este ano, os valores mais baixos não foram registados em Fevereiro mas sim em Abril.

Os valores mais altos ocorreram em Maio, Agosto e Outubro.

-----///-----

Foram encontrados 55 casos de Hipotiroidismo Congénito e 20 de Fenilcetonúria, com a seguinte distribuição geográfica.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Distrito de Leiria	5
Leiria	1
Caldas da Rainha	2
Pombal.....	1
Alfeizerão	1

Distrito de Setúbal	4
Corroios	1
Almada.....	1
Palmela.....	1
Charneca da Caparica.....	1
Distrito de Braga.....	7
Braga	1
Guimarães	2
Real	1
Caldas das Taipas	1
Vizela	1
Barcelos.....	1
Distrito do Porto	10
Póvoa de Varzim.....	1
Leça da Palmeira.....	1
Rebordosa	1
Marco de Canaveses.....	1
Felgueiras	1
Penafiel.....	1
Paredes	1
Guifões	1
Gaia	1
Ermesinde	1
R. Autónoma da Madeira.....	3
Funchal	2
Ribeira Brava	1
Distrito de Lisboa	10
Lisboa	2
Amadora	1
Cacém	2
Loures.....	1

Alverca	1
Sintra	2
Sto Ant.º dos Cavaleiros	1
Distrito de Vila Real	4
Sabrosa	1
Vila Pouca de Aguiar	1
Ribeira de Pena	1
Carrazede de Montenegro.....	1
Distrito de Coimbra	3
Coimbra	1
Oliveira do Hospital.....	1
Cadima	1
Distrito de Évora	1
Redondo	1
Distrito de Aveiro	3
Aveiro.....	1
Talhadas	1
Nogueira de Regedoura	1
R. Autónoma dos Açores	2
Candelária (S. Miguel).....	1
Praia da Vitória	1
Distrito de Viseu	1
Castro Daire	1
Distrito de Viana do Castelo..	1
Viana.....	1
Distrito de Castelo Branco	1
Castelo Branco	1

FENILCETONÚRIA

Distrito de Castelo Branco 2

Castelo Branco 1

Alcains 1

Distrito de Viana do Castelo.. 1

Darque 1

Distrito de Braga..... 2

Guimarães 1

Caldas das Taipas 1

R. Autónoma dos Açores 1

Ribeira Grande 1

Distrito de Viseu 2

Cinfães..... 1

Orgens 1

Distrito do Porto 5

S. Félix da Marinha..... 2

Amarante 1

Entre os Rios 1

Rio Tinto 1

Distrito de Setúbal..... 1

Palmela..... 1

Distrito de Santarém..... 1

Alpiarça..... 1

Distrito de Coimbra 1

Coimbra 1

Distrito de Lisboa	2
Loures.....	1
Odivelas.....	1
Distrito de Aveiro	1
Ílhavo	1
R. Autónoma da Madeira.....	1
Jardim da Serra	1

Os doentes rastreados estão a ser seguidos nos centros de tratamento conforme se discrimina no quadro seguinte:

Distribuição dos casos detectados

Doença	Nº casos	Local de tratamento				
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	55	26	18	6	3	2
Fenilcetonúria	20	15	4	0	1	0
TOTAL	75	41	22	6	4	2
Hiperfenilalaninemia Moderada	38					
Hiperfenilalaninemia (Galactosemia)	3					

Fig.5

Os casos de hiperfenilalaninemia moderada continuam em observação e sem tratamento, dado que os valores de fenilalanina se têm mantido abaixo de 6,0 mg/dl.

Os três casos de Galactosemia que apresentavam hiperfenilalaninemia secundária, encontram-se em tratamento no Hospital Pediátrico de Coimbra (2) e no Hospital de S. João, no Porto (1).

Em relação às duas doenças rastreadas, foram encontrados os seguintes casos transitórios.

Casos transitórios

Doença	Nº Casos
Hipotiroidismo	268
Hiperfenilalaninemia	288
Total	556

Fig. 6

Os casos de Hipotiroidismo transitório (valores de TSH20 \geq μ U/ml posteriormente não confirmados) estão representados no quadro seguinte:

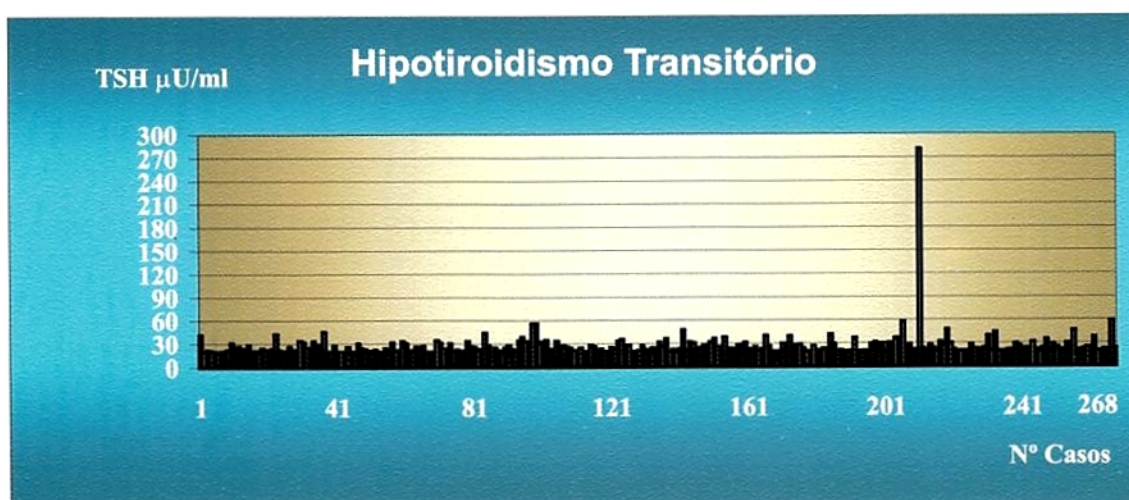


Fig. 7

Chama-se a atenção para o caso nº 211 que apresentava ao rastreio um valor de 281,2 μ U/ml de TSH e 1,2 μ g/dl de T4.

Trata-se dum grande prematuro, internado no Hospital Fernando da Fonseca-Amadora/Sintra, e que uma semana depois apresentava já estes valores perfeitamente normalizados.

O caso nº 267, (58,7 μ U/ml de TSH) era portador duma Trissomia 21.

Em relação às hiperfenilalaninemias transitórias (valores de fenilalanina \geq 4 mg/dl* com normalização posterior) os casos encontrados estão representados no quadro seguinte:

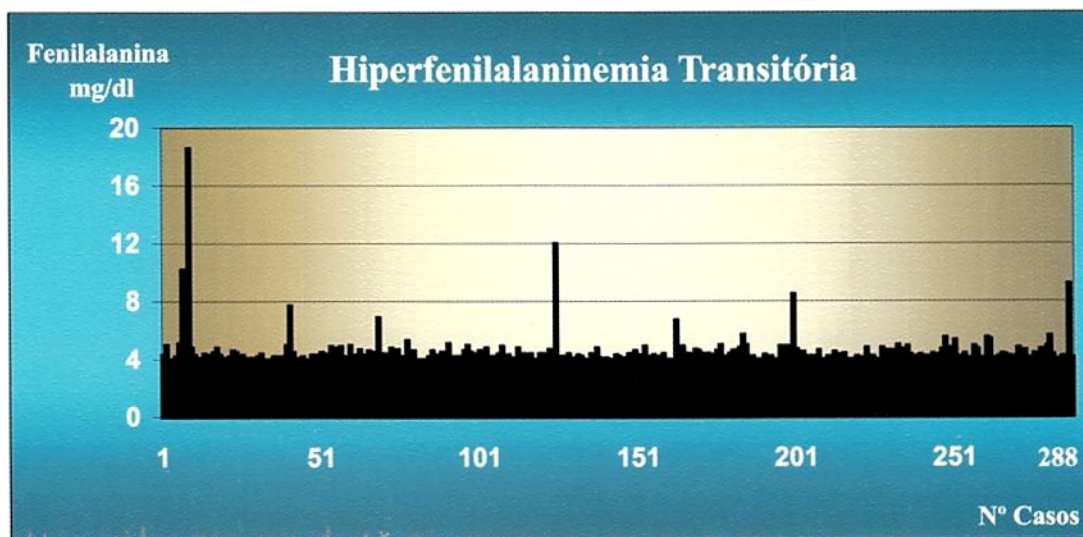


Fig. 8

Há 3 casos de hiperfenilalaninemia secundária a uma Galactosemia, e que foram importantes para o seu diagnóstico.

1º - Caso Nº 9 – Criança nascida na Maternidade Daniel de Matos, em Coimbra, com uma fenilalanina ao rastreio de 18,6 mg/dl. Tinha icterícia e insuficiência hepática. Galactose > 200 mg/dl.

2º - Caso Nº 41 – Fez o rastreio no C. Saúde de Soure, em Coimbra, com um valor de fenilalanina de 7,7 mg/dl.

Fez-se o teste de Beutler que foi positivo. Galactose –122,0 mg/dl.

* O valor limite foi este ano alterado de 3 para 4 mg/dl pelos motivos adiante discriminados a propósito das repetições por valor alto (pág. 24)

3º - Caso Nº 287 – Rastreio efectuado no C. Saúde de Ermesinde. O resultado - (Fenilalanina = 9,2 mg/dl) foi comunicado para o H. S. João, onde a criança estava internada com um abscesso na clavícula e icterícia. Fez-se de imediato o teste de Beutler que foi positivo, tendo logo iniciado o tratamento.

Há ainda a referir dois casos com hiperfenilalaninemias secundárias a outras patologias. O caso Nº 7 tinha ao rastreio uma Fenilalanina de 10,2 mg/dl. A criança estava internada no H. Cruz de Carvalho no Funchal. Os valores de fenilalanina normalizaram rapidamente, sendo o diagnóstico provisório de Hemocromatose.

O caso Nº 125 tinha ao rastreio uma Fenilalanina de 12,0 mg/dl. O Centro de Saúde de Torres Vedras foi contactado no sentido de enviar o recém-nascido para a Unidade de Doenças Metabólicas do H. S^{ta} Maria, em Lisboa, onde foi diagnosticada uma insuficiência hepática grave, já com a Fenilalanina normal.

Recebemos ainda para estudo, 4 fichas, com sangue colhido por punção cardíaca em fetos mortos, não tendo sido detectada qualquer doença metabólica. Foram contudo encontrados 4 valores elevados de fenilalanina (7,6; 26,4; 27,1 e 30,7 mg/dl) possivelmente relacionados com alterações sanguíneas “*post-mortem*”.

Hipotiroidismo Congénito

Os valores ao rastreio para os 55 casos encontrados estão representados no quadro seguinte:

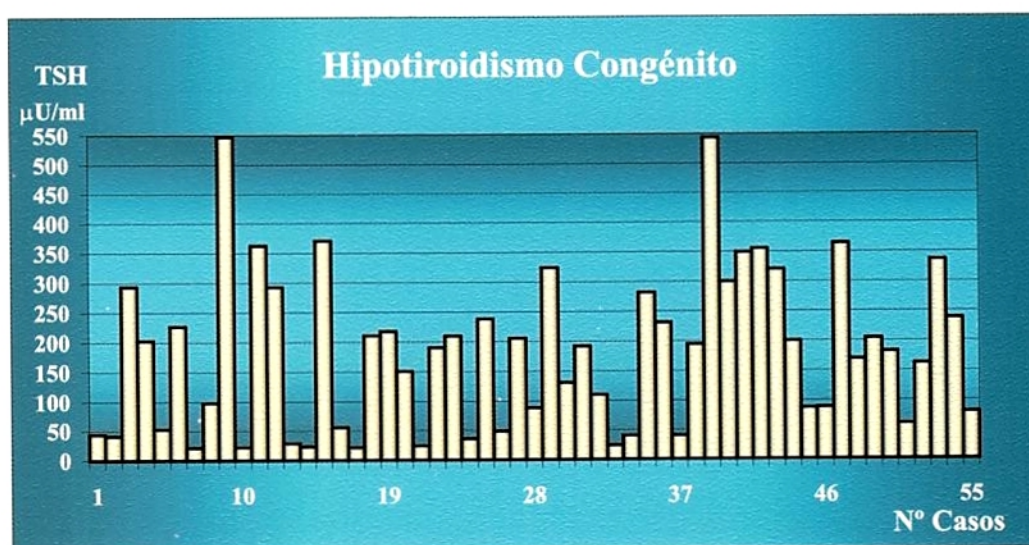


Fig. 9

De referir o aparecimento de 8 casos com valores ao rastreio compreendidos entre os 20 e os 40 μ U/ml. São casos que, segundo o nosso critério, não iniciam de imediato a medicação, mas que após a 2ª colheita se revelaram como formas definitivas de Hipotiroidismo Congénito.

Fenilcetonúria

Os valores ao rastreio dos 20 casos detectados encontram-se representados no quadro seguinte:

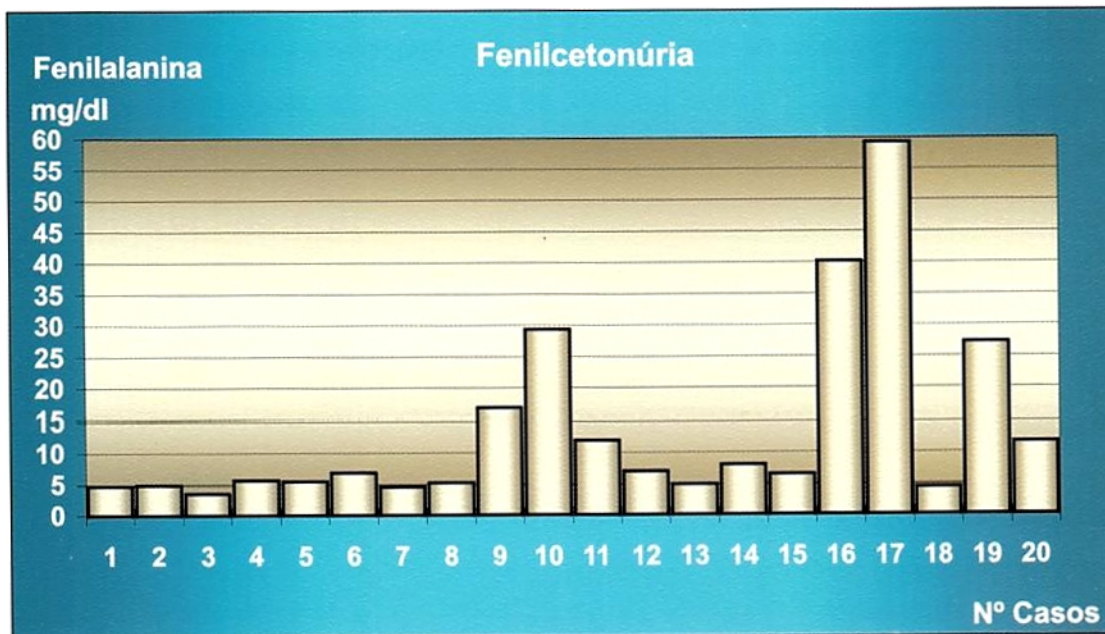


Fig. 10

Curioso referir que em 9 casos, que representam 45% dos casos detectados, a Fenilalanina ao rastreio apresentava valores oscilando entre os 3,5 e 5,6 mg/dl.

Isto alerta claramente para o cuidado que se deve ter com estes valores limite que com tanta frequência vão aparecendo.

Número total de análises efectuadas

	Em R/N		Controlo de doentes		Repetições por					Total de Testes Efectuados
	(PKU + TSH)				Não Eluição	Valor Alto		Sangue Insuficiente	Outros	
	Até 3 Meses	> 3 Meses	PKU	HC		PKU	HC			
Janeiro	19.064	4	132	29	4	36	33	84	6	19.392
Fevereiro	18.780	2	140	47	2	25	30	84	0	19.110
Março	19.472	8	155	44	1	29	30	82	4	19.825
Abril	17.242	6	125	38	0	26	31	50	4	17.522
Mai	21.920	6	170	27	0	50	36	46	6	22.255
Junho	19.752	10	157	41	4	88	23	64	16	20.139
Julho	19.038	8	145	62	4	65	21	42	16	19.401
Agosto	21.814	2	171	0	7	112	28	50	2	22.186
Setembro	20.008	6	152	61	5	74	19	42	6	20.373
Outubro	21.740	4	173	63	2	57	22	68	10	22.139
Novembro	20.186	4	160	45	0	25	31	36	6	20.493
Dezembro	18.138	10	124	24	1	56	14	34	34	18.435
TOTAIS	237.154	70	1804	481	30	643	318	682	110	241.292

Fig. 11

As repetições por não eluição (0,02 %) baixaram francamente em relação ao habitual, havendo inclusivé meses em que não ocorreu qualquer repetição por este motivo.

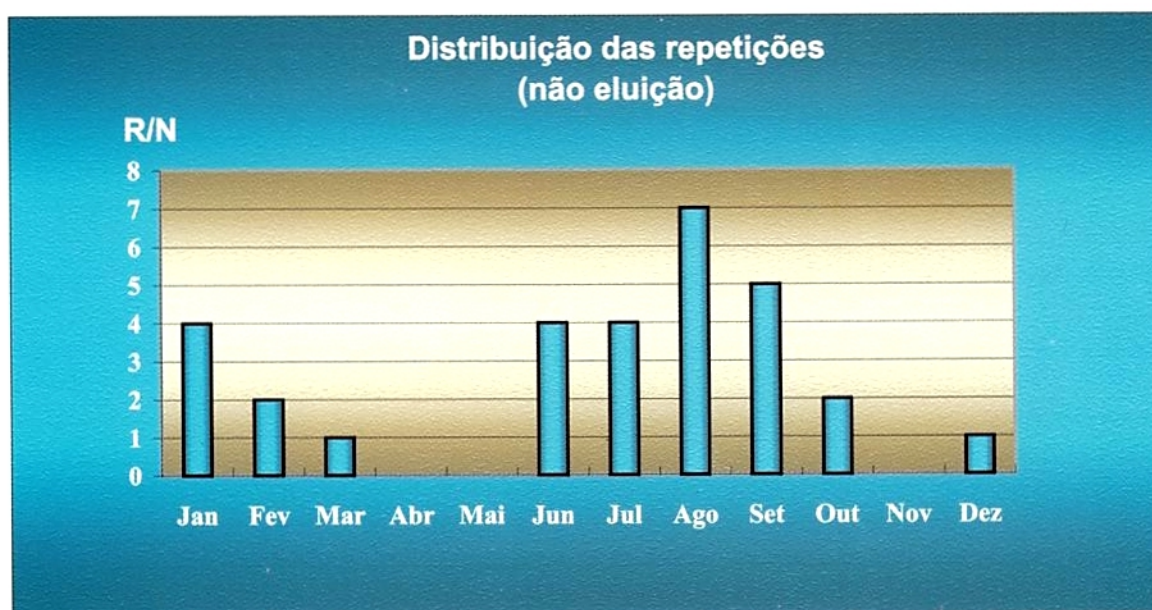


Fig. 12

O número de repetições por sangue insuficiente também baixou significativamente em relação ao ano anterior o que traduz o bom nível de execução já atingido nos Centros de Saúde e outros locais de colheita.

Porém, o que chama mais a atenção em relação aos motivos das repetições é o elevado número processado por valor alto de Fenilalanina (PKU): 132 o ano passado e 643 este ano.

O principal motivo reside no facto do "Kit" de reagentes actualmente utilizado apresentar valores de padronização cerca de 20% superiores aos do controlo de qualidade externo (NEQAS), tendo já sido chamada a atenção do fabricante para esse facto.

Mas outros factores contribuíram também para uma maior frequência de valores de fenilalanina ao rastreio levemente superiores a 3 mg/dl:

- a) Cada vez mais crianças são alimentadas desde os 1^{os} dias de vida com suplementos lácteos, o que determina um maior aporte de fenilalanina em fase de adaptação à vida extra-uterina.
- b) Muitas fichas se apresentaram húmidas devido ao inverno particularmente chuvoso que este ano aconteceu.
- c) Um número crescente de fichas aparece envolvido em papel de estanho logo após a colheita, o que dificulta a secagem do sangue e ocasiona valores falsamente aumentados.

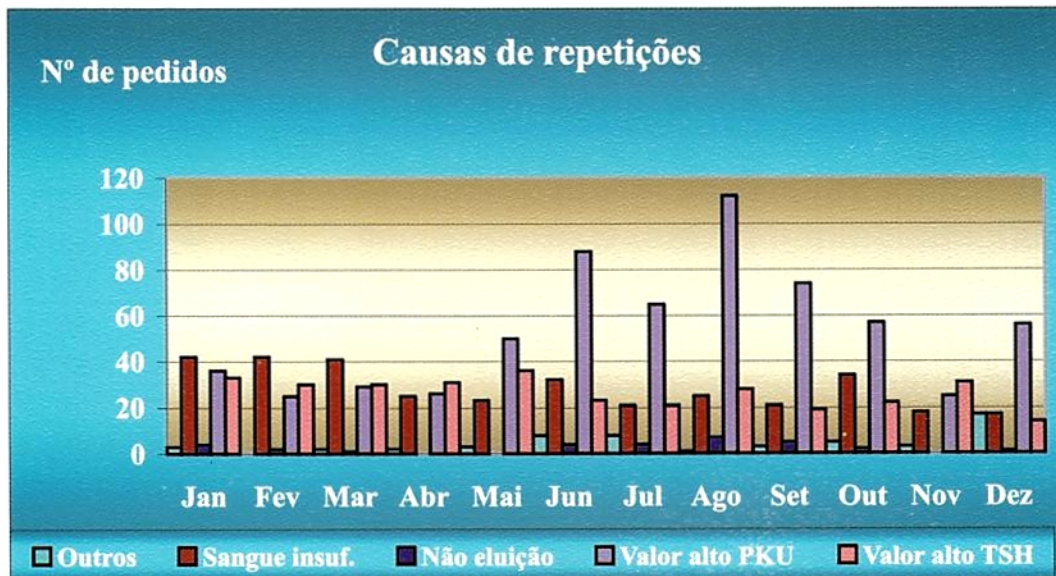


Fig. 13

Como habitualmente, o maior número de repetições por sangue insuficiente ocorreu nos meses mais frios (Janeiro e Fevereiro), por dificuldades de aquecimento do calcanhar do bebé.

Estatística de Repetições

Distrito	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Viana do Castelo	34	33	97,06
Braga	91	87	95,60
Vila Real	23	22	95,65
Bragança	11	11	100,00
Porto	258	251	97,29
Aveiro	73	71	97,26
Viseu	35	33	94,29
Guarda	22	21	95,45
Coimbra	64	58	90,63
Açores	70	71	101,43
Madeira	31	33	106,45
Leiria	19	18	94,74
Setúbal	157	152	96,82
Lisboa	366	337	92,08
Castelo Branco	26	25	96,15
Santarém	35	37	105,71
Beja	35	34	97,14
Portalegre	8	8	100,00
Évora	33	32	96,97
Faro	59	53	89,83
Total	1450	1387	95,66

Motivo	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Colheita Insuficiente	360	341	94,72
Não Eluição	34	30	88,24
Valor Alto PKU	673	643	95,54
Valor Alto TSH	324	318	98,15
Outros	59	55	93,22

Fig. 14

O objectivo deste quadro é verificar a eficácia dos pedidos de repetição, dado que um pedido não respondido corresponde a um recém-nascido não rastreado. A percentagem de “não-respostas” foi este ano 4,3%, sendo em parte devida à mudança de residência, e sensivelmente igual à dos anos anteriores.

De referir alguns Distritos e Regiões em que o número de fichas recebidas foi superior ao das fichas pedidas. Isso aconteceu nos Açores, Madeira e Santarém, e representa no total 5 fichas, que foram pedidas em 1999 e só recebidas em 2000. Estas situações só são “visíveis” quando os pedidos de repetição são satisfeitos em 100% dos casos.

Como habitualmente, não é possível determinar desde já a taxa de cobertura do rastreio a nível nacional, dado não dispormos ainda do número de nados-vivos ocorridos durante o ano.

Em 1999 essa taxa atingiu o valor máximo desde o início do rastreio – 99,7%. Como este ano estudámos mais 2.856 recém-nascidos do que em 1999, é de presumir que a taxa de cobertura se mantenha entre os 99% e os 100%, e que a taxa de natalidade tenha continuado a aumentar.

Os números definitivos, calculados com base nos dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística para cada Região de Saúde, encontram-se expressos nos Anexos 1 e 2, estando a distribuição geográfica dos casos detectados representada nos Anexos 3 e 4.

A frequência encontrada para o Hipotiroidismo Congénito foi de 1/2.156 e para a Fenilcetonúria de 1/5.928.

Frequência em 2000

Recém-Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Frequência
118.577	H.C.	55	1 / 2.156
118.577	PKU	20	1 / 5.928

Fig.15

CONCLUSÕES

5 – CONCLUSÕES

Os números globais do rastreio, desde o seu início até ao final de 2000 são os seguintes:

Frequência desde o início do rastreio até final de 2000

Recém-Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Frequência
2.003.338	H.C.	595	1 / 3.367
2.035.583	PKU	180	1 / 11.308

Fig. 16

A variação da frequência das duas doenças ao longo dos anos está representada no quadro seguinte:

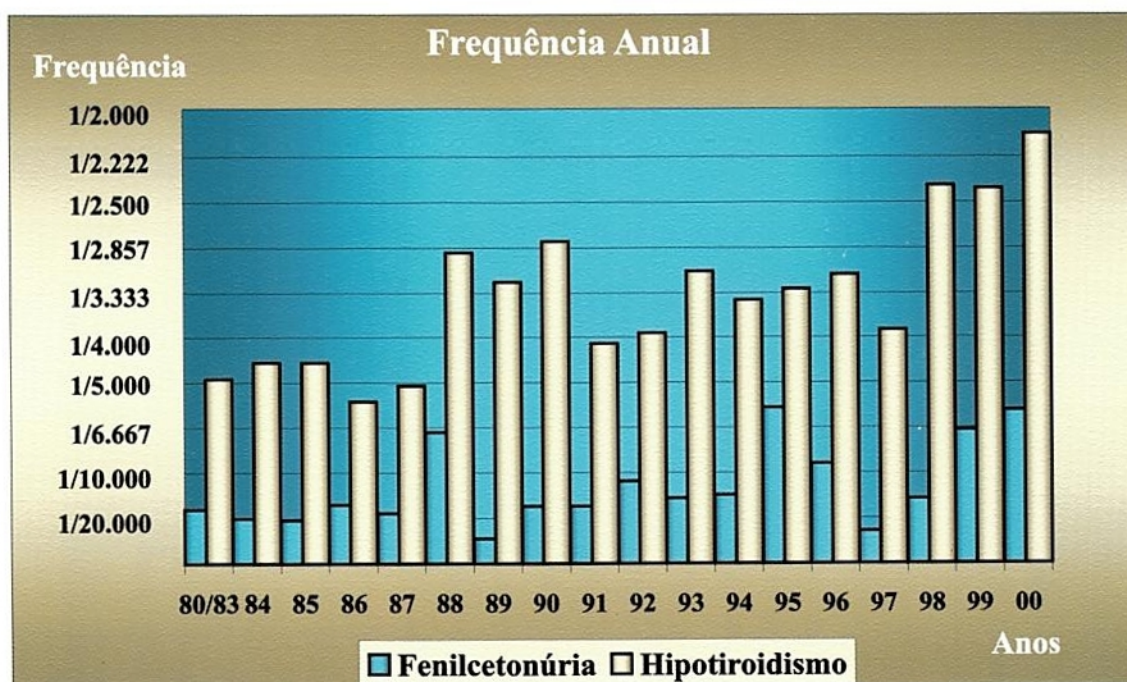


Fig. 17

O aumento da frequência registado desde 1998 acentuou-se no ano 2000 e começa a ter algum “peso” nos valores globais representados na Fig. 16.

Este aumento de frequência, a confirmar-se nos anos seguintes, só pode ser explicado pela baixa que estabelecemos para os valores limite de chamada e consequente “repesagem” de doentes com valores “borderline”. Os próximos anos poderão ou não confirmar esta posição.

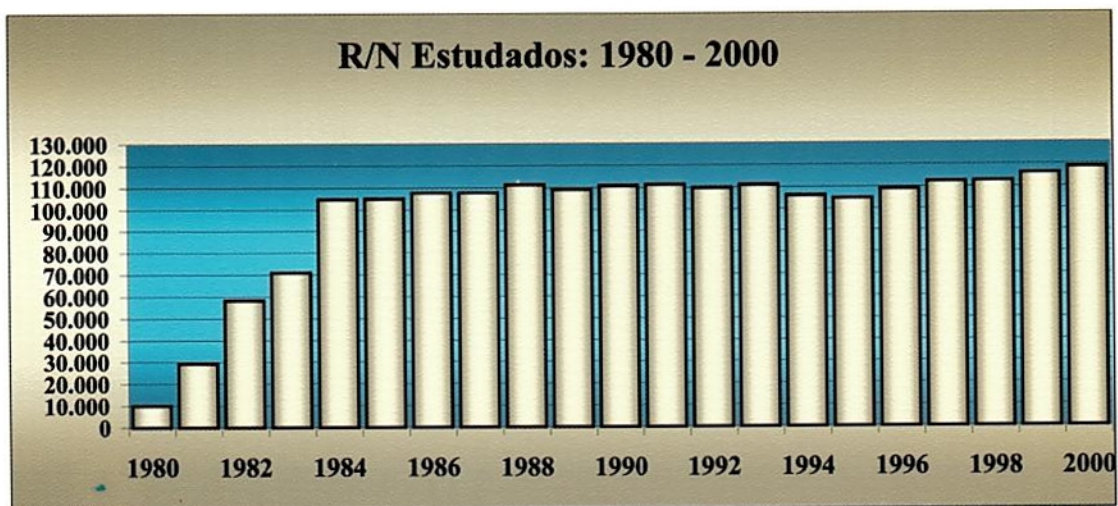


Fig. 18

Atingiu-se este ano um novo máximo de recém-nascidos estudados (Continente e Ilhas) – 118.554. Dado a nossa taxa de cobertura ter sido 99,7%, é de prever para o ano 2000 uma nova subida da taxa de natalidade, que deverá oscilar entre os 2 e os 2,5%.

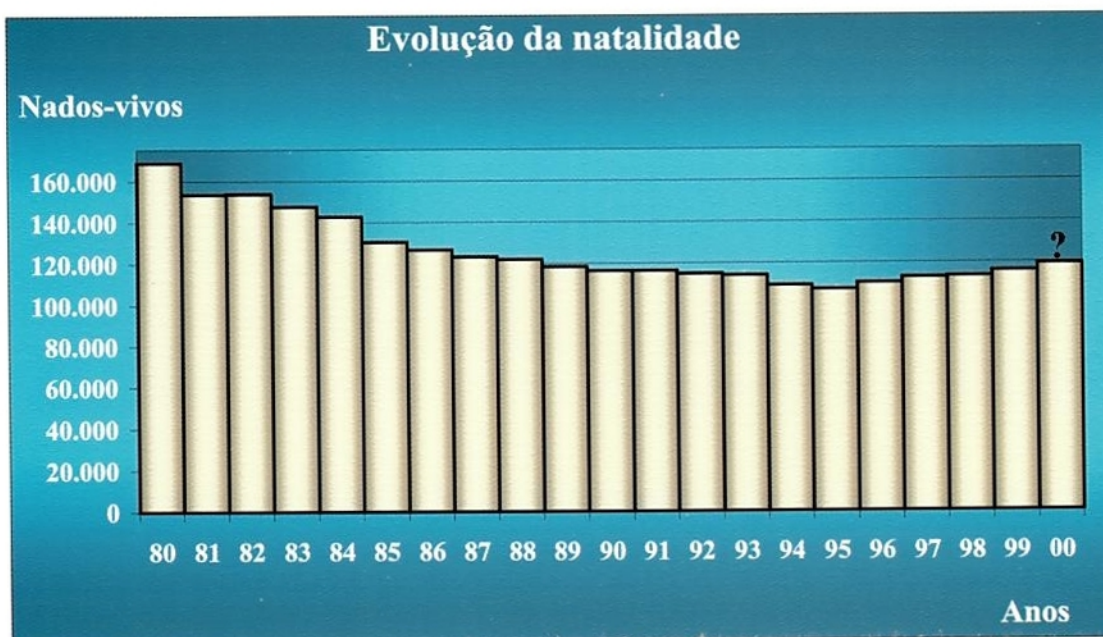


Fig. 19

**PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS
DA EQUIPA**

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 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 Perspectivas 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 Hipotiroidismo 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 Hydroxilase 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, Hipotiroidismo Congénito e Hiper-Congénita das Suprarenais”
 Acta Méd. 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 FLP Haplotype at the Phenylalanine Hydroxilase 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

- *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. 1990, 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



ANEXOS

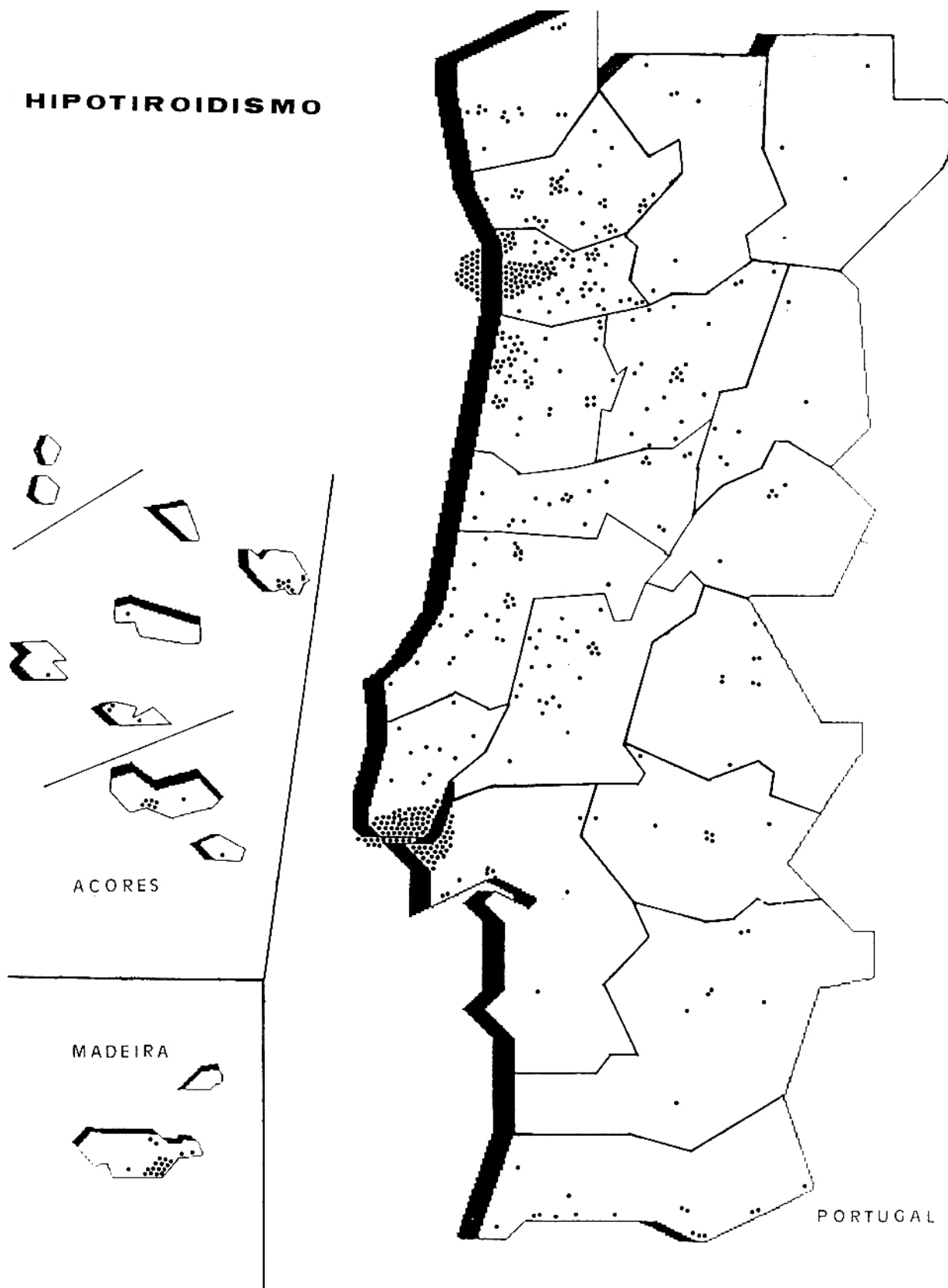
Recém-nascidos estudados por região

ARS	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Norte	38.742	38.725	38.213	38.513	36.780	36.334	38.018	38.737	38.314	38.885	38.955
Centro	24.004	23.832	23.635	23.637	22.659	22.486	23.315	23.750	23.469	24.045	24.647
Lisboa e V. Tejo	32.628	33.378	33.372	33.873	32.637	32.508	33.963	35.145	36.212	38.233	40.064
Alentejo	4.256	4.216	4.141	3.980	3.638	3.625	3.677	4.049	3.934	3.962	4.048
ARS Algarve	3.586	3.689	3.633	3.763	3.479	3.414	3.582	3.723	3.764	4.027	4.267
R. A. Açores	3.829	3.712	3.467	3.708	3.563	3.412	3.456	3.448	3.412	3.325	3.402
R. A. Madeira	3.562	3.481	3.290	3.529	3.307	3.042	3.013	3.106	3.038	3.211	3.171
Total	110.607	111.033	109.751	111.003	106.063	104.821	109.024	111.958	112.143	115.688	118.554

Cobertura por Ano e Região (%)

ARS	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Norte	96,4	95,2	96,0	97,8	98,0	99,0	100,4	101,2	100,0	100,6
Centro	91,0	93,4	94,0	95,9	95,3	96,2	97,2	101,0	97,5	98,4
Lisboa e Vale do Tejo	96,1	96,7	96,1	97,5	97,4	98,2	99,1	96,0	99,0	100,1
Alentejo	93,3	94,0	95,9	94,9	95,2	95,4	95,9	87,3	96,7	97,5
Algarve	94,7	94,3	94,3	96,7	95,5	95,7	97,1	97,2	98,0	99,0
R. A. Açores	98,1	96,6	94,4	100,2	97,5	97,8	97,2	98,5	99,2	98,9
R. A. Madeira	100,4	100,6	96,6	101,6	99,1	99,5	99,7	99,6	98,7	98,8
TOTAL	95,1	95,4	95,5	97,3	97,0	97,9	98,9	99,1	98,9	99,7

HIPOTIROIDISMO



FENILCETONÚRIA

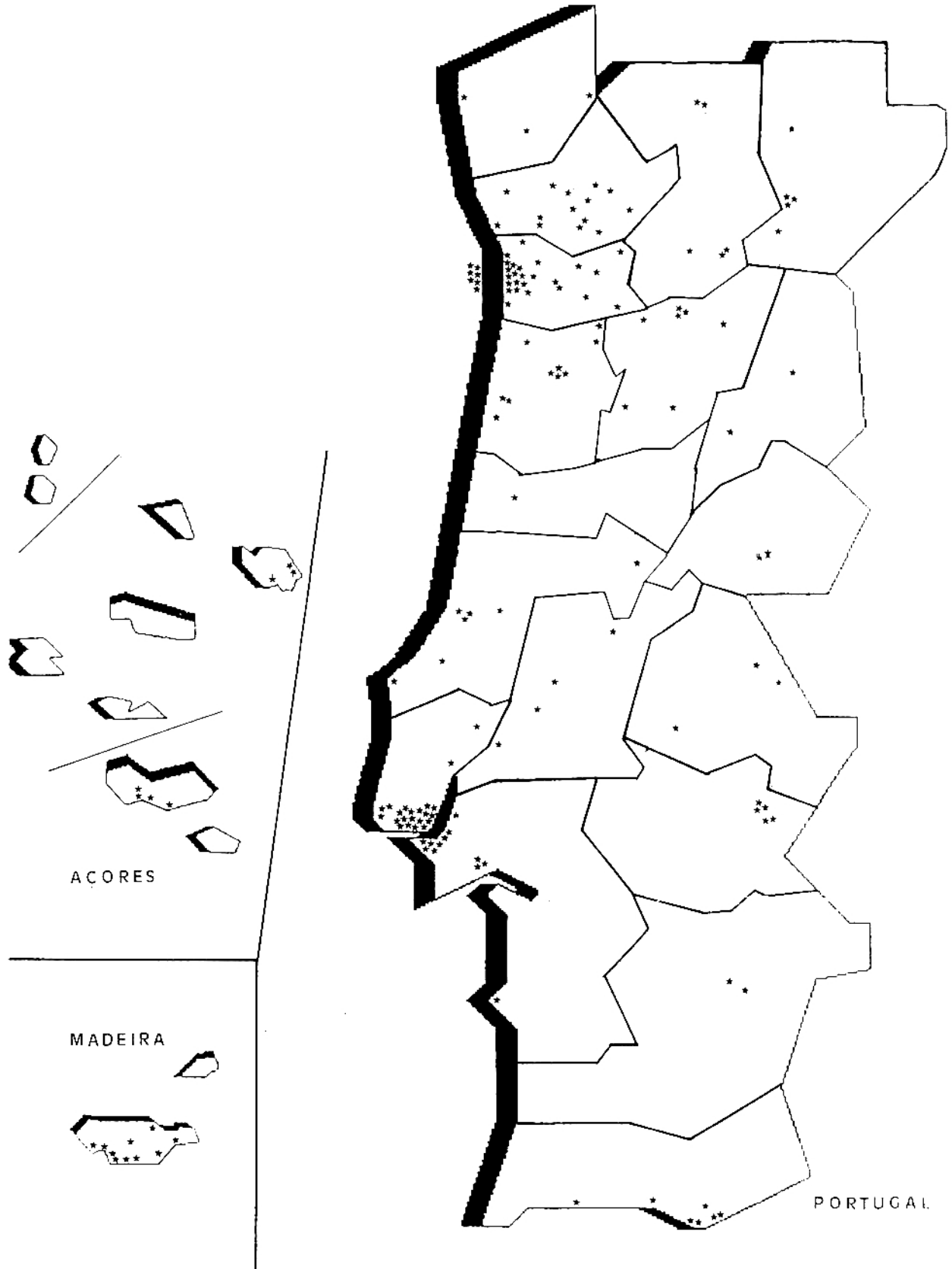


TABLE 1

Genotypic and Phenotypic Parameters as Values Observed in 37 Portuguese Hyperphenylalaninemic Patients Diagnosed and Treated Early

Patient reference	Genotype	PRA ^a	Pretreatment Phe (μM)	Phe tolerance (mg/kg/day)	SD Phe (μM)	SEE Phe (μM)	MYM (μM)	IQ ^b	Phenotype
F31	IVS10nt-11/IVS10nt-11	0	2155	18.5	—	—	—	—	Classic
G17	IVS10nt-11/IVS10nt-11	0	1695	18	—	—	—	—	Classic
G32	IVS10nt-11/IVS10nt-11	0	1816	17	—	—	—	—	Classic
G56	IVS10nt-11/IVS10nt-11	0	1634	—	349	312	530	106	Classic
G1	R252W/R252W	0	1211	17	401	331	738	88	Classic
F47	IVS10nt-11/R252W	0	1798	—	—	—	—	—	Classic
F33	IVS10nt-11/R243X	0	4806	—	—	—	—	—	Classic
F24	Y198fs/R243X	0	3223	—	251	248	367	103	Classic
F4	R158Q/Y198fs	5	1211	19	349	329	696	92	Classic
G10	R158Q/R158Q	10	1816	15	—	—	—	—	Classic
G28	R158Q/R158Q	10	1513	16	329	301	581	—	Classic
F13	I65T/P281L	13	1186	25	246	164	400	112	Variant
G3	I65T/P281L	13	1616	16	334	284	507	—	Classic
G21	I65T/IVS10nt-11	13	4116	21	300	301	346	—	Classic
G62	I65T/R252W	13	1211	19	—	—	—	—	Classic
F30	R261Q/L311P	15	1412	20	605	579	920	87	Classic
G48	R261Q/IVS10nt-11	15	1634	—	—	—	—	—	Classic
G68	R261Q/IVS10nt-11	15	1786	—	—	—	—	—	Classic
G29	V388M/R252W	21.5	1235	18	455	279	968	101	Classic
G34	V388M/IVS10nt-11	21.5	2131	—	—	—	—	—	Classic
G45	Y414C/R408W	25	999	—	194	194	362	—	Variant
F38	I65T/I65T	26	1065	26	—	—	—	—	Variant
G58	R261Q/L348V	27.5	878	—	270	247	526	90	Variant
F35	R261Q/R261Q	30	1513	25	306	237	584	100	Variant
G4	R261Q/R261Q	30	1513	—	403	341	811	98	Variant
G5	R261Q/R261Q	30	1362	25	244	173	350	107	Variant
G6	R261Q/R261Q	30	981	27	260	150	485	96	Variant
G22	R261Q/R261Q	30	1168	—	208	197	373	—	Variant
G41	R261Q/R261Q	30	1126	—	—	—	—	—	Variant
G35	R261Q/V388M	36.5	1090	—	—	—	—	—	Variant
G53	R261Q/V388M	36.5	1211	—	298	297	286	—	Variant
G57	R261Q/V388M	36.5	793	—	—	—	—	—	Variant
F45	A322G/S349P	37.5	266	—	—	—	—	—	Non-PKU HPA
G43	V388M/V388M	43	805	—	—	—	—	—	Variant
F12	Y414C/V388M	46.5	654	—	—	—	—	97	Variant
F39	Y414C/V388M	46.5	478	—	—	—	—	—	Variant
G26	Y414C/V388M	46.5	932	—	294	280	439	118	Variant

CENTRO

DE

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

A partir do momento em que o Decreto-Lei nº 16/84 definiu que ...*“não é punível o aborto ... quando haja seguros motivos para prever que o nascituro venha a sofrer, de forma incurável de grave doença ou malformação”*... ficaram criadas as condições para a prática do Diagnóstico Pré-Natal no nosso País.

Inicialmente limitado a um ou dois Centros a nível nacional, foi-se progressivamente estendendo por todo o País, numa descentralização desejável, mas nem sempre processada da forma mais correcta quer sob o ponto de vista técnico quer sob o ponto de vista ético.

O grande desenvolvimento que o Diagnóstico Pré-Natal foi tendo ao longo de todos estes anos tornou imperiosa a criação dum plano de cobertura a nível nacional e de estruturas organizadas, bem definidas e integradas no Sistema Nacional de Saúde.

Considero muito importante o contributo dado nesse sentido pela extinta Comissão de Estruturação e Estudo da Genética Médica Hospitalar, uma vez que dos seus estudos e do seu trabalho, nasceram os projectos de grande parte da legislação actualmente existente.

Em termos de legislação, podemos dizer que o Diagnóstico Pré-Natal em Portugal já está bem organizado.

Estamos na fase de pôr em prática o que está escrito.

Com o despacho 5.411/97 foi definido o que se entende por Diagnóstico Pré-Natal, estabeleceu-se o princípio de que *“deve estar garantida em cada instituição a totalidade da prestação de cuidados, desde o aconselhamento genético até à interrupção da gravidez”* e que quando tal não fosse possível, deveriam ser estabelecidos protocolos de colaboração com outras instituições.

Foram definidos os conceitos de Centros de DPN de nível I, II e III, e foram constituídas a Comissão Técnica Nacional e as Comissões Técnicas Regionais.

O Despacho 10.325/99 definiu as orientações reguladoras dos Centros de Diagnóstico Pré-Natal, as suas funções, os recursos humanos de que devem dispor, bem como o equipamento, espaço físico, etc..

Compete agora à Comissão Técnica Nacional e às Comissões Regionais elaborar propostas no sentido de desenvolver a rede de serviços, apreciar as propostas de acreditação de valências, facilitar a articulação e troca de informações entre os Centros de Diagnóstico Pré-Natal, etc..

O trabalho a desenvolver nos próximos anos vai ser assim decisivo para a organização e bom funcionamento do DPN a nível nacional.

Serão condições indispensáveis, um trabalho eficaz e uma boa articulação entre todas as Comissões Técnicas, aliadas à vontade política do Ministério da Saúde.

ACTIVIDADE ASSISTENCIAL

2 – ACTIVIDADE ASSISTENCIAL

- O nosso Centro de Diagnóstico Pré-Natal tem a registar a saída da Dr.^a Ana Maria Barbosa do quadro dos seus colaboradores em Novembro de 2000, dado ter deixado de trabalhar no Centro Hospitalar de Gaia. Em sua substituição a equipa de Ecografia ligada ao DPN passou a contar com a colaboração das Dr.^{as} Conceição Brito e Matilde de Azevedo, em fase de diferenciação profissional.

- Pelo mesmo motivo, a Comissão Técnica para a Interrupção Médica da Gravidez, para além dos Dr.^{es} Lima Teles, Odília Pinho, Leonor Ferraz e Maximina Pinto, conta agora com a presença do Dr. Francisco Valente.

- A partir de Setembro, data em que terminou o Ciclo de Estudos Especiais de Genética Médica para as Dr.^{as} Lina Ramos e Márcia Martins, as consultas de Aconselhamento Genético que precedem o processo de DPN passaram a ser asseguradas unicamente pelas Dr.^{as} Margarida Reis Lima, Ana Maria Fortuna e Céu Mota.

- Os critérios de selecção das grávidas continuaram a ser os mesmos adoptados em Janeiro de 1998.

Durante o ano foram realizadas 1.041 consultas de Diagnóstico Pré-Natal.

2.1 – Amniocenteses

Foram realizadas 949 amniocenteses, com a seguinte distribuição:

Amniocenteses ultra-precoces (14 semanas)	393
Amniocenteses precoces (>14 - 18 semanas)	486
Amniocenteses tardias (> 18 semanas)	70

O número de consultas de DPN e das correspondentes amniocenteses representa-se no quadro seguinte:

Consultas de DPN

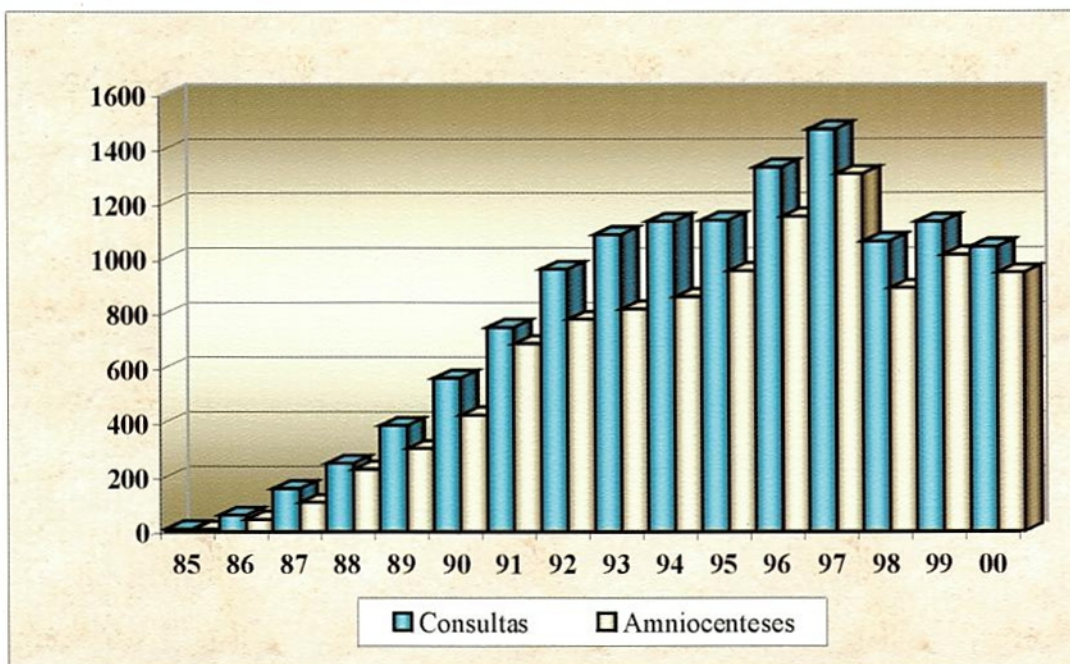


Fig. 1

Os motivos que levaram à realização de amniocenteses foram os seguintes:

Idade materna avançada	713
Ansiedade materna	27
Antecedentes de anomalia cromossómica	27
Pais portadores de cromossomopatia.....	4
Defeitos do tubo neural	1
Anomalias ecográficas e/ou gestação de evolução anormal.....	50
Marcadores ecográficos.....	63
Infecções.....	2 2
Atrofia muscular-espinhal.....	3
X-Frágil.....	2
Doença ligada ao cromossoma X.....	10
Doença metabólica	17
Outros diagnósticos moleculares.....	10

Segundo o nosso protocolo habitual, o doseamento da alfa-feto-proteína foi efectuado em todos os líquidos amnióticos colhidos.

Resultados:

Amniocenteses normais	915
Amniocenteses anormais	37

Anomalias encontradas:

Síndrome de Down (3x21)	16
Síndrome de Edwards (3x18)	2
Síndrome de Patau (3x13)	2
Anomalias de cromossomas sexuais	3
Outras cromossomopatias	4
Alfa-feto-proteína elevada	4

Doenças Metabólicas

Doença de Zellweger	1
Doença de Hunter ^(*)	1
Infecções por Citomegalovírus	1
Drepanocitose	1
Função renal alterada	1
Ataxia espino-cerebelosa dominante	1

A taxa de anomalias encontradas foi de 3,6%, o que, se excluirmos o valor de 4,9% obtido em 1999, é comparável às taxas dos anos anteriores e às esperadas em termos internacionais.

Com base nos referidos diagnósticos laboratoriais foram feitas 35 interrupções médicas de gravidez, sendo 24 no Centro Hospitalar de Gaia e 11 nos Hospitais da residência das grávidas.

Uma das interrupções efectuadas em Gaia diz respeito a um feticídio selectivo de um dos fetos de uma gravidez gemelar afectado de Síndrome de Down.

^(*) Com a colaboração da Faculdade de Farmácia de Lisboa

Os dois casos em que não foi feita a interrupção da gravidez são referentes a fetos afectados de XXY e XYY respectivamente.

O risco de aborto atribuível à amniocentese foi este ano de 0,6% (6 abortos em 949 amniocenteses).

Mantendo a habitual filosofia de colaboração, o nosso Centro de DPN continua a dar o seu apoio a outras instituições que também trabalham nesta área de diagnóstico. Assim, a Unidade de Citogenética recebeu 168 amostras de líquidos amnióticos provenientes dos seguintes Hospitais:

H. do Funchal	143
Maternidade Bissaya Barreto	6
H. Distrital de Faro	4
H. Garcia da Orta	1
H. S ^{ia} . Maria.....	4
H. Egas Moniz	1
Maternidade Alfredo da Costa.....	2
H. Distrital de Santarém	2
H. D. Estefânia	3
H. S ^{to} . António	1
H. Ponta Delgada	1

Com excepção das amostras provenientes do H. do Funchal, todas as outras tiveram outras indicações que não estudos cromossómicos, pelo que foram posteriormente estudadas nos laboratórios de Enzimologia, Biologia Clínica e Genética Molecular.

As indicações para as amniocenteses colhidas no exterior foram as seguintes:

Idade Materna avançada.....	115
Ansiedade materna	1

Antecedentes de cromossomopatia	2
Anomalias ecográficas e/ou gestações de evolução anormal	8
Atrofia musculoespinal	2
Marcadores ecográficos	16
Doenças Metabólicas	8
Doenças ligadas ao cromossoma X	5
X-Frágil	2
Outros Estudos moleculares	
Glicogenose	2
Distrofia Miotónica	2
Paramiloidose familiar	3
As anomalias encontradas foram as seguintes:	
Cromossomopatias sexuais	2
Outras cromossomopatias	1
Distrofia Duchenne/Becker	2
Doença de Hunter	1

No total a Unidade de Citogenética recebeu durante o ano 1.117 amostras de líquido amniótico para processamento de cariótipos.

Apenas em 3 casos não se obteve crescimento celular - taxa de sucesso, 99,7% .

2.2 – Biópsias do Córion

Foram efectuadas 9 biópsias do córion, todas por via transcervical

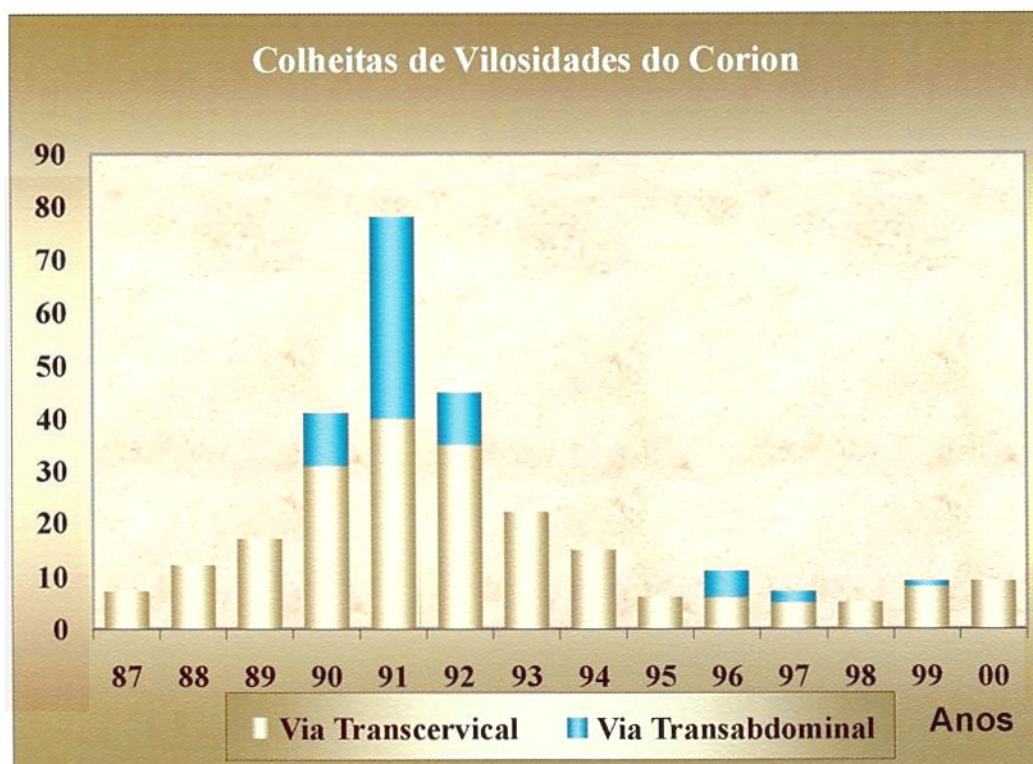


Fig. 2

Os motivos que levaram à sua realização foram os seguintes:

Idade Materna avançada	2
Doença Metabólica:	
Doença de Batten ^(*)	1
Deficiência em LCHAD ^(*)	1
Displasia camptomélica ^(*)	1
Imuno deficiência (PNP) ^(*)	1
Esclerose Tuberosa ^(*)	1
Distrofia Muscular de Duchenne.....	1
Retinite pigmentar ligada ao X.....	1
(feto feminino, pelo que não foi enviada para Edimburgo)	

^(*) Diagnósticos feitos em laboratórios estrangeiros, respectivamente de Londres, Lyon, Friburgo, Londres e Cardiff

Os resultados obtidos foram todos normais, com excepção de um que foi inconclusivo.

(Distrofia Muscular de Duchenne)

Houve um aborto imputável à técnica.

2.3 – Cordocenteses

Foram efectuadas 15 colheitas de sangue fetal pelos seguintes motivos:

Idade materna avançada	4
Anomalias ecográficas.....	9
Antecedentes de cromossomopatia	1
Esferocitose	1

Anomalias encontradas:

Síndrome de Patau ⁽¹⁾ (3 x 13)	2
Síndrome de Edwards (3 x 18)	2

Em todos se processou a interrupção médica da gravidez.

Não houve abortos imputáveis à técnica.

2.4 – Outras Técnicas Invasivas

Amniocentese para estudo da maturidade	8
Cistocentese fetal.....	2

⁽¹⁾ 1 já anteriormente referido nos líquidos amnióticos, logo, só há a acrescentar 3 I.M.G

2.5 – Exames ecográficos

Instituto de Genética	1.038
C. H. de Gaia:	
Ecografias	2.452
Fluxometrias obstétricas	375
Foram diagnosticadas 137 malformações, assim distribuídas:	
Sistema Nervoso Central	13
Face e Pescoço	5
Aparelho Genito-Urinário	52
Coração e Pulmões	26
Aparelho Gastro-intestinal, Parede Abdominal e Diafragma	9
Sistema esquelético	10
Outras anomalias	18

Com base nas anomalias encontradas foram feitas 3 interrupções de gravidez para lá das anteriormente mencionadas, e que não estavam associadas a resultados laboratoriais anormais:

Malformação do Sistema Nervoso Central	1
Displasia Óssea	1
Síndrome das Válvulas Uretrais Posteriores	1

DIVULGAÇÃO E ENSINO

3 – DIVULGAÇÃO E ENSINO

Dentro da função de ensino pós-graduado que lhe é inerente, recebemos durante o ano os seguintes estagiários licenciados em medicina:

- Dr.^a Eugénia Fernandes – Maternidade Júlio Dinis – 2/1 a 31/3
- Dr.^a Ana Paula Lopes – C. H. Gaia – 3/4 a 31/5
- Dr.^a M^a Virgínia Monteiro – H. D. Oliveira de Azeméis – 1/11/99 a 30/4/00
- Dr.^a Sónia Lopez – Maternidade Júlio Dinis – 1/11 a 31/12
- Dr. João Carlos Bernardo – Maternidade Júlio Dinis – 2/5 a 30/6

Colaboração em Cursos ministrados:

- No “V Curso de Pós-Graduação – ABC da Genética Clínica”
Lisboa, 23 e 24 de Novembro
“Diagnóstico Pré-Natal: uma actividade multidisciplinar”
Maximina Pinto
- Na “Escola Superior de Enfermagem da Imaculada Conceição”
Porto, 6 de Janeiro e 10 de Abril
“DPN - Considerações gerais”
Margarida Reis Lima

Palestras efectuadas

- No “3º Encontro de Pediatria do H. D. de Chaves”
Chaves, 28 a 30 de Novembro
“O papel da genética no diagnóstico pré-natal”
Maximina Pinto

- No “Encontro do Internato Complementar de Clínica Geral da Zona Norte”

Famalicão, 26 e 27 de Outubro

“Saúde Materna: da pré-concepção ao puerpério”

Maximina Pinto

- Nas “XXV^{èmes} Journées du Club de Conseil Génétique de Langue Française”

Lille, 21 a 23 de Setembro

“Conseil Génétique et diagnostique anténatal de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville“⁽¹⁾

Céu Mota

- Na “IV Reunião de Núcleos de Diagnóstico Pré-Natal”

Régua, 18 a 21 de Maio

“Apresentação dos resultados da Zona Norte ao Inquérito Nacional – Futuros Centros de DPN”

Maximina Pinto

“Diagnóstico Pré-Natal de um mosaico formado por dupla anomalia cromossómica: 45, X / 47, XXY + del (18q)”

M. L. Fonseca e Silva

“Avaliação do Centro de Diagnóstico Pré-Natal do IGM”

A. M. Fortuna⁽²⁾

“Morte Fetal por Citomegalovírus – caso clínico”

Cristina Pereira

⁽¹⁾ Prémio à melhor comunicação livre

⁽²⁾ Foi apresentado um estudo prévio sobre o mesmo tema nas XXXVI Conferências de Genética, Porto, 27 e 28 de Janeiro

A.M. Fortuna

“Malformação Cística Adenomatoide do Pulmão – a propósito de 2 casos”

Cristina Oliveira

“Síndrome de Grebe – A propósito de um caso clínico”

Ana P. Gama

“DPN e abordagem do Quilotórax Congénito. A propósito de um caso clínico”

Teresa Brito

- Nas “II Jornadas do C. H. de Gaia”
Espinho, 16 e 17 de Novembro

“Diagnóstico Pré-Natal na gravidez múltipla”

Odília Pinho

“Ecografia na gravidez múltipla”

Ana Barbosa

Trabalhos publicados

“Diagnóstico Pré-Natal de 21 casos de doenças metabólicas”

E. Ribeiro, M.L. Cardoso, M. Reis Lima, A. M. Fortuna, M.C. Mota, E. Martins, M. Pinto e L. Vilarinho

Prog. Diag. Pré-Nat. 2000, 12(1), 7-13

Actividade de Investigação

- Concluiu-se durante este ano o projecto N° 26/98, financiado pela Comissão de Fomento da Investigação em cuidados de Saúde, **“Avaliação da qualidade do Centro de Diagnóstico Pré-Natal do IGM/CHG”**.

Coordenadora – *Ana Maria Fortuna*

- Continuou a colaboração entre as Unidades de Citogenética e Genética Molecular, no que diz respeito à detecção rápida das aneuploidias e determinação do sexo fetal, sendo a partir de Maio o estudo alargado às gestações gemelares para determinação do tipo de zigotia.

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	12.538	
Amniocentese	10.394	
Amniofiltrações.....	125	
Total (colheitas de L. A.).....	10.519	
Revelando anomalias	375	
Biópsias do córion	285	
Revelando anomalias	23	
Cordocentese	127	
Revelando anomalias	12	
Abortos imputáveis à amniocentese	96	0,9%
Abortos imputáveis à amniofiltração	12	9,6%
Abortos imputáveis à biópsia do córion	21	7,4%
Abortos imputáveis à cordocentese	3	2,4%
Outras técnicas invasivas.....	31	
Ecografias	29.598	
Revelando anomalias	1.123	
Ecocardiografias fetais	54	
Revelando anomalias	4	

Considerando em conjunto todas as técnicas utilizadas, verifica-se que em 10.931 colheitas de produtos fetais efectuadas desde 1985, houve apenas 132 abortos imputáveis à técnica o que representa um risco global de 1,2%.

Durante o ano de 2000, e como consequência das 973 colheitas de produtos fetais efectuadas, realizaram-se 38 interrupções de gravidez, o que corresponde a uma taxa de interrupção de 3,9%.

Se analisarmos estes valores desde o início da actividade do nosso Centro até ao final do ano 2000, verificamos que num total de 10.931 colheitas de produtos fetais efectuadas, apenas se recorreu à interrupção médica da gravidez em 389 situações, o que corresponde a uma taxa de interrupções de 3,6%.

A Unidade de Citogenética recebeu este ano 1.141 produtos fetais para estudo cromosómico.

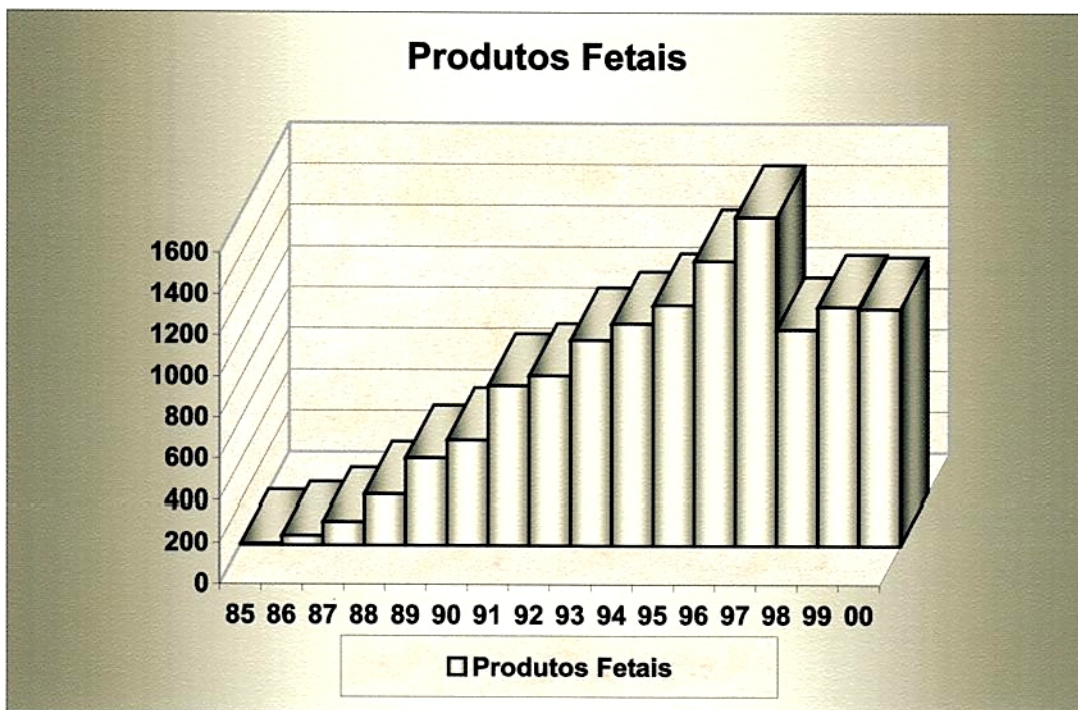


Fig. 3

Isto significa que não se confirmou a aparente retoma da tendência ascensional verificada o ano passado. Na nossa perspectiva será desejável, enquanto não fôr aumentada a capacidade de resposta do laboratório, que estes números se mantenham entre os 1.000 e os 1.200 cariótipos fetais/ano.

De todas as gestações referenciadas ao nosso Centro durante o ano 2000, 26 eram gestações gemelares, sendo 25 duplas e 1 tripla, com as seguintes indicações:

Idade materna avançada	20
Anomalias ecográficas	4
Antecedentes de anomalia cromossómica	2

Foram portanto efectuadas 25 amniocentese com punção dupla e uma com punção tripla, com as seguintes complicações:

Uma ruptura de membranas do 1º saco com recuperação do líquido amniótico e parto a termo; um resultado citogenético com sexo discrepante, provavelmente por punção inadvertida no mesmo saco.

Numa gravidez gemelar dupla, foi encontrada uma Trissomia 21, tendo sido feita o feticídio selectivo, já atrás referenciado.

**PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS
DA EQUIPA**

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA

- Delgado T, Gomes S, Barbosa A, Valente F, Pinho O, Pina R, Pinto M, Oliva Teles N, Fonseca e Silva ML, Pinto Leite R, Reis Lima M, Fortuna A, Marques J, Santos R, Sá Miranda MC, Vilarinho L, Tavares Fortuna, Osório R.

“Centro de Diagnóstico Pré-Natal – Centro Hospitalar de V.N.Gaia/Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães: Análise Rectrospectiva de 8 Anos”

Cli. Obst. e Med. Materno-Fetal, 1993, 3 (1) 25-47

- Valente F, Barbosa A, Delgado T, Gomes S, Tavares Fortuna

“Displasias Ósseas: Experiência da Unidade de Diagnóstico Pré-Natal do CHVNG/ Instituto de Genética Médica do Porto”

Cli. em Obst. e Med. Materno-Fetal, 1993, 3 (1) 48-51

- Serra H., Felgueiras E, Barbosa A, Valente F e Delgado T.

“Trissomia do Cromossoma 18. Marcadores Ecográficos”

Prog. Diag. Pré-Natal, 1995, 7 (2), 105-8

- Felgueiras F., Serra H., Paredes E., Valente F., Barbosa A. e Gomes S.

“Anomalias do Sistema Nervoso Central - Diagnóstico Pré-Natal”

Prog. Diag. Pré-Natal, 1995, 7 (6), 412-5

- Duarte A., Barbosa A. e Valente F.

“Hipofosfatase Congénita. Caso Clínico”

Prog. Diag. Pré-Natal, 1995, 7 (8), 587-590

- Duarte A., Barbosa A. e Valente F.

“Diagnóstico Pré-Natal do Cordão Umbilical com Artéria Única”

Rev. Gin. Obst., 1995, 18 (41) , 5-7

- *Barbosa A. e Valente F.*

“Lesões Quísticas Intra-Abdominais Fetais“

Prog. Diag. Pré-Natal, 1995, 7 (2), 114-7

- *Vaz Osório R.*

“O Aconselhamento Genético e o Diagnóstico Pré-Natal ao Serviço das Famílias”

Hum. Teol. 1995, 16, 405-9

- *Pinto O. e Carmona C.*

“Reacção Psicológica da grávida à interrupção voluntária da gravidez por anomalia fetal“

Prog. D.P.N., 1996, 8 (5), 237-243

- *Paredes E., Sena H., Barbosa A. e Valente F.*

“Encefalomácia multiquística em gravidez gemelar - Diagnóstico Pré-Natal”

Prog. D.P.N., 1996, 8 (7), 364-7

- *Santos P., Gonçalves J., Barbosa A. e Valente F.*

“Teratoma Sacrococcígeo Fetal: Diagnóstico Pré-Natal. A propósito de um caso clínico”

Prog. D.P.N., 1996, 8 (8), 434-9

- *Oliva Teles N. e Pinto M. R.*

“Anomalias cromossómicas inesperadas em líquidos amnióticos – 10 anos de diagnóstico pré-natal”

Prog. DPN 1997, 9 (5), 263-7

- *Pinto M. R. e Fortuna A. M.*

“ Prenatal Diagnosis in Portugal”

Europ. J. Human Gen., 1997, 5, (1),61-63

- *Pinto M R, Fonseca e Silva ML, Ribeiro M C and Pina R.*

“Prenatal Diagnosis of Mosaicism for Tetrasomy 18p: Cytogenetic, FISH and Morphological Findings”

Pren. Diag. 1998, 18,1095-7

- *Pinto M. R.*

“Consentimento informado para o rastreio bioquímico do Síndrome de Down: será que as mulheres estão suficientemente informadas?”

Prog. Saúde Reprod. 1999,6,2

- *Ribeiro E., Cardoso M. L., Reis Lima M., Fortuna A. M., Mota M. C., Martins E., Pinto M. e Vilarinho L.*

“Diagnóstico Pré-Natal de 21 casos de doenças metabólicas”

Prog. Diag. Pré-Nat. 2000, 12(1), 7-13

