



www.insa.pt

 _Relatórios

_título:

_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

_sub.título:

_Relatório 2009

_edição:

_INSA,IP

_Autores: _Comissão Executiva do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce:

_Rui Vaz Osório / Laura Vilarinho

_local / data:

_Lisboa

_Setembro 2010



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge





Catlogação na publicação:

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce
Programa Nacional de Diagnóstico Precoce : relatório 2009 / Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce; Rui Vaz Osório, Laura Vilarinho – Lisboa :
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, 2010.

ISBN: 978-972-8643-58-4

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2010.



Título: Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório de actividades em 2009.
Autores: Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce (Rui Osório, Laura Vilarinho)
Editor: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães.
Design e Paginação: Nuno Almodovar *Impressão e acabamento:* DPI Cromotipo
ISBN: 978-972-8643-58-4 *Depósito Legal:* 316683 / 10
Lisboa, Setembro de 2010



Comissão Nacional para o
Diagnóstico Precoce

National Committee of Newborn
Screening Program



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge, IP

Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa

www.insa.pt

t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt



www.insa.pt



Relatórios

_titulo:

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

_sub.titulo:

Relatório 2009

_edição:

INSA,IP

_Autores: *Comissão Executiva do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce:*

Rui Vaz Osório / Laura Vilarinho

_local / data:

Lisboa

Setembro 2010



www.insa.pt

INSA



Relatório 2009 - Programa Nacional de Diagnóstico Precoce





_índice



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge

| | |
|--|------------|
| 01_ Introdução | 002 |
| 02_ Desenvolvimento do Programa | 004 |
| 03_ Centros de Tratamento | 016 |
| 04_ Assistência aos doentes | 018 |
| 05_ Resultados | 022 |
| 06_ Conclusões | 032 |
| 07_ Nota final | 035 |
| 08_ Publicações científicas da equipa | 036 |
| 09_ Anexos | 042 |

'relatório _2009



www.insa.pt



_Relatório 2009 _Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



_Introdução

Na introdução do relatório do ano transacto mostrámo-nos optimistas em relação ao futuro do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Tínhamos chegado a acordo com o INSA, o esquema organizativo aprovado tinha todas as condições para funcionar, e as perspectivas eram realmente para acreditar.

Porém, quando escrevemos a nota final do mesmo relatório já alguns problemas tinham surgido, o que nos levou a fazer as primeiras reservas.

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

Nesse sentido a Comissão Executiva teve no final do ano uma reunião com o Prof. Pereira Miguel em que estes problemas foram discutidos, tendo por nós sido propostas as seguintes medidas:

1 – Simplificação da burocracia existente nas encomendas de consumíveis, ficando uma só pessoa responsável por tudo o que disser respeito ao Diagnóstico Precoce.

2 – Manutenção de pessoal fixo e suficiente no secretariado da Unidade.

Se estas duas medidas forem cumpridas, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce rapidamente retomará a eficiência e qualidade que lhe são habituais. Fazemos questão de sublinhar que, felizmente, e em grande parte graças à dedicação e profissionalismo de todas as pessoas envolvidas, tudo isto se passou sem prejuízo visível para os doentes.



O trabalho desenvolvido para se conseguir a integração do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce no Instituto Ricardo Jorge numa forma sustentada e capaz de estabilizar a sua orgânica e garantir a manutenção da sua eficácia, ficou concluído em 2009. No final do ano foi enviado pelo Prof. Pereira Miguel ao Ministério da Saúde para publicação, um projecto de despacho que definia o que é o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, quais os seus objectivos e estratégias de intervenção, estrutura, perspectivas de desenvolvimento, etc. O despacho nº 752/2010 foi publicado em Janeiro e a ele nos referiremos com mais pormenor no relatório do próximo ano.

São boas notícias para o rastreio neonatal, que assim vê publicamente reconhecida a sua importância no contexto da saúde pública do nosso país e confirmada em lei a sua estrutura e os seus objectivos.



02

Desenvolvimento do Programa

_No dia 15 de Janeiro recebemos a visita do Prof. Spronsen, médico pediatra no Hospital de Groningen, Holanda, e Professor na Faculdade de Medicina da mesma cidade, onde se dedica ao estudo e tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo. Conheceu a Unidade de Genética Médica, onde teve uma reunião com os Drs. Júlio Rocha, Manuela Almeida e Carla Carmona e fez ainda uma visita à Unidade de Rastreio Neonatal onde tomou conhecimento da nossa organização que muito elogiou.

_Na Assembleia Geral da APOFEN realizada no Centro de Genética Médica em 14 de Março e dada a preocupação dos pais relativamente ao futuro do Programa de Diagnóstico Precoce, o Dr. Vaz Osório fez o ponto da situação informando-os sobre o desenvolvimento das negociações e os resultados obtidos.

_Ao longo do ano e por iniciativa da APOFEN foram realizados vários cursos da “Escola de Cozinha”, no sentido de ensinar às mães das crianças com Doenças Hereditárias do Metabolismo a melhor utilização possível dos produtos dietéticos hipoproteicos. Realizaram-se cursos no Porto (6 de Maio), Lisboa (28 de Março), e Faro (2 de Maio), com a colaboração de médicos e nutricionistas especializados. Todos os cursos tiveram uma grande e interessada frequência das mães, que anseiam sempre pela concretização de iniciativas deste género.

_De 24 a 26 de Abril realizou-se em Ourense, Espanha, a “XVIII Convivencia PKU y OTM”, da Associação Galega da Fenilcetonuria e Outros Transtornos Metabólicos. O Dr. Vaz Osório esteve presente em representação do nosso país.

_Continuou a distribuição de cartazes pelas diferentes Associações Regionais de Saúde, no seguimento do programa de divulgação perante os pais da possibilidade de consulta na Internet de informações sobre o rastreio.

_No sentido de se conseguir a participação a 100% do Ministério da Saúde no novo medicamento Kuvan – BH4 que a Merck Serono recentemente introduziu no mercado, desenvolveram-se as seguintes iniciativas:

- Em 26 de Junho a Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce elaborou um parecer que se publica em anexo (Anexo 1)
- Em 21 de Setembro numa reunião em Coimbra com os representantes dos Centros de Tratamento do Porto, Coimbra, Lisboa, Funchal, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo, definiu-se que serão somente avaliadas as crianças que ao rastreio tenham apresentado valores entre 6 e 15 mg/dl de fenilalanina, dado serem as que, em princípio terão ainda alguma actividade residual de fenilalanina hidroxilase, e que o tratamento só será iniciado a partir dos 4 anos de idade.
- O Dr. Vaz Osório participou nas reuniões de trabalho que se realizaram em 8 e 19 de Outubro na Direcção Geral de Saúde e na INFARMED para discussão do problema.

_O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce esteve presente no evento “Maia Saúde 2009” que se realizou no Parque Central daquela cidade de 4 a 7 de Junho. O nosso stand foi muito visitado, e tudo o que diz respeito à “picada no pezinho” foi alvo de grande interesse por parte da população.

_De 11 a 18 de Junho a APOFEN organizou em Melgaço o 2º Campo de Férias destinado a crianças com Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico. É uma ótima oportunidade de convívio para estas crianças, que mesmo com doenças muito diferentes



se sentem mais apoiadas e confiantes por partilharem com outras as suas dificuldades alimentares.

_Em Junho iniciou-se a nossa colaboração com os Drs. Gerard Loeber e Marion Koopmans, do Instituto Nacional de Saúde Pública de Bilthoven(RIVM), Netherlands, num estudo sobre a disseminação da nova gripe A, fornecendo sangue excedentário do rastreio para pesquisa dos antigénios H1/N1.

_Em Agosto apresentámos a nossa candidatura ao projecto de integração entre as nossas bases de dados e a do projecto “Nascer Cidadão” da Direcção Geral de Saúde.

O objectivo é podermos beneficiar do futuro registo neonatal de dados para maior facilidade na informatização dos dados pessoais constantes da ficha de rastreio.

_De 11 a 13 de Agosto o Instituto Ricardo Jorge recebeu em Lisboa a visita de 44 médicos cubanos que vêm trabalhar para Portugal. A Dr.^a Laura Vilarinho explicou-lhes como funciona o nosso programa de rastreio, tendo ainda sido distribuído por todos o nosso último Relatório de Actividades.

_Desde que os produtos dietéticos passaram a ser comparticipados a 100%, tornou-se legalmente imperativo que estes produtos só pudessem ser fornecidos mediante receita médica. Compreende-se esta medida como um meio de evitar os abusos, mas desde o princípio que se verificou ser muito difícil de aplicar. A verdade é que os produtos dietéticos não são medicamentos, e que as receitas médicas em vigor não são minimamente apropriadas para o efeito. Acresce que a limitação deste receituário aos Centros de Tratamento protocolados com o Instituto de Genética é gravosa para os doentes de longe, que sendo habitualmente seguidos em Hospitais Centrais da sua área só se deslocam a Lisboa, Porto ou Coimbra para controlos espaçados.

Estes problemas foram levantados pelos doentes perante o Ministério da Saúde que nos pediu um parecer sobre o assunto. Como sempre defendemos estas posições, enviamos um parecer favorável, dizendo que os produtos dietéticos não devem ser considerados medicamentos, e como tal a sua prescrição poderá mesmo ser feita por nutricionistas, desde que integrados nos grupos de trabalho dos Centros de Tratamento. Os hospitais do interior com condições reconhecidas pelos Centros de Tratamento para acompanhar estes doentes, deveriam também poder fazer estas prescrições, evitando-se assim longas deslocações dos doentes só para a obtenção duma receita de alimentos.

Este nosso parecer foi posteriormente enviado pelo Ministério à INFARMED, que em 6 de Agosto emitiu também um parecer em que diz claramente que “os produtos dietéticos não estão classificados como medicamentos e como tal são parte das competências da Direcção Geral da Saúde.

A legislação referida apenas se aplica aos produtos com o estatuto de medicamentos”

Na sequência deste parecer e com colaboração da nossa Consulta de Nutrição, foi elaborada uma proposta de despacho que termina assim:

1 – Todos os produtos dietéticos hipoproteicos necessários aos doentes afectados de erros congénitos do metabolismo passam também a ser prescritos pelos técnicos superiores de nutrição aos doentes por si acompanhados no Centro de Genética Jacinto de Magalhães ou nos Centros de Tratamento dos Hospitais com ele protocolados, conforme o despacho nº 4326/2008, de modo a poderem ser inseridos adequadamente no plano alimentar que esses técnicos venham a instituir ao doente.

2 – A prescrição será feita em formulário próprio para o efeito e deverá ser obrigatoriamente impresso em folha com o logótipo do respectivo Centro de Tratamento.



Ficamos a aguardar a decisão do ministério para que o modelo de formulário possa ser elaborado e apresentado para posterior aprovação.

Relativamente ao alargamento desta competência a outros hospitais, o Secretário de Estado da Saúde Dr. Manuel Pizarro entende que devem ser primeiro ouvidas as diferentes ARS.

_Efectuamos um estudo piloto em 100.000 recém-nascidos para avaliar a possibilidade de incluir no rastreio neonatal mais algumas doenças hereditárias do metabolismo, mantendo como principal critério a existência de tratamento específico. Patologias estudadas:

_Défice de SCHAD (Short Chain Hydroxy Acyl Co-A Dehydrogenase)

_Acidúria Metil Malónica por défice de Vitamina B12 (Cbl C/D)

_Acidúria Glutárica tipo II (forma moderada)

Estas patologias já foram incluídas no painel apresentado o ano passado visto ter sido encontrado um caso de cada durante o estudo piloto.

O défice de SCHAD e a Acidúria Glutárica tipo II completam o leque das doenças da β -oxidação dos ácidos gordos e a Acidúria Metilmalónica por défice de vitamina B12 completa o grupo das Acidúrias Metilmalónicas mais frequentes.

_Painel das doenças rastreadas:

_Hipotiroidismo Congénito

_Doenças Hereditárias do Metabolismo

Aminoacidopatias

Fenilcetonúria (PKU)/ Hiperfenilalaninemias
Tirosinemia Tipo I
Tirosinemia Tipo II
Leucinoze (MSUD)
Citruinemia tipo I
Aciduria Arginino-succínica
Hiperargininemia
Homocistinúria clássica
Hipermetioninemia (def. MAT)

Acidúrias Orgânicas

Acidúria Propiónica (PA)
Acidúrias Metilmalónicas (MMA, Mut-, CbC/D)
Aciduria Isovalérica (IVA)
Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)
Acidúria Glutárica Tipo I (GA I)
3-Metilcrotonilglicinúria (def. 3-MCC)
Aciduria 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
(aciduria glutárica tipo II, forma moderada)
- Def. primária em carnitina (CUD)
- Def. da desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia curta (SCHAD)

_A Dr.^a Manuela Almeida e o Dr. Júlio Rocha estiveram presentes e em representação do nosso país, no “European Metabolic Dietetic Group (EMDG) Meeting”, a 29 de Março em Londres. O EMDG é um grupo de trabalho em que participam nutricionistas e dietistas europeus, para levarem a cabo estudos e actividades em prol das doenças metabólicas

_O Dr. Hugo Rocha continua a exercer a função de Professor Adjunto Convidado da Disciplina de Bioquímica na Cooperativa de Ensino Politécnico e Universitário, Porto

_O Dr. Júlio Rocha é Professor da disciplina de Alimentação e Nutrição Humana na Escola Superior de Enfermagem, Universidade de Trás os Montes e Alto Douro

_A Doutora Laura Vilarinho participou como docente nos seguintes cursos:

“V Advanced Course on Diagnosis and Treatment of Metabolic Diseases”

Porto Alegre, Brasil, 18 a 23 de Julho

“Curso de Doenças Hereditárias do Metabolismo” sob o tema “Rastreio Neonatal: avaliação de 5 anos de rastreio alargado”

Porto, Ordem dos Médicos, 10 e 11 de Dezembro

É ainda Professora Convidada da Licenciatura de Bioquímica no Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte

_Foram dadas as seguintes entrevistas relacionadas com o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce:

Dr. Rui Vaz Osório:

Março – “Rádio França Internacional”, para a África Lusófona

Outubro – Jornal “Público”

Novembro – SIC, Porto Canal e TV Regiões

Dr.^a Laura Vilarinho:

Novembro – RTP1

Dezembro – Porto Canal e Diário de Notícias



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

_Após longo interregno reiniciaram-se no agora Centro de Genética Médica as reuniões científicas das quartas-feiras, cabendo ao Diagnóstico Precoce o privilégio de organizar a primeira sessão, que ocorreu em 11 de Março.

“Diagnóstico Precoce – organização e integração no INSA”

Rui Vaz Osório

“Estado nutricional, síndrome metabólico e inflamação em doentes com fenilcetonúria”

Júlio Rocha

_No **“Curso de pós graduação em Direito da Medicina”**

Porto, Ordem dos Médicos, 13 de Março

“Bancos de ADN – Fins Clínicos”

Rui Vaz Osório

_No **Congresso Científico da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto “Doenças Raras, do indivíduo à sociedade”**.

Porto, Faculdade de Economia, 1 e 2 de Abril

“Doenças Metabólicas. Fenilcetonúria”

Manuela Almeida

“Leucinose: tratar apenas para salvar?”

Júlio Rocha

“Rastreio Neonatal em Portugal: passado, presente e futuro”

Laura Vilarinho

_No **Dia do INSA**, Lisboa, 29 de Setembro

“Atribuições e estrutura do Departamento e Genética”

“O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce”

Laura Vilarinho

- No **“VI Simposium Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas”**

Curia, 29 e 30 de Outubro

“Glicogenose Tipo I” - Aginaldo Cabral

“Doenças Hereditárias do Metabolismo Centros de Referência” – Elisa Leão

“A perspectiva das Associações de Doentes” – Rui Barros Silva



_No “X Encontro Nacional da APOFEN”

Curia, 20 a 22 de Novembro

“Acompanhamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo na transição da adolescência para a idade adulta” - Esmeralda Martins, Luísa Diogo, Sílvia Sequeira e Júlio Rocha

“Doenças do ciclo da ureia” - Esmeralda Martins

“Fenilcetonúria” – Paula Garcia

“Centro de Tratamento” – Júlio Rocha

_No “II Congresso Científico de Saúde – Doença como Herança Genética”

Lisboa, Faculdade de Farmácia, 26 e 27 de Novembro

“Diagnóstico Neonatal”

Rui Vaz Osório

_No “International Workshop for glutaric aciduria Type I”

San Diego, USA, 3 de Setembro

“Newborn screening for glutaric aciduria Type I”

Hugo Rocha

_No “I Simposio Internacional de Actualizacion en Enfermedades Raras”

Sevilha, 6 de Março

“Importance of Genetics in the Diagnosis of Inherited Metabolic Disorders”

Hugo Rocha

_Nos “Seminários Ricardo Jorge”

Lisboa, 12 de Janeiro

“Défices cognitivos específicos numa amostra de 130 doentes com fenilcetonúria diagnosticados e tratados precocemente”

Carla Carmona

_Nas “IV Jornadas de linguagem infantil: da normalidade à patologia”

Braga, 24 de Janeiro

“Inteligência, afectividade e linguagem: tudo o que fazemos, fazemos com o cérebro”

Carla Carmona

_No “I International Congress on Family, School, and Society: Special Education”

Porto, Universidade Fernando Pessoa, 9 a 11 de Novembro

“From an Inclusive School to an Inclusive Society: the need to mobilize extra school resources”

Carla Carmona



_Na "European Society Conference"

Belek, Turquia, 30 de Outubro a 1 de Novembro

"What may we expect of IQ data in adolescents and young adults with PKU?"

Carla Carmona

"Protein insufficiency and low hemoglobin in phenylketonuric patients"

Júlio Rocha

_No "The 6th International Society for Neonatal Screening European Meeting"

Praga, 26 a 28 de Abril

"Four years of Expanded Newborn Screening in Portugal"

Laura Vilarinho

_No âmbito do "The Dietary Management of Inborn Errors of Metabolism Meeting",

Londres, 26 e 27 de Março, participaram nos seguintes Workshops:

"Post graduate training in IMD" – Manuela Almeida e Júlio Rocha

"Breast feeding and nutritional issues" – Manuela Almeida e Júlio Rocha

"Cooking in low protein foods" – Manuela Almeida

"Adult clinics" – Júlio Rocha

_O Dr. Vaz Osório, no âmbito do plano de divulgação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce e das novas perspectivas de desenvolvimento da Genética Médica, proferiu palestras nas seguintes escolas.

_Escola Alcaide de Faria, Barcelos, 30 de Abril

_Colégio de Calvão, Aveiro, 29 de Maio

_Escola de Valadares, Gaia, 12 de Novembro

_Escola Filipa de Vilhena, 12 de Novembro

_Escola Inês de Castro, Gaia, 17 de Dezembro



Posters apresentados

No “VI Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas”

Curia, 29 e 30 de Outubro

“Glutaric aciduria type II: mild to moderate forms of presentation in the same family”

Martins E, Rocha M, Guimas A, Rocha H, Nogueira C, Valongo C e Vilarinho L

“Short-Chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCHAD):

first case in the world detected by tandem-mass”

Marques J, Ramos A, Vieira A, Rocha H, Bennet M e Vilarinho L

“Biotinidase deficiency – early onset form”

Valongo C, Santos R, Nogueira C, Rocha H, Andrade T, Bernardo T, Araújo A, Vilarinho L e Quelhas D

“Detection and characterization of patients with carnitine transporter defect”

Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Rocha H, Lopes L, Gomes D e Vilarinho L

“Six cases of 3-methylcrotonylglycinuria without excretion of the pathognomonic marker”

Fonseca H, Marcão A, Sousa c, Rocha H, Lopes L, Gomes D, Valongo C e Vilarinho L

“Twins with Cobalamin C Defect Detected in Newborn Screening”

Martins R, Martins S, Alves C, Noronha M, Nogueira C, Vilarinho L, Tavares Almeida I, Gaspar A

“Trimethylaminuria (Fish Odor Syndrome): Molecular study of 10 portuguese patients”

Esteves S, Nogueira C, Martins E, Rodrigues E, Leão E, Januário L, Mesquita S, Dourado R, Gaspar A, Vilarinho L

Na “13ª Reunião da Sociedade Portuguesa de Genética Humana”

Porto, 9 a 21 de Novembro

“Tyrosinemia type I in Portugal: molecular characterization of patients identified through newborn screening”

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

No “VIII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo”

Bilbau, 22 a 24 de Outubro

“Isovaleric aciduria in Portugal in the expanded newborn screening era”

Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Gaspar A, Martins E, Almeida IT e Vilarinho L

No “11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism”

San Diego, USA, 29 de Agosto a 2 de Setembro

“Mothers through sons – the other side of expanded newborn screening.

Data from Portuguese Newborn Screening Program”

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

“Expanded Newborn Screening in Portugal: Four years results”

Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Gomes D, Lopes L e Vaz Osório R



“Glutaric aciduria type II: clinical and molecular characterization of four patients”

Martins E, Bandeira A, Rocha H, Leitão L e Vilarinho L

“Cholestasis as early onset presentation in Hyperargininemia”

Martins E, Silva E, Rocha H, Bandeira A, Lopes L e Vilarinho L

“Protein insufficiency and low hemoglobin in phenylketonuric patients”

Rocha J, Almeida M, Soares G, Salcedo G, Guimarães J, Borges N, van Spronsen F

“Post graduate training in inherited metabolic disorders for dietitians in Europe”

Almeida M, Júlio R, e restantes elementos do European Metabolic Dietetic Group

No **“EMBO the Biology of Molecular Chaperones – Cellular Protein-Homeostasis in Disease and Ageing”**

Dubrovnik, Croácia, 23 a 28 de Maio

“Use of Drosophila as a model system to study multiple Acyl CoA dehydrogenation deficiency (MADD)”

Alves E, Marques A, Henriques B, Tostões R, Rocha H, Vilarinho L, Martinho R e Gomes

No **“IV Congresso Internacional de Neonatologia”**

Lisboa, 12 a 14 de Novembro

“Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in Portuguese level III NICUs”

Moreira A, Oliveira M, Vilarinho L, Vaz Osório R e Costeira M

Trabalhos publicados

Quental S, Gusmão A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ

“Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene”

Ann. Hum. Genet. 2009, May; 73 ; 40(5):351-6

Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R

“Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns”

Euro Surveill. 2009;14(9):13-5

Rocha J, Martel F

“Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients”

J. Inher. Met. Dis. 2009, 32:472-80



_Rocha J, Sequeira S, Cabral A, Almeida M

“Consenso para o tratamento nutricional das doenças do ciclo da ureia”

Acta Ped. Port., 2009, 40(2):83-92

_Almeida M, Nogueira M, Rocha J

“Intolerância hereditária à frutose – Informação para Pais e Professores”

ISBN, 2009:978-972-8643-39-3

_Almeida M, Rocha J, Bastos A

“Tirosinemia tipo I – Informação para Pais e Professores”

ISBN, 2009:978-972-8643-39-3

_Vilarinho L, Tafulo S, Sibilio M, Kok F, Fontana F, Diogo L, Venâncio M, Ferreira M, Nogueira C, Valongo C, Parenti G, Amorim A, Azevedo L

“Identification of novel L2HGDH gene mutations of update of the pathological spectrum”

J. Hum. Gen., 2009, 0:1-4

_Martins L, Bandeira A, Rocha H, Marcão A, Vilarinho L

“Benefícios do Rastreio Neonatal nas Doenças da Beta-oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos”

Nascer e Crescer 2009, 18(4):246-51

_No livro “Diagnostico y tratamiento de las Enfermedades Metabolicas Hereditarias” de Pablo Sanjurjo e Antonio Baldellou, 3ª edição, 2010, Madrid

Capítulo 66 - **“Defectos congénitos de la glicosilacion”**

L. Vilarinho, D. Quelhas e E. Leão Teles

Capítulo 81 - **“Defectos del metabolismo de la creatina”**

E. Leão Teles, L. Almeida e L. Vilarinho



Doutoramentos

_A Dr.^a Esmeralda Martins, pediatra do Centro Hospitalar do Porto, continua o seu trabalho de doutoramento subordinado ao tema *“Doenças Hereditárias do Metabolismo: evolução dos doentes com rastreio versus diagnóstico”*.

Orientadora, Doutora Laura Vilarinho

_A Dr.^a Mariana Ferreira, bioquímica, continua o seu trabalho de doutoramento subordinado ao tema *“Complex I deficiencies: a molecular and functional approach”*

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Orientadora, Doutora Laura Vilarinho

Mestrados

_A técnica Helena Fonseca concluiu o seu mestrado em Biologia Molecular e Celular com o título *“3 – Metilcrotonilglicinúria: identificação e caracterização molecular”*

Defesa da tese – 15 de Dezembro, Universidade de Aveiro

_A técnica Carmen Sousa finalizou o seu mestrado em Biologia Molecular e Celular com o título *“Detecção e caracterização molecular de defeitos no ciclo da carnitina”*

Defesa da Tese - 15 de Dezembro, Universidade de Aveiro

_A licenciada Luzia Leitão concluiu o seu mestrado sob o tema *“Caracterização molecular de quatro patologias (Acidúria glutárica tipo II, Tirosinemia tipo I, Citrulinemia tipo I e Deficiência da holocarboxilase sintetase) incluídas no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce”*

Defesa de tese – 27 de Setembro, Universidade do Minho

_A Doutora Laura Vilarinho, orientadora dos referidos mestrados integrou, por inerência, os respectivos Júris

_A Doutora Carla Carmona foi Co-orientadora dos seguintes trabalhos de Mestrado na área de Psicologia da Saúde: *“Desenvolvimento neuropsicológico nas crianças e adolescentes fenilcetonúricos”*

Licenciada Ana Salazar Laúndes

“Estratégias de coping e qualidade de vida familiares na população de adolescentes com fenilcetonúria”

Licenciada Elisabete Lopes de Almeida

_O Dr. Júlio Rocha regeu as disciplinas de Bioquímica I e II no Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, dando ainda uma aula sob o tema

“Fenilcetonúria – casos clínicos”, num Seminário integrado no mesmo Mestrado.



_A Dr.^a Manuela Almeida e o Dr. Júlio Rocha apresentaram uma aula sobre “*Nutrição nas Doenças Metabólicas*” no Mestrado de Nutrição Clínica da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

_A Doutora Laura Vilarinho deu uma aula sob o tema “*Rastreio Neonatal em Portugal*”, no âmbito do Programa Doutoral em Saúde Pública e do Mestrado em Epidemiologia na Faculdade de Medicina do Porto, 6 de Maio.

Deu ainda aulas sob o tema “*Doenças Hereditárias do Metabolismo: aspectos bioquímicos, enzimáticos e moleculares*”, no Mestrado de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia de Coimbra, em 22 e 23 de Julho.

Estágios

_Para a sua Licenciatura em Biologia Aplicada, da Universidade do Minho, estagiou na Unidade de Rastreio a aluna Sara Barbosa, tendo efectuado um trabalho intitulado “*Rastreio Neonatal – Comparação de vários tipos de papel de filtro utilizados na colheita da amostra no mercado internacional*”



03

_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 no Porto e no Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, no dia 25 de Março.

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

Discutiram-se os novos casos detectados, confirmaram-se os diagnósticos do rastreio, apresentaram-se propostas para o futuro e basicamente reafirmou-se que o nosso objectivo não é unicamente rastrear patologias, mas também oferecer boas condições de tratamento aos nossos doentes e criar mecanismos que nos permitam avaliar o seu desenvolvimento ao longo dos anos.

Foi nesse sentido que a Dr.^a Elisa Leão realçou a importância de se proceder a estudos sobre a evolução dos doentes com Hipotiroidismo Congénito, incluindo aqueles que ao rastreio apresentavam aparentemente formas mais benignas e com valores de TSH menos elevados.

A Doutora Laura Vilarinho lembrou que de há três anos a esta parte os critérios de chamada vêm sendo mais rigorosos do que anteriormente, o que levou a que este ano fossem detectados alguns casos de Hipotiroidismo em recém nascidos com valores de TSH < 20 μ U/ml. Acresce que, por sugestão da Dr.^a Maria José Costeira, tem sido agora regra fazer sempre uma segunda colheita no caso de recém nascidos prematuros. Entende por isso que a ideia é positiva e que há muito interesse em saber se este esforço tem valido a pena em termos de evolução da doença.

O Dr. Júlio Rocha referiu que faz todo o sentido averiguar se os doentes hipotiroideus que não aderem bem ao tratamento apresentam ou não alterações do metabolismo lipídico. A Dr.^a Alice

Mirante achou a ideia interessante, até porque costuma fazer essa avaliação nos casos de hipotiroidismo adquirido.

O Dr. Vaz Osório defendeu também o interesse de todos estes estudos, embora lembrando que actual dispersão dos doentes por vários hospitais os torna em princípio de concretização mais complicada. A iniciativa deverá partir logicamente dos Centros de Tratamento, dando a Comissão Executiva todo o apoio técnico ou logístico que se entenda como necessário.

Relativamente à apresentação dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo, e depois da sempre difícil confirmação dos respectivos diagnósticos, a discussão centrou-se no diagnóstico e tratamento das Hiperfenilalaninemias Moderadas, tendo o Dr. Júlio Rocha referido que quando estes doentes ficam muitos meses em observação sem serem sujeitos a uma dieta hipoproteica, rejeitam habitualmente a introdução de novos sabores. Isto torna muito complicada a aceitação futura da dieta.

A Dr.^a Manuela Almeida foi mesmo de opinião que, na dúvida, é sempre preferível iniciar o tratamento durante o período de observação e retirá-lo posteriormente caso se verifique ser uma forma transitória.

A Doutora Laura Vilarinho referiu que na Alemanha só se inicia o tratamento a partir dos 10,0 mg/dl de fenilalanina, e que os nossos critérios actuais, deveriam talvez ser repensados. Além disso, optar por essa sugestão obrigaria a enviar todos os casos hiperfenilalaninemias moderadas para os Centros de Tratamento, quando actualmente só o fazemos quando e se os valores atingirem os 6 mg/dl de fenilalanina.

Trata-se dum problema que terá de ser muito bem pensado e que só poderá ser esclarecido depois de estudos bem fundamentados.



Em conclusão, foi uma boa sessão de trabalho que, assim o desejamos, possa ter continuidade em estudos que venham a contribuir para melhorar a assistência aos doentes rastreados.

Um as palavras de felicitação a toda a equipa, que tanto tem contribuído para que as crianças com Doenças Hereditárias do Metabolismo, algumas com prognóstico tão reservado, tenham sido tão bem acompanhadas e com resultados tão satisfatórios, apesar da actual falta de médicos especializados nesta área.



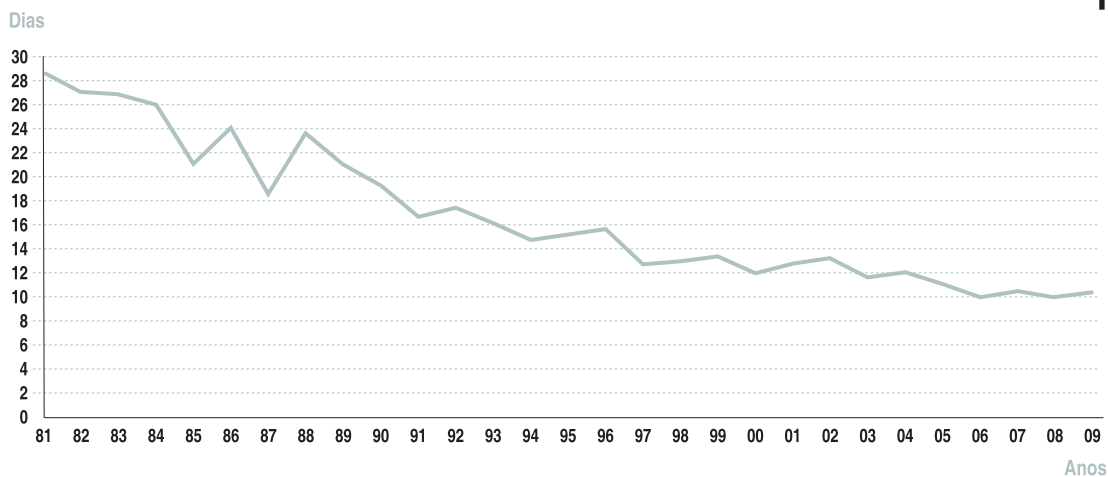
04

Assistência aos Doentes

A média do tempo de comunicação do diagnóstico foi este ano de 10,6 dias, mantendo-se portanto estabilizada

entre os 10/11 dias, nosso objectivo desde que em 2004 alteramos as datas da colheita de sangue.

Figura 1: Média de início de tratamento



O alargamento do rastreio a diversas Doenças Hereditárias do Metabolismo em 2004 e a necessidade de encurtar o tempo de início do tratamento levou-nos a antecipar a colheita, até aí realizada aos 4/7 dias de vida, para os 3/6 dias actuais e assim conseguimos ganhar 1 dia ao início

do tratamento. Porém, nem tudo está a correr tão bem como desejaríamos. Se é verdade que as colheitas feitas ao 3º ou 4º dias de vida passaram a ser mais frequentes em 2009 do que em 2003 e 2005 (Fig. 2), as fichas passaram a demorar mais tempo a chegar ao Instituto, como se pode verificar na Fig. 3.

Figura 2: Dias à Colheita

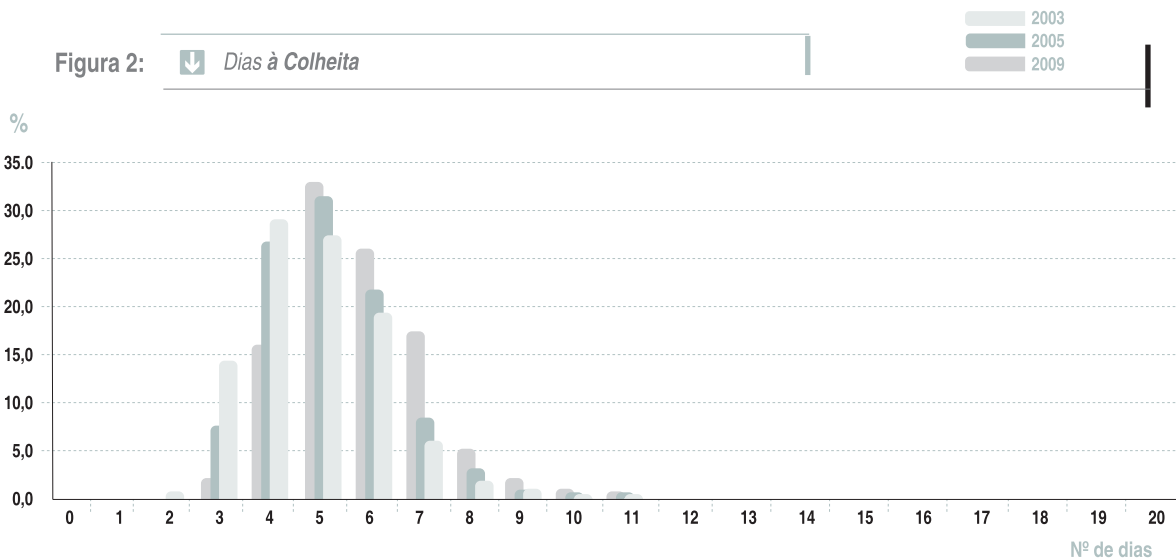
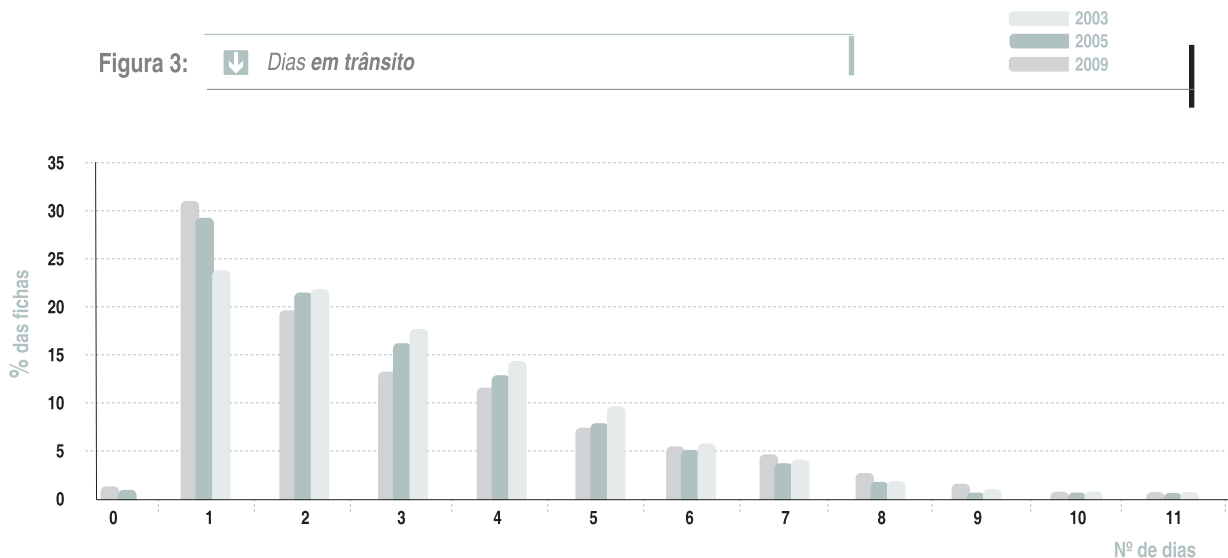




Figura 3: Dias em trânsito



A principal conclusão é que em 2009 chegaram ao laboratório menos fichas no 1º dia a seguir à colheita do nos anos anteriores. Entre 2003 e 2005, cerca de 30% das fichas chegavam ao Instituto no 1º dia após a colheita, o que em 2009 só aconteceu em cerca de 23%. Isto quer dizer que o tempo que ganhamos na altura da colheita está a perder-se no trânsito das fichas para o Instituto.

E porquê?

Sabemos que em muitos Centros de Saúde tem havido atrasos no envio das fichas para o correio, quer por questões de organização quer simplesmente por motivos financeiros. Se conseguirmos resolver estes problemas e tirarmos um dia ao trânsito das fichas, poderemos ainda encurtar um pouco o tempo médio de início de tratamento. Será um dos nossos objectivos para 2010.

_Na Consulta de Psicologia, para além da avaliação do nível de desenvolvimento global dos doentes, é dado apoio/informação nas seguintes situações:

_Apoio familiar na gestão da doença crónica como, atitudes a tomar face a comportamentos de não adesão, mobilização de apoios sociais ou apoio individual às crianças.

_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 indicadoras de qualquer perturbação no desenvolvimento global.

_Acompanhamento dos casos de Fenilcetonúria materna. Há dois casos de jovens adultas que projectam uma futura gravidez.

Por iniciativa da Dr.ª Carla Carmona foi realizado, a partir da consulta exhaustiva das fichas do rastreio do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, um ficheiro dos casos de Fenilcetonúria diagnosticados a nível nacional, no âmbito do Projecto financiado pela Fundação da Ciência e Tecnologia (FCT) e subordinado ao tema "O contributo de factores genéticos e não genéticos para a diversidade fenotípica dos doentes com fenilcetonúria: um estudo baseado



no Programa Português de Rastreio Neonatal

Com o mesmo objectivo foi enviada a todos os doentes seguidos no Centro de Genética Médica uma carta pedindo informação sobre o local de nascimento dos pais, avós paternos e maternos.

Começou também a ser realizado um trabalho de investigação sobre o Hipotiroidismo Congénito, a partir do ficheiro de dados da consulta, com 365 casos seguidos no IGM até Dezembro de 2007. Neste trabalho colaboram Rui Vaz Osório, Laura Vilarinho, Pires Soares, Paula Jorge e João Silva do CGM e Filipe Mota do H. S. Marcos

_A Consulta de Nutrição, para lá do acompanhamento dos doentes da nossa consulta, tem desenvolvido as seguintes actividades:

_Manutenção da base de dados integrada dos doentes com Fenilcetonúria.

_Consultadoria nutricional a doentes com doenças metabólicas provenientes do Hospital Maria Pia.

_Avaliação da composição corporal dos doentes por bioimpedância tetrapolar, com o intuito de aprofundar a avaliação do seu estado nutricional.

_Esclarecimentos e consultadoria nutricional a médicos, nutricionistas e outros técnicos de saúde de outros Centros de Tratamento do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

_No âmbito do apoio escolar aos nossos doentes, esclarecimentos relativos à contextualização do tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo a professores e outros agentes educativos, bem como adaptação de ementas escolares para doentes com Doenças Hereditárias do Metabolismo.

_Gestão, no Centro de Genética Médica, da central de distribuição a nível nacional dos produtos dietéticos hipoproteicos para Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico.

_Avaliação das necessidades de stock, previsão da necessidade de cada produto para realização de encomendas programadas, e ainda procura e avaliação nutricional de novos produtos.

_Revisão e actualização da tabela de composição nutricional dos produtos hipoproteicos disponíveis no CGM, actualização do folheto “Modo de preparação e utilização dos produtos hipoproteicos”, bem como experimentação de novas receitas hipoproteicas para o 3º volume do livro “Comer bem...sem fazer mal”.

_Foram estabelecidos protocolos de colaboração entre a Consulta de Nutrição e a Dr.ª Esmeralda Martins, do Hospital de Crianças Maria Pia, no sentido de darmos apoio nutricional aos seus doentes e o Hospital Maria Pia dar apoio em consultas ou eventuais internamentos aos doentes fenilcetonúricos seguidos no Centro de Genética Médica. Estabeleceu-se também um protocolo com as Dras Ana Cunha e Teresa Oliveira para o envio de jovens fenilcetonúricas em idade fértil, para a Consulta de Adolescentes da Maternidade Júlio Diniz.



www.insa.pt

INSA



Relatório 2009 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



05

_Resultados

Foram estudados 99.809 recém nascidos com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada:

Figura 4: RN Estudados 2009 Meses / Distritos

| Distrito | Jan | Fev | Mar | Abr | Mai | Jun | Jul | Ago | Set | Out | Nov | Dez | Total |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Aveiro | 448 | 376 | 469 | 481 | 472 | 441 | 472 | 490 | 519 | 484 | 431 | 476 | 5.559 |
| Beja | 107 | 82 | 105 | 88 | 105 | 108 | 103 | 96 | 93 | 103 | 100 | 86 | 1.176 |
| Braga | 618 | 517 | 578 | 633 | 613 | 647 | 705 | 629 | 739 | 666 | 568 | 665 | 7.578 |
| Bragança | 75 | 54 | 54 | 54 | 56 | 53 | 52 | 70 | 78 | 55 | 66 | 66 | 733 |
| C. Branco | 118 | 87 | 104 | 102 | 100 | 95 | 96 | 110 | 110 | 103 | 113 | 126 | 1.264 |
| Coimbra | 317 | 296 | 368 | 355 | 354 | 351 | 396 | 358 | 396 | 371 | 376 | 436 | 4.374 |
| Évora | 107 | 97 | 130 | 102 | 100 | 95 | 123 | 131 | 128 | 130 | 111 | 104 | 1.358 |
| Faro | 390 | 358 | 399 | 392 | 376 | 390 | 396 | 410 | 437 | 398 | 383 | 402 | 4.731 |
| Guarda | 82 | 64 | 71 | 85 | 75 | 75 | 73 | 68 | 79 | 81 | 70 | 85 | 908 |
| Leiria | 302 | 282 | 213 | 334 | 295 | 313 | 336 | 309 | 331 | 316 | 274 | 356 | 3.761 |
| Lisboa | 2.277 | 1.955 | 2.200 | 2.119 | 2.167 | 2.188 | 2.316 | 2.144 | 2.481 | 2.339 | 2.191 | 2.398 | 26.775 |
| Portalegre | 82 | 67 | 76 | 56 | 63 | 60 | 74 | 73 | 72 | 66 | 52 | 88 | 829 |
| Porto | 1.506 | 1.312 | 1.516 | 1.420 | 1.416 | 1.488 | 1.526 | 1.547 | 1.698 | 1.619 | 1.464 | 1.611 | 18.123 |
| R.A. Madeira | 207 | 169 | 203 | 195 | 206 | 176 | 211 | 196 | 221 | 213 | 193 | 207 | 2.397 |
| R.A Açores | 273 | 202 | 258 | 206 | 199 | 236 | 233 | 219 | 219 | 241 | 253 | 221 | 2.760 |
| Santarém | 241 | 259 | 261 | 262 | 259 | 302 | 306 | 274 | 320 | 293 | 290 | 333 | 3.400 |
| Setúbal | 632 | 601 | 704 | 630 | 616 | 616 | 721 | 631 | 732 | 688 | 651 | 768 | 7.990 |
| V. do Castelo | 175 | 156 | 154 | 163 | 154 | 161 | 164 | 147 | 183 | 170 | 161 | 165 | 1.953 |
| Vila Real | 111 | 100 | 109 | 112 | 89 | 132 | 123 | 128 | 130 | 104 | 124 | 104 | 1.366 |
| Viseu | 215 | 209 | 248 | 204 | 209 | 241 | 240 | 239 | 255 | 240 | 215 | 237 | 2.752 |
| Angola | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0 | 5 | 4 | 1 | 2 | 22 |
| Total | 8.283 | 7.244 | 8.321 | 7.995 | 7.926 | 8.171 | 8.667 | 8.269 | 9.226 | 8.684 | 8.087 | 8.936 | 99.809 |



_Foram encontrados 47 casos de Hipotiroidismo Congénito e 44 de Doenças Hereditárias do Metabolismo, assim distribuídos por distritos e localidades:

_Hipotiroidismo Congénito – 47

| | | | |
|-------------------------|-----------|--|----------|
| Viana | 5 | Setúbal | 4 |
| Caminha | 2 | Quinta do Conde | 1 |
| S. Veríssimo..... | 1 | Baixa da Banheira ... | 2 |
| Ponte da Barca | 1 | S. Sebastião | 1 |
| Viana | 1 | Coimbra | 1 |
| Lisboa | 13 | Eiras | 1 |
| Almargem do Bispo .. | 1 | Leiria | 2 |
| Pontinha | 1 | Marinha Grande | 1 |
| Odivelas | 1 | Leiria | 1 |
| Sintra | 2 | Açores | 2 |
| Cascais | 2 | Ponta Delgada | 1 |
| Vila Franca de Xira ... | 1 | Pico Redondo (Angra) . | 1 |
| Lisboa | 4 | Madeira | 1 |
| Alenquer | 1 | Santa Cruz | 1 |
| Braga | 3 | Santarém | 2 |
| Amares | 1 | Vale de Santarém | 1 |
| Barcelos | 1 | Salvaterra de Magos... | 1 |
| Vila Verde | 1 | Vila Real | 1 |
| Porto | 6 | Pinhão | 1 |
| Gaia | 2 | <i>_Doenças Hereditárias do Metabolismo - 44</i> | |
| Vila do Conde | 1 | <i> _Fenilcetonúria – 6</i> | |
| Paços de Ferreira | 1 | Viana Caminha | 1 |
| Amarante | 1 | Madeira Funchal | 1 |
| Maia | 1 | Lisboa | 2 |
| Faro | 4 | Queluz | 1 |
| Portimão | 2 | Lisboa | 1 |
| Faro | 2 | Porto Porto..... | 1 |
| Aveiro | 3 | Açores A. do Heroísmo | 1 |
| Vagos | 1 | | |
| S. Paio de Oleiros ... | 1 | | |
| Aveiro | 1 | | |

**_Déf. 3 MCC – 3**

| | | |
|----------------|--------------|---|
| Porto | Porto | 1 |
| V. Real | Chaves | 1 |
| Lisboa | Lisboa | 1 |

_Déf. MAT – 7

| | | |
|-----------------|-----------------|---|
| Braga | Braga | 1 |
| Lisboa | Camarate | 1 |
| V. Real | Valpaços | 2 |
| Porto | Maia | 1 |
| Bragança | Mirandela | 2 |

_Déf. MCAD – 16

| | | |
|-------------------|-----------------------|---|
| Braga | Apúlia | 1 |
| Porto | Perosinho | 1 |
| Faro | Portimão | 1 |
| Évora | Reg. de Monsarrás ... | 2 |
| Portalegre | Aviz | 1 |
| Setúbal | | 5 |
| | Setúbal | 2 |
| | Corroios | 1 |
| | Charneca | 2 |
| Porto | | 3 |
| | Custoias | 1 |
| | Maia | 1 |
| | Santo Tirso | 1 |
| Beja | | 2 |
| | Moura | 1 |
| | Aljustrel | 1 |

_Déf. VLCAD – 2

| | | |
|-----------------|-----------------|---|
| Santarém | Rio Maior | 1 |
| Aveiro | Águeda | 1 |

_Argininemia – 1

| | | |
|--------------|---------------|---|
| Porto | Lousada | 1 |
|--------------|---------------|---|

_Tirosinemia tipo I – 1

| | | |
|---------------|-----------------|---|
| Aveiro | Furadouro | 1 |
|---------------|-----------------|---|

_Acidúria Malónica – 1

| | | |
|-----------------|----------------|---|
| Santarém | Abrantes | 1 |
|-----------------|----------------|---|

_Acidúria Metilmalónica – 4

| | | |
|------------------|----------------|---|
| Vila Real | Aljó | 1 |
| Leiria | Marrazes | 1 |
| Lisboa | Parede | 2 |

_Acidúria Propiónica – 1

| | | |
|---------------|----------------|---|
| Lisboa | Azambuja | 1 |
|---------------|----------------|---|

_Leucinose – 1

| | | |
|-----------------|-----------------|---|
| Santarém | Rio Maior | 1 |
|-----------------|-----------------|---|

_Citruinemia – 1

| | | |
|--------------|------------|---|
| Porto | Maia | 1 |
|--------------|------------|---|

De referir o caso dum recém-nascido da Maternidade Júlio Diniz que fez o rastreio no próprio dia do nascimento com uma TSH de 81,7 µU/ml e uma T4 de 8,7 mg/dl vindo a falecer antes de ser possível confirmar estes valores.

Foi detectado um caso de Galactosemia num bebé dos Açores com insuficiência hepática aguda e icterícia. Apesar da fenilalanina e as outras análises do rastreio estarem normais, de acordo com o médico assistente procedeu-se ao doseamento da galactose, que apresentava um valor de 574 mg/dl (N<5mg/dl).



Foram encontrados dois casos de Hiperfenilalaninemia moderada. O primeiro era de Monção e tinha ao rastreio uma fenilalanina de 2,9 mg/dl, mantendo até aos 6 meses valores oscilando entre 3,1 e 3,7 mg/dl. O segundo caso era do Porto e apresentava valores que oscilavam entre os 3,0 mg/dl ao rastreio e os 3,9 mg/dl aos nove meses. São casos para continuar em observação, especialmente por serem ambos do sexo feminino.

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

Figura 5: Distribuição de **casos detectados**

| | Nº de Casos | Local de Tratamento | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|---------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| | | Porto | Lisboa | Coimbra | Madeira | Açores | Outros |
| Hipotiroidismo Congénito | 47 | 14 | 20 | 4 | 1 | 2 | 6 |
| Doenças Hereditárias do Metabolismo | 44 | 18 | 21 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| Total | 91 | 32 | 41 | 7 | 2 | 3 | 6 |
| Hiperfenilalaninemia Moderada | 2 | | | | | | |
| Galactosemia | 1 | | | | | | |

Os 6 doentes em tratamento noutros locais, estão a ser seguidos, 3 no Centro Hospitalar do Alto Minho e 3 no Hospital de Faro.

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

Figura 6: Casos **transitórios**

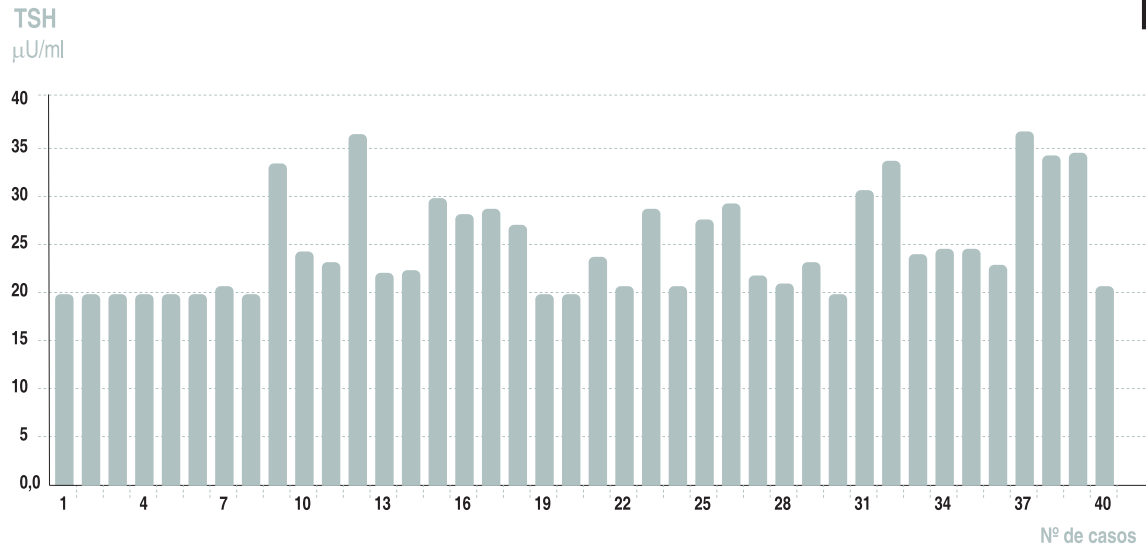
| Doença | Nº de Casos |
|----------------------|-------------|
| Hipotiroidismo | 40 |
| Hiperfenilalaninemia | 6 |
| Total | 46 |



Os casos transitórios de Hipotiroidismo

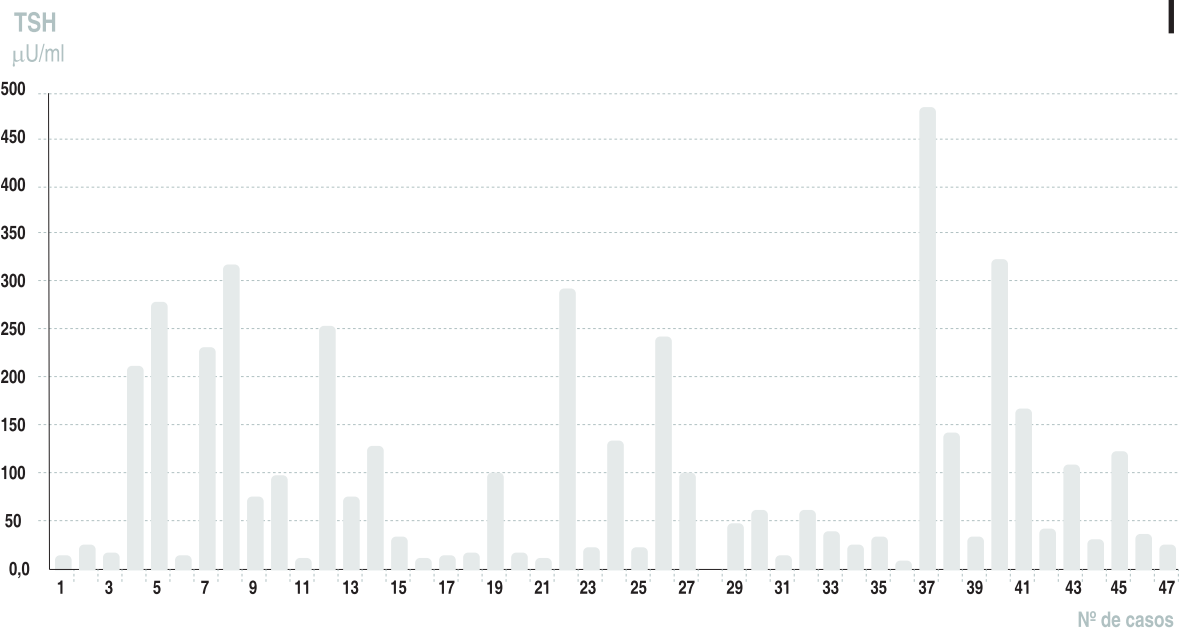
(valores de TSH >20 μ U/ml que posteriormente normalizam) estão referidos na Fig. seguinte:

Figura 7: Hipotiroidismo Transitório



Merecem particular atenção os 7 casos com valores de TSH >30 μ U/ml e que normalizaram à segunda colheita sem qualquer tratamento. Nenhum era prematuro e dois (n^{os} 32 e 37) apresentavam mesmo a T4 baixa, com valores de 4,4 e 3,0 μ g/dl respectivamente.

Figura 8: Hipotiroidismo Congénito





Já foi referido no relatório de 2006 que a nossa estratégia quanto ao valor de chamada da TSH a utilizar no rastreio foi alterada, na sequência das decisões do 6º Encontro da International Society of Newborn Screening, realizado no Japão, onde foi proposto que esse valor passasse a ser de 10µU/ml

O objectivo é logicamente procurar encontrar alguns casos de Hipotiroidismo que doutra forma escapariam ao rastreio. Porém, como já tínhamos feito essa experiência e verificamos que resultava num alarme injustificado para muitas dezenas de pais, optamos então pela seguinte estratégia:

| | |
|------------------------------|------------------------|
| TSH > 20µU/ml ----- | Pedido de nova amostra |
| TSH < 10µU/ml ----- | Normal |
| TSH entre 10 e 20µU/ml ----- | Doseamento de T4 |
| T4 > 6,5µg/dl ----- | Normal |
| T4 < 6,5µg/dl ----- | Pedido de nova amostra |

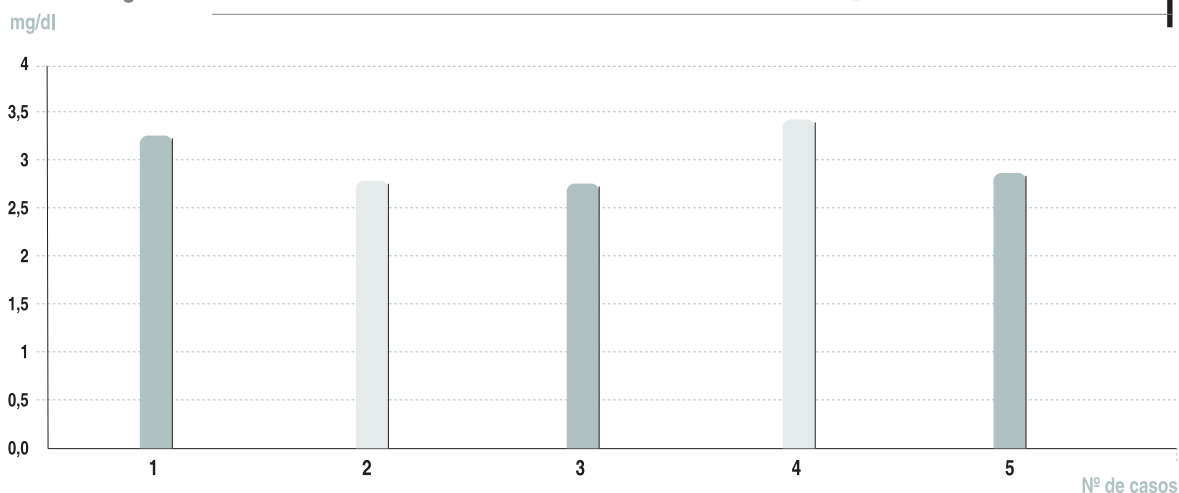
Fazendo um balanço da validade desta estratégia, verificamos que nos três primeiros anos diagnosticamos respectivamente 4, 3 e 5 casos de Hipotiroidismo. Este ano, e conforme se pode verificar no gráfico acima, encontramos 12 casos com valores de TSH ao rastreio entre 10 e 20µU/ml em que se confirmou posteriormente o diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito. De referir ainda o caso dum recém-nascido com uma TSH de 1,2 µU/ml (nº28) a que foi feita uma segunda colheita um mês depois por se tratar dum grande prematuro. Apresentava então uma TSH de 6,5 µU/ml com uma T4 de 5,5 µg/dl. Manteve-se em observação durante 8/9 meses com valores baixos de TSH mas com uma T4 que nunca passou dos 6,6 µU/dl, confirmando-se posteriormente o diagnóstico.

Este diagnóstico também só foi possível pelo protocolo que actualmente utilizamos em caso de prematuridade:

Sempre que um recém-nascido tem um tempo de gestação inferior 30 semanas ou um peso inferior a 1.500g, é feita uma segunda colheita após as duas semanas de vida.

A nossa conclusão é de que a utilização destes dois sistemas se tem revelado de muita utilidade sem despertar significativas situações de alarme paterno, pelo que é de continuar. Os casos de Hiperfenilalaninemia transitória (valores de fenilalanina >2,5µU/ml com normalização posterior) estão referidos no quadro seguinte:

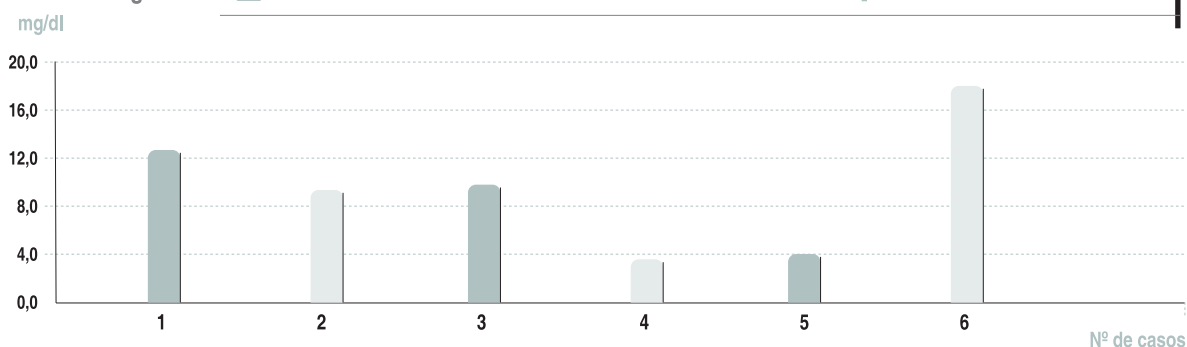
Figura 9: **Hiperfenilalaninemia Transitória**



De salientar o caso nº 1, bebé prematuro que além de uma fenilalanina de 3,3 mg/dl apresentava subida generalizada de aminoácidos, tendo tudo normalizado à segunda colheita. O caso nº 4 tinha ao rastreio uma fenilalanina de 3,4 mg/dl também com normalização à segunda colheita.

Os doentes com fenilcetonúria só iniciam tratamento se a fenilalanina no sangue ultrapassar os 6mg/dl. Se ao rastreio os valores de fenilalanina oscilarem entre 2,5 e 6mg/dl, estes bebés são avaliados periodicamente até ao ano de idade.

Figura 10: **Fenilcetonúria Clássica**



Dos casos com valor ao rastreio < 4,0 mg/dl, o nº 4 era do Funchal e tinha uma fenilalanina de 3,5 mg/dl. Manteve-se em observação durante 8 meses com valores oscilando entre os 3,6 e os 5,1 mg/dl. Aos 9 meses este valor subiu para 11,8 mg/dl tendo então iniciado o tratamento. O caso nº 5 era de Caminha, e a evolução foi muito semelhante. Tinha ao rastreio uma fenilalanina de 3,9 mg/dl que se manteve entre os 3,1 e 5,8 até ao 9 meses, tendo iniciado o

tratamento um mês depois quando este valor subiu para 6,3 mg/dl. Estas situações podem ser explicadas pelo maior aporte proteico que os bebés fazem por volta dos nove meses de idade.



Figura 11: Amostras efectuadas em 2009

| | Total de testes de rastreio | | Controlo de Doentes | Repetições por | | | | | | | Total de amostras analisadas |
|------------------|-----------------------------|-----------|---------------------|----------------|---------------------|------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------|---------------|------------------------------|
| | Até 3 Meses | > 3 Meses | | Não Eluição | Sangue Insuficiente | Ficha em más condições | Valor alterado DHM | Valor alterado HC | Sem alimentação idade < 3 dias | Prematuridade | |
| Janeiro | 8.283 | 10 | 173 | 0 | 20 | 3 | 29 | 19 | 2 | 17 | 8.556 |
| Fevereiro | 7.244 | 6 | 166 | 0 | 12 | 1 | 31 | 10 | 4 | 17 | 7.491 |
| Março | 8.321 | 4 | 179 | 0 | 15 | 2 | 30 | 16 | 1 | 23 | 8.591 |
| Abril | 7.995 | 3 | 183 | 3 | 7 | 1 | 37 | 15 | 4 | 29 | 8.277 |
| Maió | 7.926 | 3 | 170 | 3 | 11 | 2 | 27 | 8 | 3 | 27 | 8.180 |
| Junho | 8.171 | 2 | 162 | 6 | 15 | 1 | 29 | 9 | 1 | 43 | 8.439 |
| Julho | 8.667 | 6 | 195 | 3 | 19 | 6 | 37 | 23 | 1 | 5 | 8.962 |
| Agosto | 8.269 | 9 | 174 | 4 | 9 | 4 | 24 | 26 | 11 | 3 | 8.533 |
| Setembro | 9.226 | 2 | 207 | 2 | 20 | 5 | 19 | 20 | 1 | 5 | 9.507 |
| Outubro | 8.684 | 6 | 205 | 0 | 16 | 2 | 49 | 20 | 1 | 4 | 8.987 |
| Novembro | 8.087 | 4 | 186 | 2 | 23 | 2 | 24 | 25 | 0 | 31 | 8.384 |
| Dezembro | 8.936 | 1 | 186 | 0 | 29 | 5 | 45 | 23 | 2 | 22 | 9.249 |
| Totais | 99.809 | 56 | 2.186 | 23 | 196 | 34 | 381 | 214 | 31 | 226 | 103.156 |

A diminuição para cerca de metade no número total das análises/amostras efectuadas, relativamente ao referido nos anos anteriores, deve-se simplesmente à alteração do sistema de contagem. Era habitual contarmos em separado as análises para o rastreio do Hipotiroidismo e das Doenças Metabólicas, dado tratar-se de análises diferentes e feitas separadamente. Porém, como se trata na realidade da mesma entidade, referida para todos os efeitos como uma “análise de rastreio”, decidimos a partir de agora modificar esse critério.

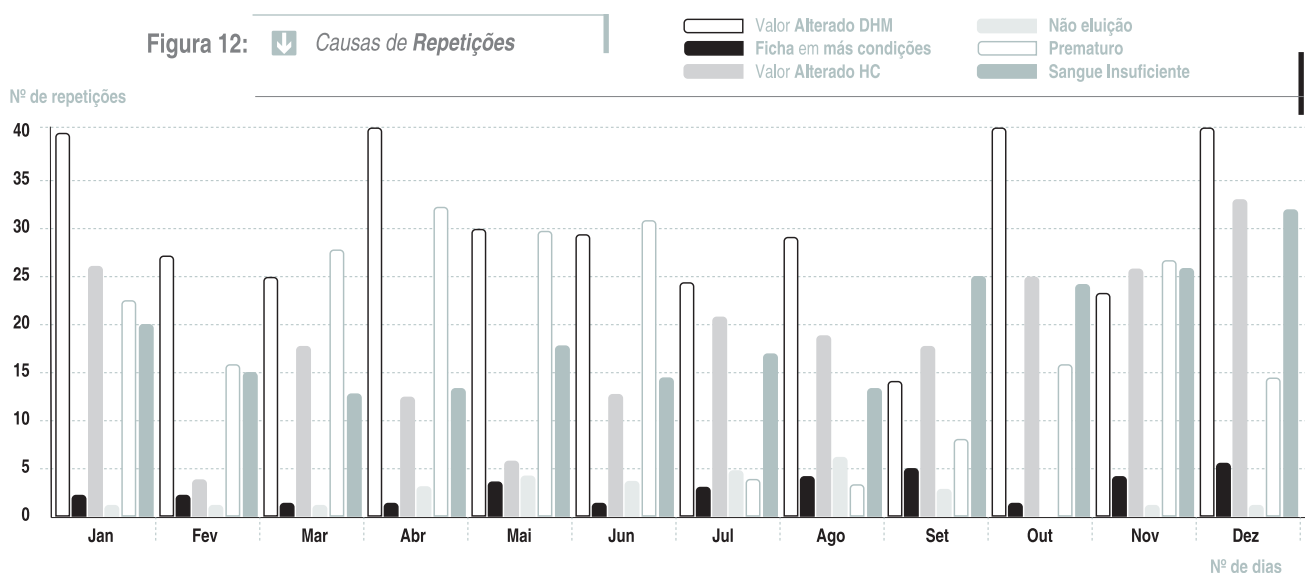
Relativamente ao ano anterior chama a atenção o aumento de repetições por valores alterados no rastreio do Hipotiroidismo Congénito, 70 em 2008 e 214 em 2009. Como já atrás referimos,

há uns anos a esta parte passamos a pedir uma nova colheita sempre que um valor de TSH entre 10 e 20 $\mu\text{U/ml}$ era acompanhado dum valor de $\text{T4} < 6,5 \mu\text{g/ml}$. É porém muito difícil estabelecer limites demasiado rígidos num programa deste tipo, e a tendência é sempre para alargar um pouco estes limites, com receio de deixar escapar um possível doente. Foi assim que as repetições aumentaram e foi também assim que encontramos um bebé que ao rastreio tinha 6,9 $\mu\text{U/ml}$ de TSH que um mês depois estava em 236,9 $\mu\text{U/ml}$, e que encontramos também 7 bebés com TSH entre 10 e 20 $\mu\text{U/ml}$ e $\text{T4} < 6,5 \mu\text{g/ml}$ e que se vieram a revelar portadores de Hipotiroidismo Congénito. É muito difícil neste rastreio determinar com precisão um valor de chamada que não deixe



“escapar” estes casos, sem ter de repetir várias vezes as análises e levar assim alguma ansiedade até aos pais. Estamos porém convictos que é este o caminho mais seguro.

A frequência das repetições nos diversos meses do ano está representada no gráfico seguinte:



As repetições por não eluição do sangue a partir do papel de filtro, são como habitualmente mais frequentes nos meses de temperaturas mais elevadas.

Figura 13: *Estatística de Repetições* Ano de 2009

| Distrito | Nº de Fichas perdidas | Nº de Fichas recebidas | Percentagem |
|------------|-----------------------|------------------------|-------------|
| Aveiro | 40 | 34 | 85,0 |
| Beja | 13 | 10 | 79,9 |
| Braga | 81 | 71 | 87,7 |
| Bragança | 4 | 4 | 100,0 |
| C. Branco | 18 | 16 | 88,9 |
| Coimbra | 60 | 56 | 93,3 |
| Évora | 25 | 20 | 80,0 |
| Faro | 54 | 46 | 85,2 |
| Guarda | 7 | 6 | 85,7 |
| Leiria | 24 | 24 | 100 |
| Lisboa | 343 | 295 | 86,0 |
| Portalegre | 10 | 10 | 100,0 |
| Porto | 301 | 280 | 93,0 |



Figura 13: Continuação

| Distrito | Nº de Fichas perdidas | Nº de Fichas recebidas | Percentagem |
|---------------|-----------------------|------------------------|-------------|
| R.A. Madeira | 38 | 37 | 97,4 |
| R.A Açores | 23 | 27 | 117,4 |
| Santarém | 43 | 38 | 88,4 |
| Setúbal | 108 | 93 | 86,1 |
| V. do Castelo | 35 | 28 | 80,0 |
| Vila Real | 20 | 19 | 95,0 |
| Viseu | 27 | 24 | 88,9 |
| Total | 1274 | 1138 | 89,3 |

| Motivo | Nº de Fichas perdidas | Nº de Fichas recebidas | Percentagem |
|---|-----------------------|------------------------|-------------|
| Sangue insuficiente para o rastreio | 218 | 196 | 89,9 |
| Valor Alterado dos marcadores das DHM | 439 | 381 | 86,8 |
| Valor Alterado da TSH | 271 | 214 | 79,0 |
| Sem alimentação / Idade inferior a 3 dias | 41 | 31 | 75,6 |
| Não Eluição | 32 | 23 | 71,9 |
| Fivha em más condições | 50 | 34 | 68,0 |
| Prematuridade | 231 | 226 | 97,8 |

O objectivo mais importante do estudo estatístico das repetições é saber se, quando necessitamos de repetir uma análise de rastreio, seja por motivos médicos (valor alterado, prematuridade), seja por motivos técnicos, há uma resposta eficaz e o sistema funciona.

Os números dizem-nos que sim. Em 1274 pedidos de repetição só 36 não foram recebidos, o que equivale a uma taxa de resposta de 89,3%.

Figura 14: Prevalência das doenças rastreadas em 2009

| RN Estudados | Doença | Nº de Casos | Prevalência |
|--------------|------------|-------------|-------------|
| 99.809 | HC | 47 | 1 / 2.124 |
| 99.809 | PKU | 6 | 1 / 16.635 |
| 99.809 | Outras DHM | 38 | 1 / 2.627 |



06

_Conclusões

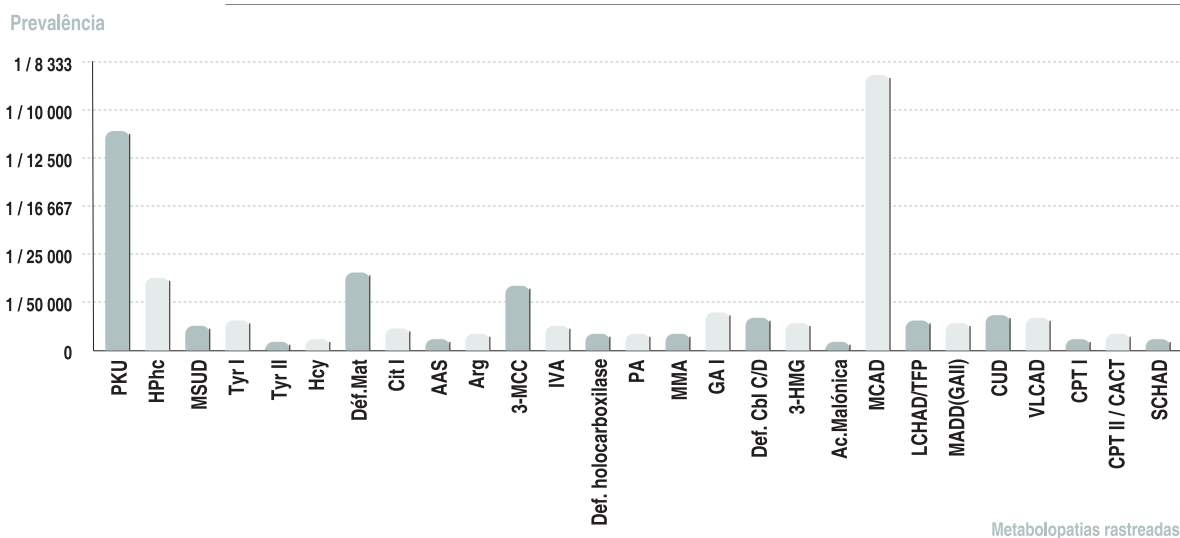
Os números globais do rastreio desde o seu início até ao fim de 2009 são os seguintes.

Figura 15: Prevalência desde o início do rastreio até final de 2009

| RN Estudados | Doença | Nº de Casos | Prevalência |
|--------------|------------|-------------|-------------|
| 2.970.914 | HC | 975 | 1 / 3.047 |
| 3.003.159 | PKU | 274 | 1 / 10.960 |
| 448.993 | Outras DHM | 136 | 1 / 3.301 |

A prevalência das diferentes Doenças Hereditárias do Metabolismo desde o início do rastreio até ao final do ano de 2009 é a seguinte:

Figura 16: Prevalência das metabopatias rastreadas



A prevalência global de todas as doenças rastreadas, incluindo o Hipotiroidismo congénito é de 1/1.319.

Incluimos este ano no grupo das Doenças Hereditárias do Metabolismo os casos que vimos referenciando com Hiperfenilalaninemias moderadas. Trata-se de situações em que os valores de fenilalanina, embora superiores a 2,5 mg/dl não chegam a atingir os níveis terapêuticos, ou seja, 6,0 mg/dl.

São casos que, especialmente quando do sexo feminino, se devem manter em observação e controle durante vários anos dado poderem vir a necessitar de tratamento, seja por simples alteração dos valores, seja por uma eventual gravidez. O déficit de MCAD mantém-se como sendo a patologia mais frequente, logo seguida da Fenilcetonúria.



A Hiperfenilalaninemia moderada e os défices de MAT e 3-MCC seguem-nas em número de casos detectados

Figura 17: Prevalência das patologias identificadas

| Patologia | Prevalência |
|----------------------|----------------|
| PKU | 1/10.960 |
| HPhe | 1/34.538 |
| MSUD | 1/112.248 |
| Tyr I | 1/89.799 |
| Tyr II | 1/448.993 |
| Hcy | 1/448.993 |
| Déf.MAT | 1/32.071 |
| Cit I | 1/149.664 |
| AAS | 1/448.993 |
| Arg | 1/224.497 |
| 3-MCC | 1/37.416 |
| IVA | 1/149.664 |
| Def. holocarboxilase | 1/224.497 |
| PA | 1/224.497 |
| MMA | 1/224.497 |
| GA I | 1/74.832 |
| Def. Cbl C/D | 1/89.799 |
| 3-HMG | 1/112.248 |
| Ac. Malónica | 1/448.993 |
| MCAD | 1/8.804 |
| LCHAD/TFP | 1/112.248 |
| MADD (GA II) | 1/149.664 |
| CUD | 1/89.799 |
| VLCAD | 1/112.248 |
| CPT I | 1/448.993 |
| CPT II/CACT | 1/224.497 |
| SCHAD | 1/448.993 |
| Global | 1/2.326 |

Estudamos este ano menos 5.479 recém-nascidos do que em 2008, o que representa o número mais baixo desde que iniciamos o rastreio, com excepção dos primeiros 4 anos em que a taxa de cobertura se encontrava ainda numa fase inicial de grande ascensão. Isto significa que a taxa de natalidade

vai descer entre 4 e 5% em relação ao ano passado, o que não é positivamente uma boa notícia em termos demográficos.



Figura 18: RN Estudados: 1980 - 2009

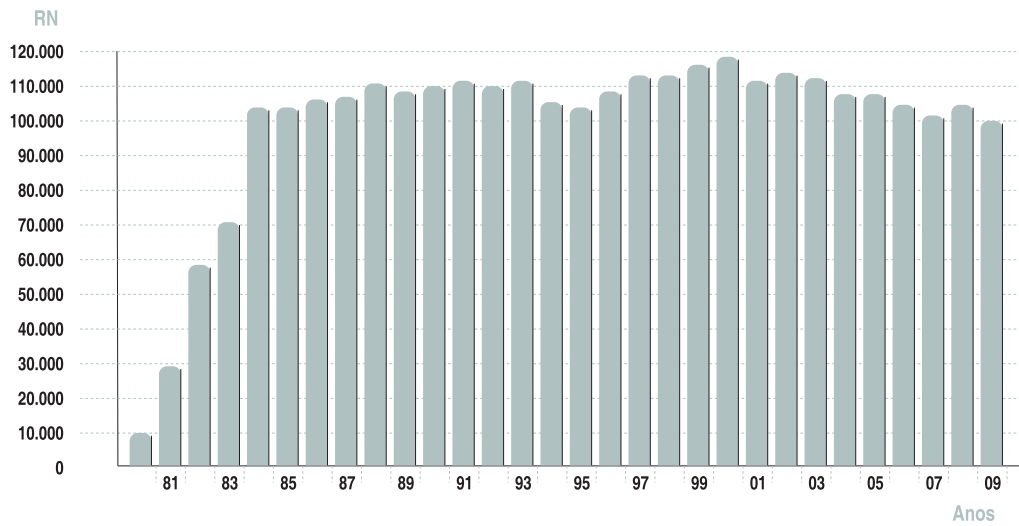
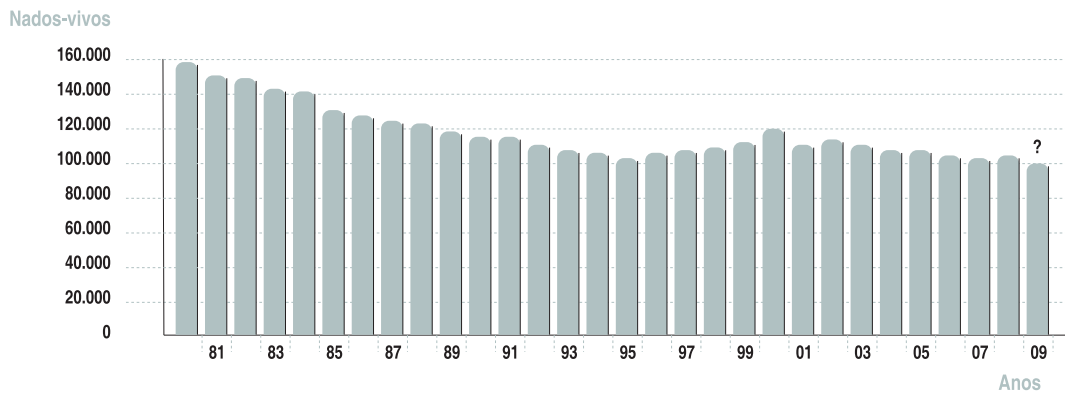


Figura 19: Evolução da Natalidade: 1980 - 2009





07

_Nota Final

A taxa de cobertura relativa ao ano de 2008 não corresponde exactamente à realidade como habitualmente acontecia. Na verdade, embora nós tenhamos o registo de 105.437 rastreios neonatais, segundo o Instituto Nacional de Estatística nasceram naquele ano em Portugal apenas 104.594 bebés, ou seja, menos 843 do que os que nós rastreamos.

Donde vem a disparidade destes números?

Quando uma ficha entra no secretariado da Unidade de Rastreio, é imediatamente numerada e enviada para o laboratório para a execução das análises. Neste passo não pode de forma alguma haver atrasos ou compassos de espera. Habitualmente, 1 ou 2 dias depois, a ficha já disponibilizada pelo laboratório, é introduzida no sistema informático, o que acontece antes da chegada de eventuais repetições. Porém este ano a situação alterou-se. Pelas razões já referidas na nota introdutória, o sistema entrou várias vezes em colapso e passamos grande parte do ano com atrasos no registo informático que oscilaram entre as 2 e 4 semanas. Assim, quando uma repetição chega ao secretariado e é numerada, a primeira ficha, embora já tenha vindo do laboratório, ainda não tem registo informático, e a repetição segue para o laboratório como sendo nova quando na realidade não é. Acontece ainda que o nome da mãe pode vir escrito de forma diferente, ou mesmo uma ficha trazer o nome da mãe e a outra o nome do pai, e nessas condições o sistema de detecção informática de repetições deixa de funcionar.

Acresce que muitos pais, como a Internet lhes diz que a ficha “ainda não chegou”, telefonam a perguntar o que se passa e à cautela fazem uma segunda colheita, à qual muito provavelmente vai acontecer a mesma coisa.

Como em 2009 estes problemas se mantiveram, estamos convencidos que quando procedermos ao cálculo da taxa de cobertura vamos ter o mesmo problema.

Estamos a tentar melhorar o sistema informático de detecção de repetições e acreditamos que por esse lado a situação vai melhorar, mas se os atrasos se mantiverem, o problema de contar a repetição como rastreio vai persistir.

Conseguimos apesar de tudo evitar atrasos significativos na execução das análises, e continuamos convictos que passado este período de turbulência a situação se irá rapidamente normalizar.

A Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

Rui **Vaz Osório**, M.D.
Laura **Vilarinho**, Ph.D

publicações científicas da equipa



Relatório 2009 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

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 Fenilceto-núricas 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 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 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, Hipotiroidismo 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 Pediatr. 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 (*)

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”

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

Quental S, Gusmão A, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Vilarinho L, Amorim A, Prata MJ

“Revisiting MSUD in Portuguese Gypsies: evidence for a founder mutation and for a mutational hotspot within the BCKDHA gene”

Ann. Hum. Genet. 2009, May; 73

Diogo L, Grazina M, Garcia P, Rebelo O, Veiga MA, Cuevas J, Vilarinho L, Almeida IT, Oliveira CR

“Pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in the Centro Region of Portugal”

Pediatr. Neurol, 2009, May;40(5):351-6

Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R

“Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns”

Euro Surveill. 2009;14(9):13-5

Rocha J, Martel F

“Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients”

J. Inher. Met. Dis. 2009, 32, 472-80

Rocha J, Sequeira S, Cabral A, Almeida M

“Consenso para o tratamento nutricional das doenças do ciclo da ureia”

Acta Ped. Port., 2009, 40(2), 83-92

Almeida M, Nogueira M, Rocha J

“Intolerância hereditária à frutose – Informação para Pais e Professores”

ISBN, 2009:978-972-8643-39-3

Almeida M, Rocha J, Bastos A

“Tirosinemia tipo I – Informação para Pais e Professores”

2009, ISBN:978-972-8643-39-3



Vilarinho L, Tafulo S, Sibilio M, Kok F, Fontana F, Diogo L, Venâncio M, Ferreira M, Nogueira C, Valongo C, Parenti G, Amorim A, Azevedo L

“Identification of novel L2HGDH gene mutations of update of the pathological spectrum”

J. Hum. Genet. 2009, 55(1):55-8

Martins L, Bandeira A, Rocha H, Marcão A, Vilarinho L

“Benefícios do Rastreio Neonatal nas Doenças da β -oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos”

Nascer e Crescer 2009, 18(4), 246-51

No livro *“Diagnostico y tratamiento de las Enfermedades Metabolicas Hereditarias”* de Pablo Sanjurjo e Antonio Baldellou, 3ª edição, 2010, Madrid

Capítulo 66 - **“Defectos congénitos de la glicosilacion”**

Vilarinho, D. Quelhas e E. Leão Teles

Capítulo 81 - **“Defectos del metabolismo de la creatina”**

E. Leão Teles, L. Almeida e L. Vilarinho

_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

—'anexos



Relatório 2009 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

- 1_ BH4 – Parecer sobre a sua utilização
- 2_ Distribuição geográfica dos casos de Hipotiroidismo Congénito
- 3_ Distribuição geográfica dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo
- 4_ Taxa de cobertura desde o início do rastreio



BH4 – Parecer sobre a sua utilização

A Fenilcetonúria é uma doença provocada pelo défice de fenilalanina-hidroxilase, uma das enzimas intervenientes no metabolismo da fenilalanina. O excesso da fenilalanina no Sistema Nervoso Central vai provocar desorganização no processo de mielinização, diminuição do número de conexões entre os neurónios e atraso mental.

A única solução terapêutica actualmente existente em Portugal é o cumprimento duma dieta pobre em fenilalanina e consequentemente em proteínas, durante toda a vida. Existe porém já em curso noutros países europeus uma solução alternativa, com base na estimulação da enzima residual existente por uma co-enzima que também intervém no seu habitual ciclo metabólico, a BH4, recentemente comercializada em Portugal com o nome de KUVAN.

Trata-se de uma terapêutica que só resulta em doentes com pelo menos 20 a 30% de enzima funcionante e aparentemente possuidores de determinadas mutações.

Num estudo efectuado em Portugal em 2003, tínhamos já seleccionados 42 doentes nessas condições para um estudo piloto que não se chegou a realizar, e estima-se que cerca de 20% de 300 doentes actualmente em tratamento no nosso país possam vir a beneficiar desse novo tratamento.

Trata-se dum medicamento que apesar do seu custo vai contribuir decisivamente para uma melhor qualidade de vida desses doentes, dada a possibilidade de liberalizar uma dieta muito restritiva como é a actualmente seguida. É de referir que a comparticipação que vier a ser autorizada para este produto será parcialmente compensada com a diminuição de consumo dos produtos dietéticos hipoproteicos comparticipados a 100%.

Pela Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce

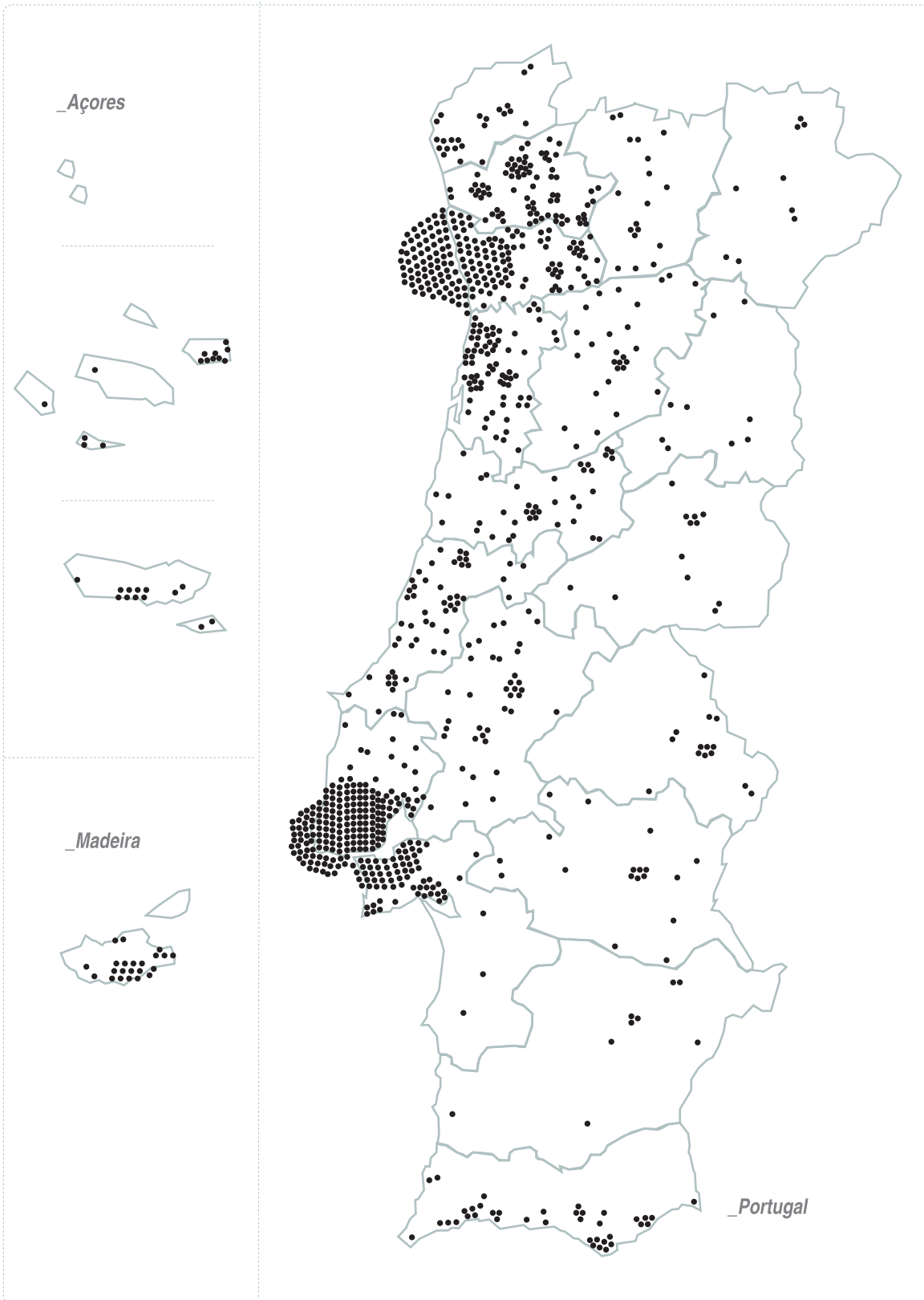
Rui **Vaz Osório**, M.D.

Laura **Vilarinho**, Ph.D.

Porto, 26 de junho de 2009



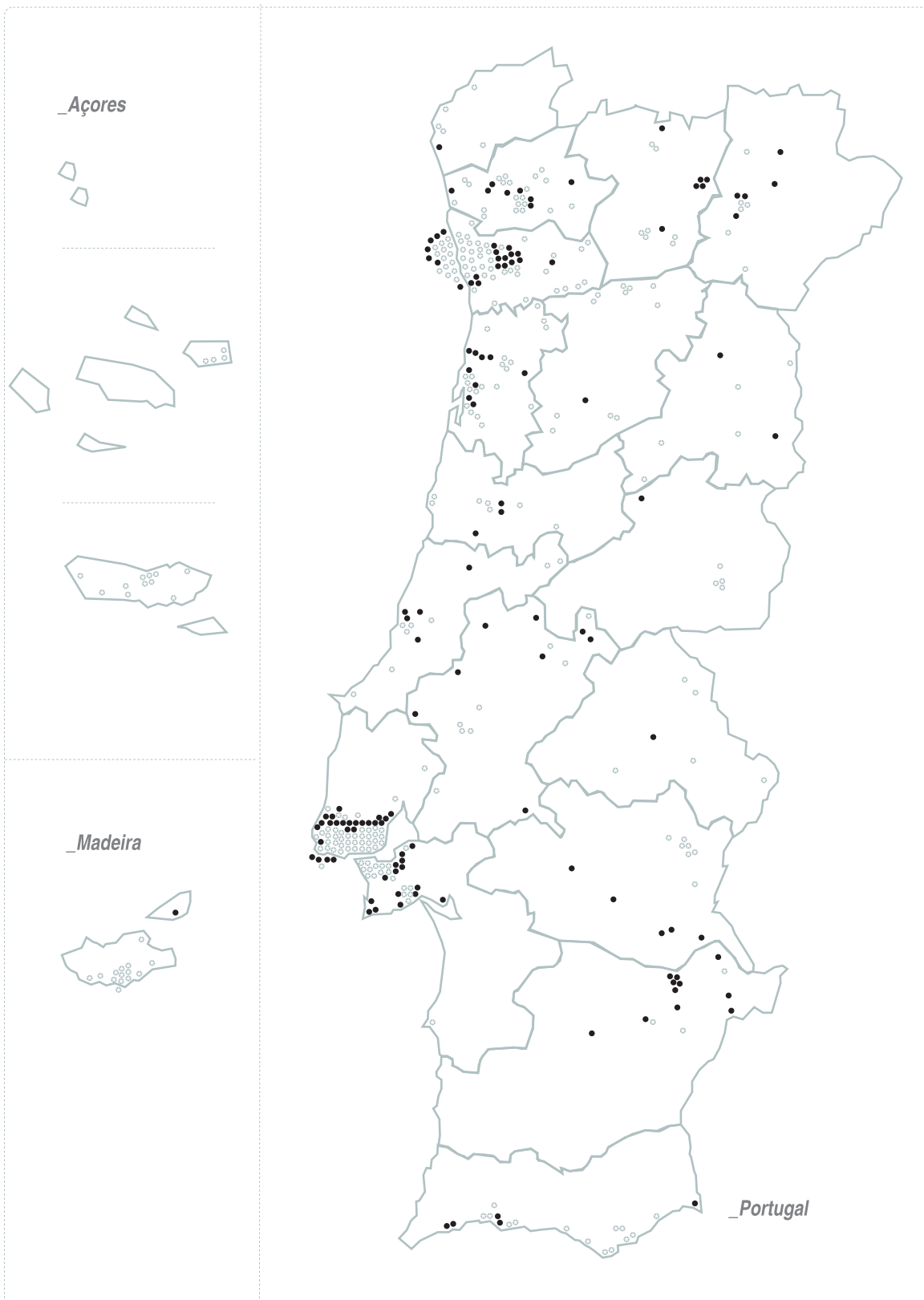
_Hipotiroidismo ●





↓ **_Fenilcetonúria e outras** ●

_Doenças Hereditárias do Metabolismo ★





↓ Taxa de Cobertura desde o início do rastreio

| 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 |
| 2008 | 100,8 |



www.insa.pt



Relatório 2009 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce





Comissão Nacional para o
Diagnóstico Precoce
*National Committee of Newborn
Screening Program*



Ministério da Saúde



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge

Colabore connosco

no pezinho do bebé pode estar o seu futuro

Instituto Nacional de Saúde *Doutor Ricardo Jorge*
Centro de Genética Médica *Doutor Jacinto Magalhães*
Praça Pedro Nunes, 88 - 4099-028 Porto, Portugal

Tel.: (+351) 226 070 300 / 328

Fax: (+351) 226 070 399

pe@diagnosticoprecoce.pt

www.diagnosticoprecoce.org
www.insa.pt