



www.insa.pt

 _Relatórios

_título:

_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

_sub.título:

_Relatório 2011

_edição:

_INSA,IP

_Autores: _Comissão Executiva do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce:

_Rui Vaz Osório / Laura Vilarinho

_local / data:

_Lisboa

_Setembro 2012



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge





Catálogo na publicação:

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce
Programa Nacional de Diagnóstico Precoce : relatório 2011 / 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, 2012.

ISBN: 978-972-8643-70-6

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2012.



Título: Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2011.

Autores: Comissão Executiva do Diagnóstico Precoce (Rui Vaz Osório, Laura Vilarinho).

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

Composição, Design e Paginação: Biblioteca

ISBN: 978-972-8643-70-6

Lisboa, Setembro de 2012

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.



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

_título:

_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

_sub.título:

_Relatório 2011

_edição:

_INSA,IP

_Autores: _Comissão Executiva do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce:

_Rui Vaz Osório / Laura Vilarinho

_local / data:

_Lisboa

_Setembro 2012

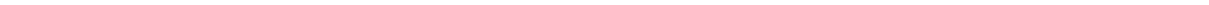


www.insa.pt

INSA



Relatório 2011 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce





_sumário



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

1_ Introdução	2
2_ Desenvolvimento do Programa	4
3_ Centros de Tratamento	19
4_ Assistência aos Doentes	20
5_ Resultados	23
6_ Conclusões	33
7_ Nota final	35
8_ Publicações científicas da equipa	36
9_ Anexos	45

'relatório _2011



www.insa.pt



_Relatório 2011 _Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

1_Introdução

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) teve início no nosso país em 1979 com o Doutor Jacinto de Magalhães. Esta iniciativa, conjugada com o dinamismo e a convicção do Dr. Vaz Osório contribuiu para a organização deste Programa a nível nacional, à semelhança do que já acontecia noutros países da Europa. Assim, desde 1988, que o Programa já dispõe de uma taxa de cobertura superior a 90%, o que corresponde a mais de 3.300.000 recém-nascidos rastreados, com a conseqüente redução da mortalidade ou morbilidade. Esta rotina, que atualmente atinge os 100% de bebés nascidos em Portugal, permitiu que mais de 1500 crianças nascidas com predisposição para doenças temíveis pudessem ser cidadãos

normais. Durante vários anos, o PNDP incluiu unicamente o rastreio sistemático de duas patologias, a Fenilcetonúria e o Hipotiroidismo Congénito, embora estudos pilotos para outras patologias tivessem sido efetuados.

A partir de 2004 e usufruindo da oportunidade de aquisição de dois espectrómetros de massa em tandem (MS/MS) através do Programa Saúde XXI, o painel das doenças rastreadas foi progressivamente alargado até às atuais 25 patologias.

Atualmente o nosso país dispõe dum Programa de rastreio neonatal, “teste do pezinho”, de reconhecida qualidade quer nacional quer internacionalmente. Para isso, temos contado sempre com a colaboração



incondicional do pessoal de enfermagem dos mais de 3000 Centros de Saúde e extensões existentes, assim como dos Hospitais públicos e privados de todo o país, na recolha e envio das amostras assim como no esclarecimento aos pais. Este Programa ainda contempla os Centros de Tratamento de todo o país, incluindo a Madeira e os Açores, que com uma enorme disponibilidade e eficiência tratam atempadamente os casos positivos rastreados. O esforço de todos os profissionais de saúde que integram este Programa de rastreio, nomeadamente médicos, técnicos de laboratório, nutricionistas, psicólogos e enfermeiros permitem que o Programa seja um sucesso. Foi um privilégio ter colaborado neste trabalho desde o seu início, com o Doutor Jacinto de Magalhães e o Dr. Rui Vaz Osório.

Ainda hoje, é com nostalgia que recordo a bonita frase que Jacinto de Magalhães proferiu quando se procedia à implementação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce no nosso país: “Não há dinheiro no mundo que pague o sorriso duma criança”.

Laura Vilarinho



2_Desenvolvimento do Programa

A Unidade de Rastreamento Neonatal está integrada no Departamento de Genética do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo

Responsável da Unidade: Laura Vilarinho, PhD

Técnico Superiores de Saúde

Hugo Rocha, MSc
Ana Marcão, PhD
Filipa Ferreira, PhD
Célia Nogueira, MSc (25%)

Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

Carmen Sousa, MSc
Helena Fonseca, MSc
Ivone Carvalho
Lurdes Lopes

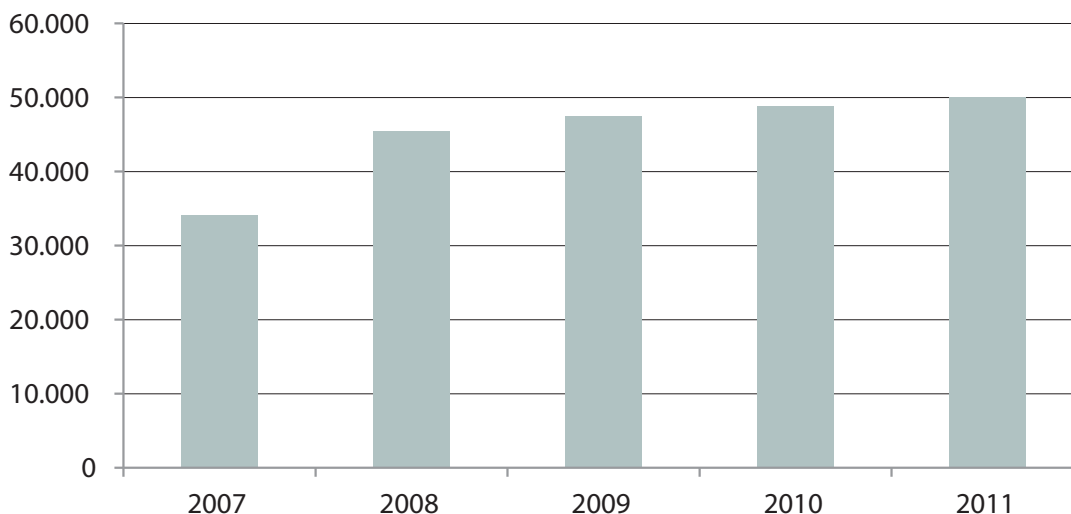
Administrativos

Carla Magalhães
Laurinda Teixeira
Maria Branca Ferreira
Zara Possacos

A campanha em curso para que os Centros de Saúde facilitem a consulta dos pais à internet a fim de se informarem dos resultados do “teste do pezinho” continua em curso, e os resultados vão lentamente aparecendo.

Como se pode verificar no gráfico seguinte, atingimos este ano as 50.021 consultas para 97.116 recém-nascidos rastreados, o que significa que já 51,5 % dos pais portugueses utiliza este meio de informação.

Visualizações





O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce foi convidado pela Universidade do Porto a colaborar com a Faculdade de Medicina e o Instituto de Saúde Pública, no desenvolvimento do projecto de investigação “Geração XXI”. Este projecto foi criado com a finalidade de identificar características da gravidez e das fases precoces da infância que se relacionem com o desenvolvimento e estado de saúde em fases subsequentes da vida, e integra alguns grupos europeus de coortes de nascimento.

O estudo incide num grupo de 866 recém-nascidos actualmente com 4/5 anos de idade. O que se pretende é a utilização do sangue colhido no rastreio e que esteja ainda armazenado, para estudos relacionados com a saúde e desenvolvimento destas crianças.

Conforme já foi referido no Relatório do ano transacto, a Comissão Executiva tinha como projecto prioritário a introdução em Portugal do rastreio neonatal da Fibrose Quística, tendo apresentado em Maio deste ano ao Alto Comissariado da Saúde um projecto nesse sentido.

Nome do projecto – Rastreio, Diagnóstico e Tratamento Precoce de Fibrose Quística
Área de Intervenção – Prevenção e Tratamento da Doença. Doenças Raras. Saúde Infantil.

Custo estimado: 150.000 euros

As perspectivas deste projeto ser aprovado são boas, o que a concretizar-se nos vai permitir iniciar este rastreio já em 2012.

Com base no “Protocolo IPAD/INSA – Cooperação INSA e INSP Angola” assinado em 2010, foi organizado em Luanda de 28 a

30 de Março um workshop intitulado “Rastreio Neonatal Sistemático”. Esta formação teve lugar no Instituto de Saúde Pública de Angola e foi elaborado com a colaboração de Laura Vilarinho e João Lavinha (Anexo 1). Este workshop contou com a participação de Sua Excelência o Sr. Ministro da Saúde de Angola, Dr. José Vieira Dias Van-Dunem, e durante os três dias estiveram presentes cerca de 100 participantes, desde pessoal técnico dirigente de 56 diferentes Instituições de Saúde, públicas e privadas, provenientes das diferentes Províncias de Angola (Luanda, Cunene, Benguela, Lunda Sul, Malange, Cuando Cubango, Kuanza Sul).

No seguimento desta formação o Sr. Ministro da Saúde lançou o desafio ao Instituto Nacional de Saúde Pública de Angola, em estreita colaboração com o INSA de elaborar um estudo piloto em 100.000 recém-nascidos, para o rastreio neonatal de drepanocitose e hipotiroidismo congénito e ainda registo de anomalias congénitas na população Angolana.

O sangue excedentário do rastreio continua a ser disponibilizado tanto para efeitos de diagnóstico como para investigação de acordo com as normas definidas em lei.

Assim, estamos actualmente a colaborar no projecto de investigação “Clinical implications of genetic factors causing neurodegenerative diseases characterized by movement or cognitive dysfunction”, dirigido pela Doutora Isabel Silveira do IBMC, com a colaboração das Dras. Rosário Santos e Paula Jorge do CGMJM (INSA). As amostras de sangue cedidas destinam-se à determinação da frequência de mutações no gene FMR1 na população portuguesa.



Continuamos também a colaborar com as áreas de Diagnóstico e Aconselhamento Genético, sendo de referir que só para pesquisa de Citomegalovírus foram cedidas

durante este ano a diversos hospitais do país, cerca de 140 amostras de sangue excedentário.

O painel das 25 doenças rastreadas em 2011 é o seguinte:

- Hipotiroidismo Congénito

- Doenças Hereditárias do Metabolismo

Aminoacidopatias

Fenilcetonúria/Hiperfenilalaninemias
Tirosinemia tipo I
Tirosinemia tipo II/III
Leucínose (MSUD)
Citrulinemia tipo I
Acidúria Arginino-succínica
Hiperargininemia
Homocistinúria clássica
Hipermetioninemia (def. MAT)

Acidúrias Orgânicas

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

Doenças hereditárias da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

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



Actividade científica e de divulgação

Na sequência do programa científico e de divulgação que vimos cumprindo, foram desenvolvidas durante este ano as seguintes actividades:

I - Palestras e Conferências

Nos Encontros **“Um dia com o Diagnóstico Precoce”**

Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto, 5 de Abril e 11 de Outubro

“Organização do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce”

Rui Vaz Osório

“Rastreio alargado”

Laura Vilarinho

“Tratamento nutricional”

Manuela Almeida

“Avaliação psicológica dos doentes rastreados” e

“O seguimento na Consulta de Psicologia de doentes rastreados no PNDP/Protocolo com o Centro Hospitalar do Porto.”

Carla Carmona

Estes encontros são destinados à formação do pessoal de enfermagem envolvido nas colheitas de amostras dos recém-nascidos

No **“Biobanking for Health Research”**

INSA, Lisboa, 28 a 30 de Setembro

“Neonatal Screening Program”

Hugo Rocha, Laura Vilarinho

No **“VIII Internacional Symposium SPDM - Inborn Errors of Metabolism and Neuro Degeneration”**

Porto, 3 a 4 de Novembro

Comissão organizadora – Laura Vilarinho, Elisa Leão, Clara Sá Miranda, Esmeralda Rodrigues, Esmeralda Martins e Jorge Azevedo

“Type I Glutaric Acidemia diagnosis and follow-up, the Hospital Santa Maria Metabolics Diseases Unit experience”

Dias da Costa C., Janeiro P., Vilarinho L., Almeida IT, Gaspar A.

“A novel TTC19 mutation in a Portuguese family with complex III deficiency”

Nogueira C., Barros J., Azevedo L., Santorelli FM, Vilarinho L.



“Double Trouble or digenetic disorder in complex I deficiency”

Almeida LS, Ferreira M., Nogueira C., Furtado F., Evangelista T., Santorelli FM., Vilarinho L.
(Prémio à melhor comunicação oral)

Na “**1ª Reunião Luso Brasileira e de Outros Países de Língua Oficial Portuguesa**”

Porto, 5 de Novembro

“Programa Nacional de Diagnóstico Precoce”

Laura Vilarinho

“Caracterização do défice múltiplo das desidrogenases através de uma abordagem proteómica”

Hugo Rocha

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

Génève, 30 de Agosto a 2 de Setembro

“Characterization of multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency through mitochondrial proteomics”

Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Santa C, Lopes L, Gregersen N, Vilarinho L, Amado F

No “**Serono Symposia International Foundation Dietitians Workshop**”

Lisboa, 24 de Março “PKU and vitamin B12 status”

Rocha J, Almeida M, Carmona C, Vilarinho L, Quelhas D, Martins E, Soares G

No “**Serono Symposia International Foundation Nutrition Workshop of the 3rd European Phenylketonuria Group**”

Lisboa, 25 de Março

“Body composition and anthropometry”

Rocha J

Na “**Semana Aberta do CGJM-INSA**”.

Porto, 31 de Março

“Era uma vez ... Viver em mutação. Fenilcetonúria”

Almeida M

No “**X Congresso de Nutrição e Alimentação & II Congresso Ibero-Americano de Nutrição**”

Lisboa, 13 de Maio

“Padronização da terminologia associada à prática clínica”

Rocha J



No **“V Encontro Regional de crianças com fenilcetonúria”**

Hospital do Espírito Santo, Ponta Delgada-

Açores, 23 de Julho

“Aconselhamento nutricional e dietético aos pais de doentes com fenilcetonúria”

Almeida M

No **“III Simpósio de Metabolismo: “Mecanismos moleculares na síndrome metabólica”**

Porto, 25 de Outubro

“Overweight and obesity in phenylketonuric patients from the north of Portugal”

Rocha J

Na **“II Reunião do Centro Materno Infantil do Norte; XXIII Reunião do Hospital de Crianças Maria Pia: Curso Pré-Congresso de Doenças Metabólicas”**

Porto, 20 de Novembro

“Tratamento dietético no metabolismo energético”

Júlio César Rocha

“Caso clínico: LCHAD”

Júlio César Rocha

“Tratamento dietético no metabolismo proteico”

Manuela Ferreira de Almeida

“Caso clínico: Fenilcetonúria”

Manuela Ferreira de Almeida

No **“Encontro com a Genética”**

Porto, Grande Colégio Universal, 26 de Maio

“A genética e as novas tecnologias. Problemas técnicos e éticos”

Rui Vaz Osório

No **“Workshop de Formação 2011 – Rastreio Neonatal Sistemático”**

Instituto Nacional de Saúde Pública de Angola,

Luanda, 28 a 30 de Março (ver Anexo 1)

“Importância da rastreio neonatal sistemático em saúde pública”

“Implementação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal”

“Programas de rastreio neonatal de base populacional”

“Que doenças devem ser integradas no rastreio?”

“Relação custo/benefício”

“Discussão global sobre as condicionantes do rastreio neonatal em Angola”

Laura Vilarinho e João Lavinha

Na reunião **“Fibrose Quística – Desafios do presente e oportunidades do futuro”**

Porto, 19 de Novembro

Mesa Redonda – Ponto da situação da Fibrose Quística em Portugal



Laura Vilarinho, Celeste Barreto e Luisa Vaz Guedes

II - Posters apresentados

No “3rd European Phenylketonuria Group Symposium: Advances and challenges in PKU”

Lisboa, 25 a 26 de Março

“Genetics factors contributing for PKU diversity in Portuguese patients”

S Esteves, E Ramos, F Pina, R Osório, L Azevedo, A Amorim, L Vilarinho

No “VIII International Symposium SPDM Inborn Errors of Metabolism and Neuro Degeneration”

Porto, 3 a 4 de Novembro

“MAT I/III deficiency in Portugal: high frequency of R264H mutation in a small area of Douro High lands”

Ana Marcão, Célia Nogueira, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Hugo Rocha, Lurdes Lopes, Esmeralda Martins, Laura Vilarinho

“Genetic diversity associated to phenylalanine hydroxylase gene (PAH): study in portuguese population”

Estefânia M. Martins, Luísa Azevedo, Laura Vilarinho, António Amorim

“Newborn screening for Malonyl-CoA decarboxylase deficiency”

Hugo Rocha, Ana Gaspar, Helena Fonseca, Carmen Sousa, Ana Marcão, Laura Vilarinho

“Relevance of the repetition of normal TSH in premature babies”

Ivone Carvalho, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Lurdes Lopes, Laura Vilarinho

“Prenatal diagnosis in severe cases: a new gain in Portuguese Neonatal Screening Laboratory”

Carmen Sousa, Célia Nogueira, Helena Fonseca, Ana Marcão, Hugo Rocha, Lurdes Lopes, Elisa Leão, Juliette Garcia, Anabela Correia, Laura Vilarinho

“3-Methylcrotonylglycinuria: a new common mutation in the Portuguese population?”

Helena Fonseca, Carmen Sousa, Ana Marcão, Hugo Rocha, Lurdes Lopes, Laura Vilarinho

“Newborn screening for CbIC and CbID defects”

Laura Vilarinho, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Ana Marcão, Anabela Bandeira, Hugo Rocha, C. Nogueira

“Tyrosinemia Type III – Importance of an early diagnosis and treatment”



Vasco Lavrador, Anabela Bandeira, Manuela Almeida, Esmeralda Martins, Laura Vilarinho

“Tyrosinemia Type I in Portugal: identification of five patients by newborn screening”

Lurdes Lopes, Ana Marcão, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Hugo Rocha, Laura Vilarinho

“The human medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase p.G377V protein: a novel disease-causing mutant affecting mitochondrial fatty acid beta-oxidation”

Ventura F, Lopes F, Louro F, Luz A, Ramos R, Rocha H, Vilarinho L, Gaspar A, Leandro P, Tavares de Almeida.

“Developmental follow-up of 90 adolescents and adult PKU patients: results and challenges of a multidisciplinary approach”

Carmona C, Almeida MF, Rocha JC, Soares G, Fortuna AM.

“The evolution of the SSIEM - Dietitians Group (SSIEM-DG).

Almeida MF, Rocha JC, Link R.

“Neonatal cholestasis in metabolic diseases – review of 12 cases”

Lavrador V, Bandeira A, Rocha JC, Silva E, Martins E.

“Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: molecular diagnosis, structural analysis and clinical correlation”

Anabela Bandeira, Ana Gaspar, Célia Nogueira, Otília Brandão, Cármen Sousa, Hugo Rocha, Cláudio Gomes, Esmeralda Martins, Laura Vilarinho

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

Génève, Suíça, 30 de Agosto a 2 de Setembro

“Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: molecular diagnosis, structural analysis and clinical correlation”

Anabela Bandeira, Ana Gaspar, Célia Nogueira, Otília Brandão, Cármen Sousa, Hugo Rocha, Cláudio Gomes, Esmeralda Martins, Laura Vilarinho

“Re-evaluation of newborn screening for CbIC and CbID defects”

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

“An international survey on educational tools used in PKU management”

Bernstein LE, White CJ, Helm J, Rocha JC, Almeida MF and Link RM.

“Overweight and obesity in phenylketonuric patients from the north of Portugal”



Rocha JC, Almeida MF, Soares G, Guimarães JT, van Spronsen FJ, Borges N.

“Dietary management of non-pyridoxine responsive homocystinuria”

Adams S, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, Dixon M, Dokoupil K, Egli D, Ellerbrook M, Evans S, Eyskens F, Faria A, Ferguson C, Ferreira de Almeida M, Hallam P, Jacobs J, Jankowski C, Lachmann R, Lilje R, Link R, Lowry S, Luyten K, MacDonald A, Maritz C, Martins E, Meyer U, Muller E, Murphy E, Pyck N, Robertson L, Rocha JC, Saruggia I, Stafford J, Stoelen L, Terry A, Thom R, van den Hurk A, van Rijn G, van Teefelen-Heithoff A, Webster D, White F, Wildgoose J and Zweers H.

“Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base”

Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha JC, van Rijn M Ahring K, Belanger-Quintana A and MacDonald A.

No “ **7th International Society for Newborn Screening, Regional Meeting**”

Génève, Suíça, 28 a 30 de Agosto

“Tyrosinemia Type III – Importance of an early diagnosis and treatment”

Vasco Lavrador, Anabela Bandeira, Manuela Almeida, Esmeralda Martins, Laura Vilarinho.

No “**The Dietary Management of Inherited Metabolic Disorders**”

Londres, 7 a 8 de Abril

“Dietary management of non-pyridoxine responsive Homocystinuria”

Carbasius E, Champion H, Chan H, Daly A, Dixon M, Dokoupil K, Egli D, Ellerbrook M, Evans S, Eyskens F, Faria A, Ferguson C, Almeida M, Hallam P, Jacobs J, Jankowski C, Lachmann R, Lilje R, Link R, Lowry S, Luyten K, MacDonald A, Maritz C, Martins E, Meyer U, Muller E, Murphy E, Pyck N, Robertson L, Rocha J, Saruggia I, Stafford J, Stoelen L, Terry A, Thom R, van den Hurk A, van Rijn G, Webster D, White F, Wildgoose J, Zweers H, Adam S.

“Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base”

Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M Ahring K, Belanger-Quintana A and MacDonald A.

“Working with diet and sapropterin in Phenylketonuria (PKU): what factors should be considered?”

Gokmen-Ozel H, Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Lammardo A, MacDonald A, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M.

No “**XXII Encontro Nacional da Sociedade Portuguesa de Química**”

Braga, Portugal, 3 a 6 de Julho

“Refeições para fenilcetonúricos – Estudo da composição proteica e em fenilalanina”



Pimentel F, Alves R, Costa A, Torres D, Almeida M, Oliveira M

No **“III Simpósio de Metabolismo: “Mecanismos moleculares na síndrome metabólica”**

Porto, Faculdade de Medicina, 25 de Outubro

“Overweight and obesity in phenylketonuric patients from the north of Portugal”

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

III - Trabalhos publicados

Mc Hugh DM, Rocha H, Vilarinho L, Zakowicz W, e al.

“Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative Project”

Genet. in Med. 2011,13(3),230-54

Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett M, Leão Teles E, Vilarinho L

“Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases”

J. Inherit. Metab. Dis. 2011,34(3),835-42

Martins E, Vilarinho L, Esteves S, Lopes Marques M, Amorim A, Azevedo L

“Consequences of primer binding-sites polymorphisms on genotyping practice”

Open J. Genet. 2011,1,15-17

Vilarinho L, Esteves S, Ramos E, Amorim A, Azevedo L

“PAH mutational spectrum: still expanding”

Open J. Genet. 2011,1, 9-12

Cozar M, Urreizti R, Vilarinho L, Grosso C, Kremer R, Asteggiano G, Dalmau J, Garcia M, Vilaseca M, Grinberg D, Balcells S

“Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients”

Hum. Mutat. 2011,32(7),835-42

Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray J, Vilarinho L

“Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia”

J. Inherit. Metab. Dis. 2011,Jan,13; PMID 21229317

Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Santa C, Lopes L, Gregersen N, Vilarinho L, Amado F



“Characterization of mitochondrial proteome in a severe case of ETF-QO deficiency”

J. Proteomics. 2011,10,75(1),221-8

Nogueira C, Coutinho M, Pereira C, Tessa A, Santorelli FM, Vilarinho L

“Molecular Investigation of Pediatric Portuguese Patients with Sensorineural Hearing loss”

Genet Res Int, 2011;doi:10.401

Beckhauser M, Peruchi M, de Luca G, Lin K, Esteves S, Vilarinho L, Lin J

Neuroradiological findings of an adolescent with early treated phenylketonuria: is phenylalanine restriction enough?

Clinics and Practice 2011; 1: e25 doi:10.4081/cp.

Rocha J, Martins M

Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions.

J. Inherit. Metab. Dis. 2011, doi:10.1007/s10545-011-9417-2.

MacDonald A, Rocha J, van Rijn M, Feillet F

Nutrition in phenylketonuria.

Mol Genet Metab 2011, doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.023.

Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A.

Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base.

Clinical Nutrition, 2011, doi:10.1016/j.clnu.2011.09.001.

MacDonald A, Ahring K, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M and Belanger-Quintana A.

Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered?

British J. I. Nutrition, 2011, doi:10.1017/S0007114511000298

Almeida M, Rocha J, Carmona C

Fenilcetonúria Materna

ISBN, 2011: 978-972-8643-66-9

IV - Participação em Grupos de Trabalho

Encontro SSIEM DG - O SSIEM-DG é um grupo de trabalho em que participam nutricionistas e dietistas europeus, a fim de levarem a cabo estudos e actividades em prol das doenças metabólicas. A Dr.^a Manuela Almeida e o Dr. Júlio Rocha estiveram presentes na reunião paralela efectuada em Londres, no dia 7 de Abril, no decorrer do **Dietary**



Management of Inborn Errors of Metabolism Meeting.

A Doutora Laura Vilarinho foi convidada para participar no **“43rd Meeting of the European Metabolic Group”**

Tema em discussão: **“Transport processes in Inborn Errors of Metabolism”**

Salzburg, Áustria, 27 a 29 de Maio

Em representação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, a Doutora Laura Vilarinho esteve presente no encontro:

“Dia das Doenças Raras”, realizado no IBMC, Porto, 28 de Fevereiro

V - Entrevistas

Em 21 de Fevereiro a Doutora Laura Vilarinho foi entrevistada pela Ordem dos Farmacêuticos sobre o rastreio neonatal alargado, cuja reportagem foi publicada na Revista da respetiva Ordem.

Em 24 de Março o Dr. Vaz Osorio foi entrevistado na TV Regiões sobre o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Deu ainda várias outras entrevistas à rádio e à televisão, focando especialmente a baixa de natalidade que vem ocorrendo no nosso país durante os últimos anos.

Em 21 de Novembro a Doutora Laura Vilarinho foi entrevistada pelo Porto Canal, tendo sido efetuada uma reportagem sobre a Unidade de Rastreio Neonatal

VI - Doutoramentos

A Doutora Laura Vilarinho foi orientadora e fez parte do júri das seguintes provas de Doutoramento:

“Complex I deficiencies: a molecular and functional approach”

Mariana Ferreira, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, U. do Porto, 11 de Julho

“Doenças Hereditárias do Metabolismo: Importância do Diagnóstico Precoce para a criança e para a família”

Esmeralda Martins, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, U. do Porto, 18 de Dezembro

VII - Mestrados

A Doutora Laura Vilarinho foi orientadora e fez parte do júri das seguintes provas de Mestrado em “Biologia e Molecular e Celular” na Universidade de Aveiro



“Nova abordagem do diagnóstico molecular das Citopatias Mitocondriais”

Cristina Pereira, 27 de Dezembro

“Aspectos bioquímicos e moleculares da coenzima Q10”

Raquel Neiva, 28 de Dezembro

“Espectro mutacional da Trimetilaminúria na população portuguesa”

Mariana Paiva, 19 de Dezembro

Fez ainda parte do júri de Mestrado **“Estudo das Alterações do Proteoma Mitocondrial associadas à MADD”**, Cátia Santa, Universidade de Aveiro, 22 de Julho

A Dr.^a Manuela Almeida co-orientou a aluna Filipa Pimentel, do Mestrado em Alimentação Coletiva da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP), na tese:

“Refeições para doentes com fenilcetonúria: confecção, análise química (macro e micronutrientes) e comparação dos resultados analíticos com resultados calculados com o software NutPlan”

O Dr. Júlio Rocha fez parte do júri na respetiva prova de mestrado

VIII - Estágios

Na consulta de nutrição e sob a orientação da Dr.^a Manuela Almeida estagiou de 23 a 27 de Maio, a Dr.^a Carla Gonçalves, licenciada em Ciências da Nutrição da Universidade do Porto e nutricionista do Serviço de Saúde da RAM EPE- Funchal. A sua formação visou reforçar conhecimentos que lhe permitam ter um melhor entendimento sobre o tratamento nutricional e dietético dos doentes com fenilcetonúria e outras doenças hereditárias do metabolismo de restrição proteica, seguidas no centro de tratamento do Funchal.

IX - Docência

A Doutora Laura Vilarinho foi regente da disciplina “Bioquímica da Doença” do Curso de Bioquímica do Instituto Superior da Saúde – Norte.

O Dr Hugo Rocha foi docente convidado do Instituto Politécnico de saúde do Norte.

O Dr. Júlio Rocha foi docente nas disciplinas de Bioquímica I e II no Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.



X - Aulas por convite

No Seminário sobre doenças metabólicas, disciplina de Bioquímica II

“Fenilcetonúria – casos clínicos”:

Júlio Rocha, 18 de Maio, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

No Mestrado de Nutrição Clínica, módulo “Nutrição Clínica IV”

“Nutrição nas Doenças Metabólicas”

Manuela Almeida e Júlio César Rocha, 3 de Maio, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

A Doutora Laura Vilarinho foi convidada a participar na docência dos seguintes Mestrados:

“**Neurociências**”, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

“**Terapias Moleculares**”, Instituto Superior de Ciências da Saúde, Gandra, Paredes

“**Análises Clínicas**”, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

“**Saúde Pública**”, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto - ISPUP

XI - Projetos de investigação

A Doutora Laura Vilarinho participou nos seguintes projetos:

Projecto europeu, **E-IMD_ European- Inherited Metabolic Diseases**, (financiado pelo Programa European Commission DG Sanco 2008-2013), cuja primeira reunião se realizou em Luxemburgo em 1 e 2 de Fevereiro

Este projeto tem como objetivo o registo europeu das Doenças Metabólicas tipo Intoxicação (European registry and network for Intoxication type metabolic disorders) para um melhor conhecimento destas patologias raras.

Projecto “**Evaluation of population newborn screening practices for rare disorder in Member states of the European Union - Tender NBS**” – (contract number 2009 6206 of the Executive agency for Health and Consumers). O objetivo deste projeto é uma harmonização do painel das doenças integradas nos Programas de Rastreio na Europa.

Este projeto teve a duração de 18 meses e a última reunião realizou-se no Luxemburgo em 17 e 18 de Maio.

As Dr.^a Laura Vilarinho, Manuela Almeida e Carla Carmona participaram no Projeto da FCT subordinado ao tema “**O contributo de fatores genéticos e não genéticos para a diversidade fenotípica dos doentes com fenilcetonúria: um estudo baseado no Programa Português de Rastreio Neonatal**” – projeto que finalizou em Dezembro

A Dr.^a Manuela Almeida participa no projecto “**A Phase IIIb, Multicentre, Open-Label,**



Randomized, Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Population Pharmacokinetics of Sapropterin Dihydrochloride (Kuvan®) in Phenylketonuria (PKU) Patients <4 Years Old”

O Dr. Júlio Rocha é responsável pelo projecto **“Nutritional status, metabolic syndrome and inflammation in patients with phenylketonuria”**.

Programa doutoral em metabolismo: clínica e experimentação – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

A Doutora Laura Vilarinho foi revisora de artigos na revista “Cellular and Molecular Neurobiology”



3_Centros de Tratamento

Este ano, a reunião anual com os Centros de tratamento realizou-se no Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães no dia 26 de Março de 2012. Esta reunião focou unicamente as Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas, pois são sempre as que levantam mais questões.

Nesta discussão dos casos identificados durante o presente ano estiveram especialistas dos Centros de Tratamento do Centro Hospitalar do Porto, Centro Hospitalar Gaia/Espinho, Hospital de S. João, Hospital Pediátrico de Coimbra, Hospital de S. Maria (Lisboa) assim como colegas da Faculdade de Farmácia de Lisboa.

Nesta reunião, para além da atual Comissão Executiva esteve ainda presente, o Doutor Paulo Pinho e Costa, investigador do Centro de Genética Médica e novo elemento da Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

Após discussão dos casos rastreados e enviados para os Centros de Tratamento verificamos que todos os doentes estão em tratamento e vigilância nos diferentes Centros.

A confirmação dos casos de hipotiroidismo congénito foi efetuada com todos os Centros de Tratamento via e.mail.



4_Assistência aos doentes

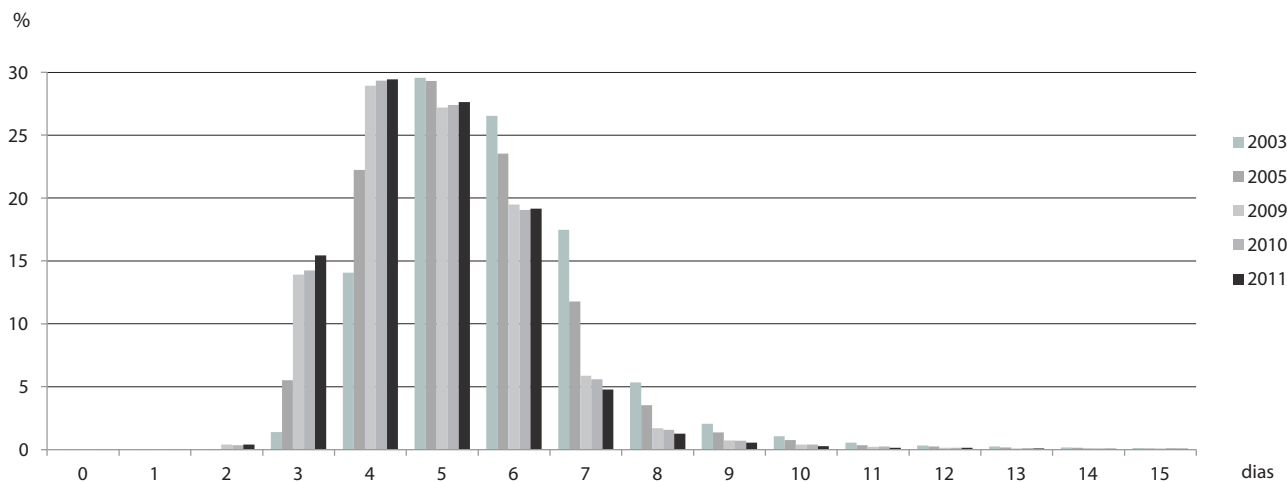
A média do tempo de comunicação do diagnóstico foi este ano de 9,87 dias o que

significa que, pela primeira vez, conseguimos descer a barreira dos 10 dias.

Média da idade de início de tratamento



Idade na altura da colheita

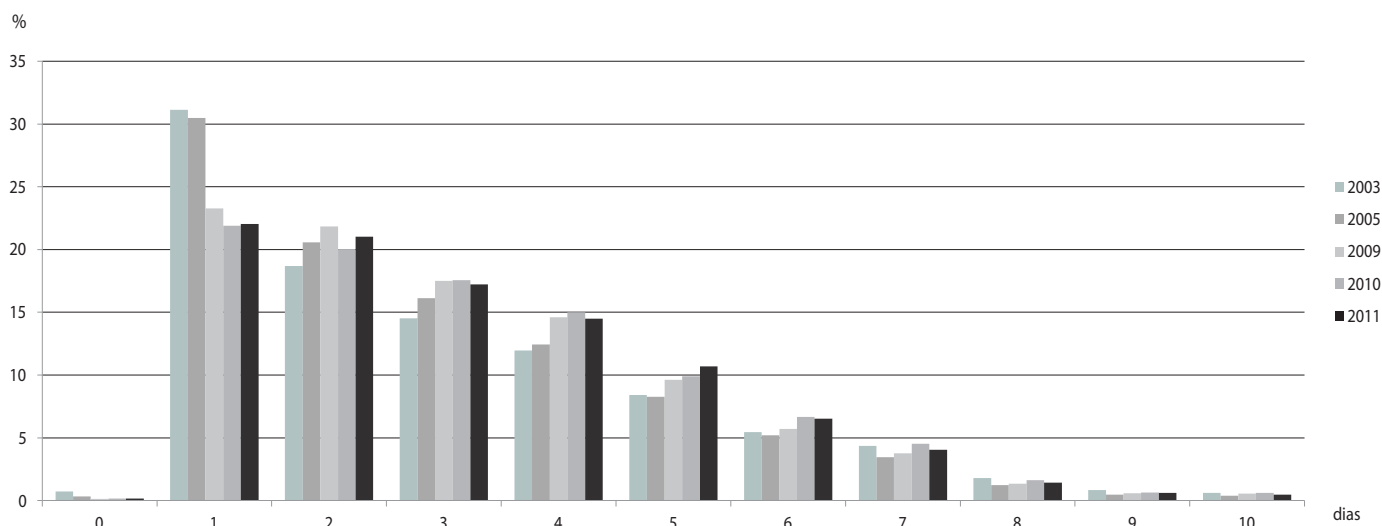


A campanha que vimos fazendo juntos das ARS e ACSS para que o envio das fichas para o correio se processe mais rapidamente parece estar a dar os seus frutos.

O número de fichas recebidas no 3º dia após a colheita, aumentou, enquanto os números referentes aos 4º e 5º dias estabilizaram.



Número de dias em trânsito



Acresce que o número de fichas que chegou ao laboratório só com um dia de trânsito também estabilizou, mas com tendência a aumentar.

Isto significa que com mais um esforço por parte das ARS e dos ACSS, podemos atingir e manter a tão desejada média dos 9 dias.

CONSULTA DE NUTRIÇÃO E PSICOLOGIA

Trabalham nesta consulta os Drs. Manuela Almeida, Júlio Rocha e Carla Carmona. As consultas são diárias, sem lista de espera, sendo o doente observado nas duas especialidades no mesmo dia.

Atendimento de Nutrição

Seguimento de doentes com fenilcetonúria: alteração e verificação do tratamento por telefone, bem como controlo dos valores sanguíneos de fenilalanina e respetivo ajuste da terapêutica nutricional e dietética; consultas presenciais e telefónicas; Manutenção da base de dados integrada dos doentes com fenilcetonúria;

Apoio nutricional e dietético 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, principalmente de outros centros de tratamento;

Esclarecimentos relativos à contextualização do tratamento no âmbito das doenças hereditárias do metabolismo, a professores e outros agentes educativos;

Gestão da central de distribuição a nível nacional de 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 procura e avaliação nutricional de novos produtos;

Revisão e atualização da tabela de composição nutricional dos produtos hipoproteicos disponíveis no CJM;

Atualização do folheto “Modo de preparação



e utilização dos produtos hipoproteicos”;
Apoio às escolas para esclarecimento sobre a situação clínica dos doentes;
Adaptação de ementas escolares, para doentes com fenilcetonúria e outras doenças hereditárias do metabolismo;

Atendimento de Psicologia

Na área de Psicologia Clínica, para além da avaliação do nível de desenvolvimento global dos doentes, é dado apoio/intervenção em situações como:

Apoio familiar na gestão da doença crónica (atitudes a tomar face a comportamentos de não-adesão, mobilização de apoios sociais, 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 indiciadoras de qualquer perturbação no desenvolvimento global.

Atualização da base de dados dos doentes com fenilcetonúria.

No total efetuaram-se 968 consultas, 305 de Psicologia e 603 de Nutrição, tendo-se processado 468 métodos complementares de diagnóstico e 126 avaliações de composição corporal por impedância tetra polar.

COLABORAÇÃO COM OUTRAS INSTITUIÇÕES

Protocolo da Consulta de Nutrição com a Consulta de Doenças Metabólicas do Hospital Maria Pia, para receber os doentes metabólicos que necessitem de acompanhamento nutricional e dietético.

A Consulta de Doenças Metabólicas do Hospital Maria Pia, recebe doentes com fenilcetonúria com problemas de saúde que exijam exames mais detalhados e/ou internamento.

Protocolo com a Maternidade Júlio Dinis, para envio e acompanhamento de jovens fenilcetonúricas em idade fértil ou grávidas, para a Consulta de Adolescentes da Dr.^a Ana Cunha.



5 Resultados

Foram estudados na Unidade de Rastreio Neonatal 97.254 recém-nascidos, sendo 97.116 portugueses e 138 angolanos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada:

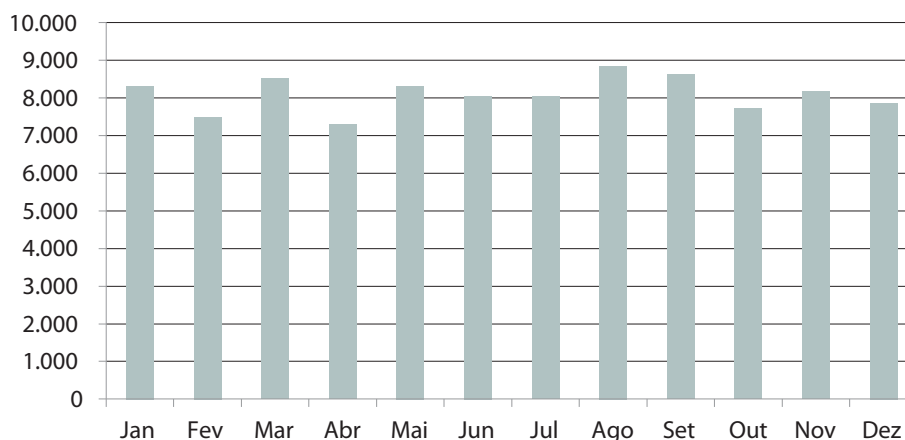
RN Estudados 2011

Meses / Distritos

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Viana do Castelo	144	137	161	127	146	135	138	169	157	129	142	148	1.733
Braga	624	553	648	555	638	603	606	664	681	591	616	552	7.331
Vila Real	94	88	123	96	107	104	131	125	126	108	114	93	1.309
Bragança	56	57	69	47	53	57	74	62	58	56	47	69	705
Porto	1.547	1.329	1.504	1.291	1.559	1.492	1.460	1.664	1.533	1.391	1.496	1.455	17.721
Aveiro	458	432	482	400	413	429	405	485	439	379	450	458	5.230
Viseu	225	216	279	211	236	235	186	245	221	230	202	215	2.701
Guarda	78	73	82	71	79	65	84	72	69	83	82	76	914
Coimbra	348	322	356	315	329	337	352	370	391	341	408	356	4.225
Açores	246	233	242	172	240	208	244	223	237	229	207	212	2.693
Madeira	251	194	196	186	209	194	172	210	185	199	207	198	2.401
Leiria	288	252	288	256	339	311	316	340	311	303	289	300	3.593
Setúbal	629	576	600	588	641	640	660	720	677	576	636	628	7.571
Lisboa	2.217	2.065	2.358	2.069	2.311	2.243	2.191	2.360	2.403	2.118	2.210	2.128	26.673
Castelo Branco	103	99	119	87	104	103	99	124	119	82	100	92	1.231
Santarém	286	262	287	236	254	252	254	285	323	248	266	244	3.197
Beja	122	77	105	86	96	79	101	113	118	96	99	90	1.182
Portalegre	80	53	65	56	63	66	57	70	78	67	70	85	810
Évora	130	103	120	113	110	111	116	128	122	111	120	105	1.389
Faro	376	364	421	315	364	375	391	404	374	369	400	354	4.507
Sub Total	8.302	7.485	8.505	7.277	8.291	8.039	8.037	8.833	8.622	7.706	8.161	7.858	97.116
Angola	10	10	15	6	21	10	6	14	8	13	16	9	138
Total	8.312	7.495	8.520	7.283	8.312	8.049	8.043	8.847	8.630	7.719	8.177	7.867	97.254



Distribuição dos RN rastreados



De referir que 34 destes bebés fizeram o rastreio já com mais de 3 meses de vida. Foram encontrados 44 casos de

Hipotiroidismo Congénito e 31 de Doenças Hereditárias do Metabolismo, assim distribuídos por distritos e localidades:

Hipotiroidismo Congénito – 44

Lisboa	12	Setúbal	4
Cascais	1	Pinhal Novo.....	1
Lisboa	2	Baixa da Banheira.....	2
Amadora	3	Corroios.....	1
V. Franca de Xira	1		
Odivelas	1	Viseu	1
Cacém.....	1	Lamego.....	1
Carnaxide	1		
Algés.....	1	Vila Real	1
Porto Alto	1	Vila Real.....	1
Porto	7	Faro	2
Rãs.....	1	Portimão.....	1
Leça do Balio	2	Lagos.....	1
Canelas.....	1		
Matosinhos.....	1	R. A. Açores	2
Gondomar.....	1	Pico - Madalena.....	1
Lixa.....	1	Graciosa – Carapacho.....	1



Santarém	3	Mem Martins.....	1
Santarém.....	1		
Tomar.....	1	Déf. MCC – 3	
Coruche.....	1		
		Madeira – Ribeira Brava	1
Viana do Castelo	1	Viana do Castelo	1
Ponte do Lima.....	1	Porto – Porto	1
Aveiro	5	Déf. MCAD – 9	
Vagos.....	1		
Ovar.....	1	Porto	3
Aveiro.....	1	Porto.....	1
Feira.....	1	Vila das Aves.....	1
S. Roque.....	1	Póvoa de Varzim.....	1
		Setúbal	2
Leiria	2	Setúbal.....	1
Caldas da Rainha.....	1	Barreiro.....	1
Bombarral.....	1	Leiria – Marinha Grande	1
		Évora – Évora	1
Braga	3	Braga – Trofa	1
Braga.....	2	Santarém – Coruche	1
Vizela.....	1		
Castelo Branco	1	Déf. HMG – 1	
Alpedrinha.....	1		
		Viseu – Lamego	1
<i>Doenças Hereditárias do Metabolismo – 31</i>			
		Tirosinemia tipo I – 1	
Déf. VLCAD – 1			
		Faro – Loulé	1
Lisboa - Amadora	1	Déf. CUD – 1	
Déf. MAT – 3		Braga – Cova	1
Lisboa	3	Acidúria glutárica tipo I – 1	
S. Domingos da Rana.....	1		
Ramada.....	1	Faro – Faro	1



Argininemia – 1		Porto	2
Porto – Paços de Ferreira	1	Maia.....	1
Acidúria propiónica – 1		Gaia.....	1
Viseu – Alvite	1	Lisboa	2
Fenilcetonúria – 9		Póvoa de Santa Iria.....	1
R.A. Açores – Faial, Horta	1	Lisboa.....	1
		Vila Real – Mondrões	1
		Setúbal	2
		Barreiro.....	1
		Amora.....	1
		Aveiro – Ílhavo	1

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

Doença	Nº Casos	Local de tratamento					
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores	Outros
Hipotiroidismo Congénito	44	13	12	1		2	15
Doenças Hereditárias do Metabolismo	31	12	14	3	1	1	
Hiperfenilalaninemia Moderada	4						
TOTAL	79	25	26	4	1	3	15

Dos 44 casos de Hipotiroidismo detetados, há um não referido neste quadro por ter falecido 9 dias após o nascimento. Tratava-se dum grande prematuro com 665 gr. de peso, que apresentava ao rastreio uma TSH de 192,0 µU/ml e uma T4 de 3,9 µg/dl. Foi transferido da MAC para a UCIRN do H. D. Estefânia, onde faleceu por enterocolite ou perfuração intestinal. Não foi possível o estabelecimento dum diagnóstico definitivo dado os pais não terem autorizado a autópsia. Os 15 casos de Hipotiroidismo Congénito em tratamento noutros centros estão a ser seguidos nos seguintes

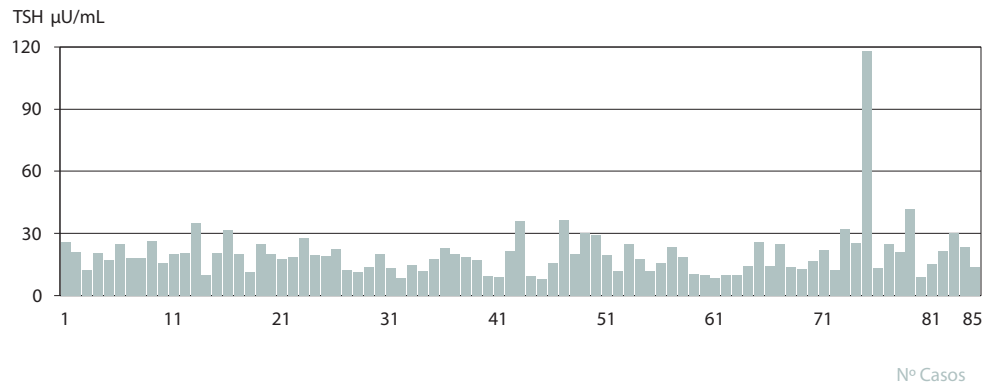
hospitais: S. Francisco Xavier, Vila Real, Viana do Castelo, Fernando da Fonseca, S. Marcos, Faro, Luz, Garcia de Orta e D. Estefânia.

Doença	Nº Casos Transitórios
Hipotiroidismo	85
Hiperfenilalaninemia	6
Total	91



O número de casos transitórios de Hipotiroidismo que posteriormente normalizaram, estão referidos no gráfico seguinte:

Hipotiroidismo Transitório

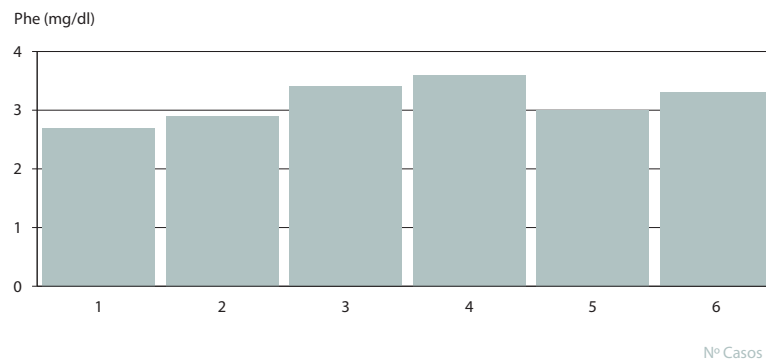


De registar um caso com valor de TSH de 117,7 µU/ml, nascido em Braga e por nós enviado para o H. S. João, onde se verificou que o valor da TSH estava normal. Após confirmação de que os dois resultados estavam corretos, decidiu-se estudar a mãe, tendo-se então verificado que ela tinha um

pequeno bócio nunca anteriormente valorizado, o que levou ao diagnóstico materno de Tiroidite de Hashimoto, segundo informação da Dra Cíntia Correia da Consulta de Endocrinologia Pediátrica do H. João, Porto.

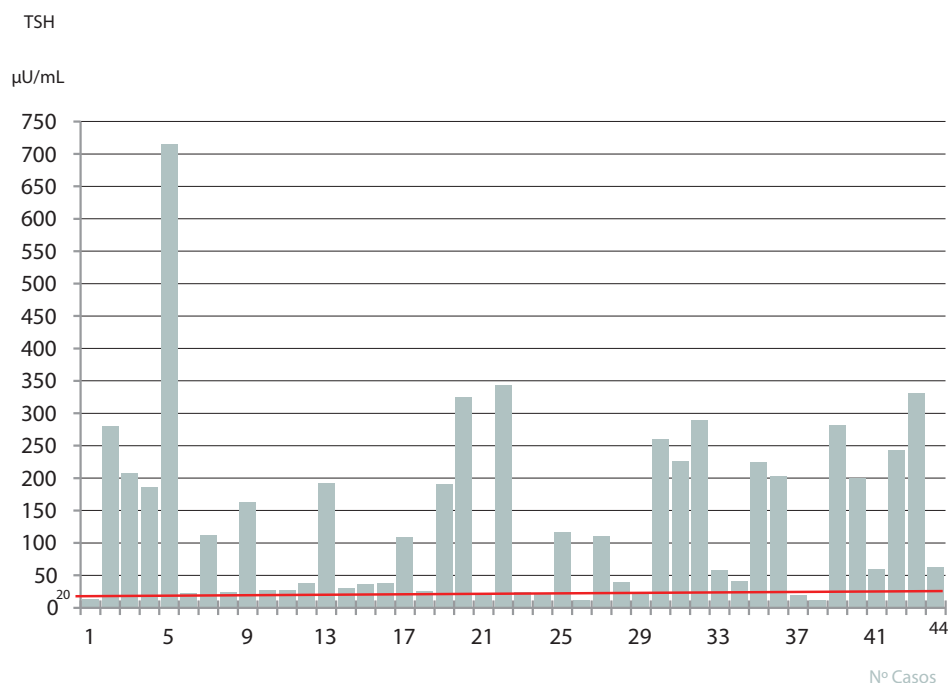
Os 6 casos de Hiperfenilalaninemia transitória, estão devidamente referenciados no gráfico seguinte:

Hiperfenilalaninemia Transitória





HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO



Encontramos neste gráfico sete casos com valores de TSH ao rastreio $< 20\mu\text{U/ml}$, só detetáveis pela estratégia atualmente utilizada e já referida em relatórios anteriores. Estes valores de TSH, quase todos referentes a recém-nascidos prematuros e de baixo peso, oscilaram entre 4,1 e 19,5 $\mu\text{U/ml}$, com um valor médio de 13,1 $\mu\text{U/ml}$.

O recém-nascido com o valor de 4,1 $\mu\text{U/ml}$ de TSH era um grande prematuro internado no H. Fernando da Fonseca, que na colheita de confirmação já apresentava um valor de 48,1 $\mu\text{U/ml}$.

O caso nº6 é referente a um bebé nascido no H. de Santo António que apresentava ao

nascer um grande bócio congénito, tendo sido feito de imediato e a partir do sangue do cordão o doseamento da TSH, com o valor de 715 $\mu\text{U/ml}$. Iniciou o tratamento no D1 e no D4 a TSH já tinha baixado para 115 $\mu\text{U/ml}$.

De referir a deteção de dois casos de Hipotiroidismo Familiar, um nascido em Coimbra e outro em Andorra. Este último fez o rastreio em França, mas só soube do valor elevado da TSH quando já vinha a caminho de Ovar.

Ao confirmarmos o diagnóstico verificou-se que tinha uma irmã também com Hipotiroidismo, diagnosticado dois anos antes na nossa Unidade.

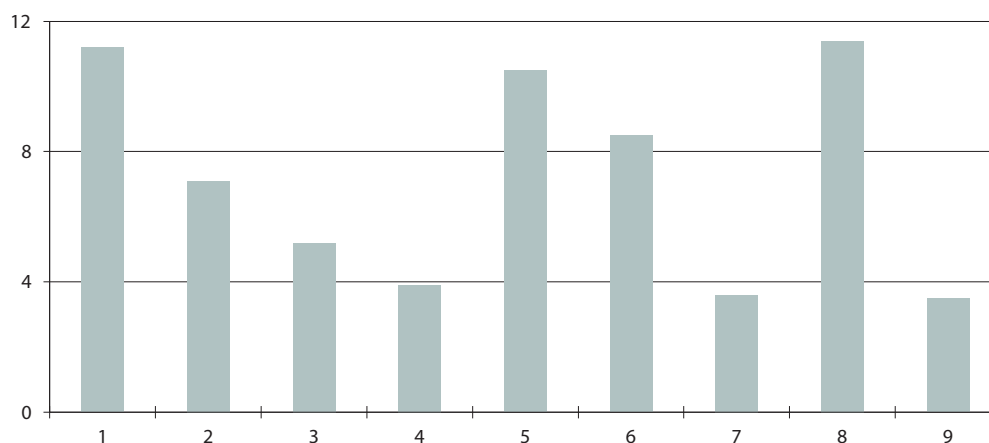


No quadro seguinte estão referidos os valores de fenilalanina dos casos de PKU detetados:

FENILCETONÚRIA CLÁSSICA

Fenilalanina

mg/dl



Nº Casos

Neste ano foram analisados 101.554 amostras na Unidade de Rastreio Neonatal:

Número total de análises efectuadas em 2011

	Total de testes de rastreio	Controlo de Doentes	Repetições Por							Total de amostras analisadas
			Não Eluição	Sangue insuficiente	Ficha em más condições	Valor alterado DHM	Valor alterado HC	Sem alimentação / idade < 3dias	Prematuridade	
Janeiro	8.312	315	0	16	4	22	8	3	23	8.703
Fevereiro	7.495	293	0	31	0	11	7	4	26	7.867
Março	8.520	324	0	25	5	16	20	8	61	8.979
Abril	7.283	278	0	15	6	14	17	0	40	7.653
Maiο	8.312	321	0	18	3	26	14	3	51	8.748
Junho	8.049	275	0	10	6	16	15	1	39	8.411
Julho	8.043	288	0	14	3	16	6	2	49	8.421
Agosto	8.847	277	0	11	5	20	16	3	11	9.190
Setembro	8.630	218	0	12	0	16	12	5	10	8.903
Outubro	7.719	230	0	8	0	21	8	2	8	7.996
Novembro	8.177	255	0	5	3	19	8	1	53	8.521
Dezembro	7.867	217	0	13	6	12	11	1	35	8.162
TOTALS	97.254	3.291	0	178	41	209	142	33	406	101.554



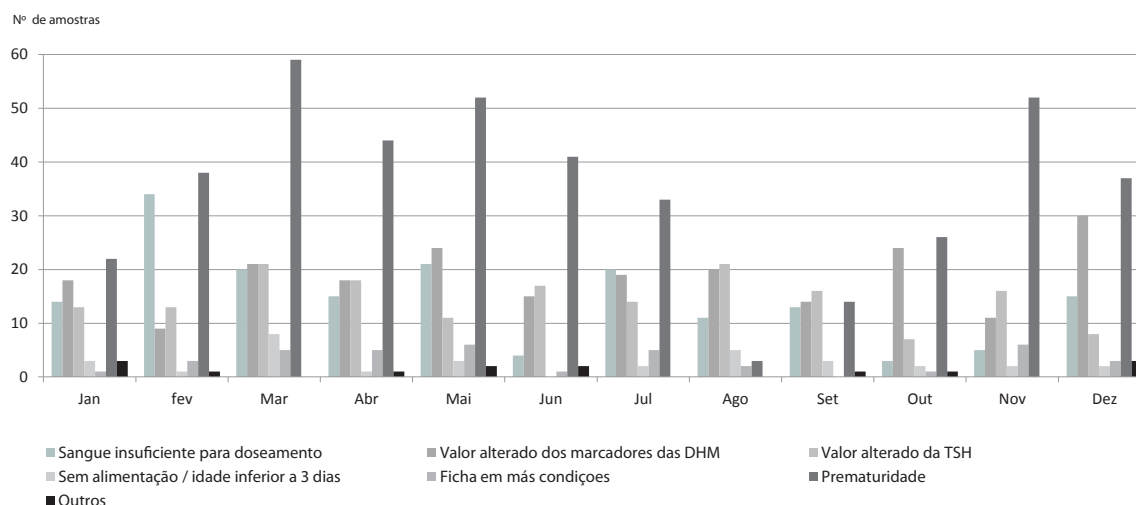
Além das análises efetuadas com vista ao rastreio neonatal foram ainda realizados os seguintes testes bioquímicos e moleculares para confirmação e controlo de doentes:

Designação		Total
Doseamento de :	17-Alfa-Hidroxiprogesterona	14
	Ácido arginino - succínico	13
	Acilcarnitinas	485
	Arginina	59
	Tirosina	8
	Citrulina	11
	Fenilalanina	2987
	Galactose total	35
	Tripsina Imuno - Reactiva (Irt)	79
	Determinação semi- quantitativa da biotinidase	65
	Doseamento de succinilacetona	3
	Rastreio Neonatal	97116
	Estudos moleculares:	Argininemia
Acidúria 3 -hiroxi-3-metilglutárica		1
Acidúria arginin o-succinica		5
Acidúria metilmalónica com homocistinúria - tipo cbl D		0
Acidúria metilmalónica com homocistinúria - tipo cbl C		1
Acidúria metilmalónica (mut-)		3
Citrulinemia tipo I		0
Deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa - VLCADD		2
Acidúria glutárica tipo I		2
Tirosinemia tipo I		0
Carnitina palmitiol transferase II		3
Défice em metionina adenosiltransferase		5
Deficiência da desidrogenase dos 3-hidroxi-ácidos de cadeia longa - LCHAD		4
Deficiência múltipla das desidrogenases - MADD		3
3-metilcrotonil-glicinúria		6
Aciduria isovalérica		3
Acidúria malónica		2
Deficiência primária em carnitina - CUD		1
Deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média - MCAD	8	
Total	100926	



A frequência e causa das repetições ao longo dos diferentes meses do ano estão representadas no gráfico seguinte:

Causas das repetições 2011



O número de repetições efetuadas durante o ano, a sua distribuição por distritos e as causas que determinaram o seu pedido, encontram-se referidas nos dois quadros seguintes:

Distrito	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Aveiro	47	48	102,13
Beja	12	11	91,67
Braga	78	75	96,15
Bragança	5	5	100,00
Castelo Branco	7	6	85,71
Coimbra	77	74	96,10
Faro	30	29	96,67
Guarda	7	6	85,71
Leiria	21	19	90,48
Lisboa	326	303	92,94
Portalegre	15	16	106,67
Porto	277	269	97,11
Reg. Aut. da Madeira	29	26	89,66
Reg. Aut. dos Açores	32	36	112,50
Santarém	22	15	68,18
Setúbal	46	44	95,65
Viana do Castelo	23	21	91,30
Vila Real	7	7	100,00
Viseu	20	19	95,00
Évora	20	18	90,00
Total	1101	1047	95,10



Motivo	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Sangue insuficiente para doseamento	175	178	101,71
Valor alterado dos marcadores das DHM	223	204	91,48
Valor alterado da TSH	175	133	76,00
Sem alimentação / idade inferior a 3 dias	32	32	100,00
Não eluição	0	0	0,00
Ficha em más condições	38	41	107,89
Prematuridade	421	406	96,44
Outros	14	15	107,14

A relação entre as amostras pedidas e recebidas manteve-se este ano na ordem dos 95%, o que consideramos muito positivo, dado significar que apenas 5% dos pedidos de repetição ficaram por satisfazer. Embora o número de repetições por sangue insuficiente tenha diminuído em relação ao ano passado (de 214 para 175), continua a ser mais elevado do que o desejável. Estes números representam logicamente as

dificuldades que por vezes surgem na altura da colheita, e que ocorrem especialmente durante os meses mais frios do ano ou quando em vez da lanceta é usada uma agulha para picar o calcanhar do bebé.

As normas de procedimento nestas e noutras situações têm sido dadas aos técnicos que procedem às colheitas através de folhetos explicativos, palestras, etc.

RN Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
97.116	Hipotiroidismo Congénito	44	1 / 2.207
97.116	Doenças Hereditárias do Metabolismo	31	1 / 3.133



6 Conclusões

Os números globais do rastreio desde o seu início até ao fim de 2011 encontram-se referidos no quadro seguinte:

RN Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
3.169.743	Hipotiroidismo Congénito	1053	1 / 3.010
3.201.988	Fenilcetonúria	312	1 / 10.263
647.783	Outras D. Hereditárias do Metabolismo	193	1 / 3.357

A prevalência das diferentes Doenças Hereditárias do Metabolismo desde o início do rastreio alargado, de 2004 até ao fim de 2011, está referida no quadro seguinte:

Patologias	Prevalência
Amino acidopatias	1: 5 699
Fenilcetonúria	1: 11 041
Hiperfenilalaninemia/DHPR	1: 38 105
Leucínose (MSUD)	1: 161 946
Tirosinemia tipo I (Tyr I)	1: 107 964
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)	1: 647 783
Homocistinúria clássica (Hcy)	1: 647 783
Deficiência em metionina adenosiltransferase II/III (MAT II/III)	1: 28 164
Doenças do ciclo da ureia	1: 64 778
Citrulinemia tipo I (Cit I)	1: 161 946
Acidúria argininosuccínica (AAS)	1: 323 892
Argininemia (Arg)	1: 161 946
Acidúrias orgânicas	1: 12 956
3-Metilcrotonilglicínúria (3 -MCC)	1: 32 389
Acidúria Isovalérica	1: 215 928
Deficiência em holocarboxilase sintetase (Def. HCS)	1: 323 892
Acidúria propiónica (PA)	1: 215 928
Acidúria metilmalónica tipo mut - (MMA mut -)	1: 323 892
Acidúria glutárica tipo I	1: 71 976
Acidúria metilmalónica tipo Cbl C/ D (Cbl C/D)	1: 129 557
Acidúria 3 -hidroxi-3-metilglutárica (3 -HMG)	1: 129 557
Acidúria malónica (MA)	1: 647 783
Défices da oxidação mitocondrial	1: 6 111
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	1: 8 413
Deficiência da Desidrogenase de 3 -Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)	1: 92 540
Deficiência Múltipla das Acil - CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD)	1: 215 944
Deficiência primária em carnitina (CUD)	1: 107 964
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)	1: 80 973
Deficiência da Carnitina - Palmitoil Transferase I (CPT I)	1: 647 783
Deficiência da Carnitina - Palmitoil Transferase I (CPT II)	1: 215 928
Deficiência da Desidrogenase de 3 - Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)	1: 647 783
Total	1: 2 333



A prevalência global das Doenças Hereditárias do Metabolismo é de 1/2.391 e incluindo o Hipotiroidismo congénito, a prevalência de todas as patologias rastreadas é 1/1.537.

Os indicadores do rastreio alargado (2004-2011) são os seguintes:

População rastreada: 646.536

Positivos (true positives) - 271

Falsos negativos – 1

Sensibilidade – 99,63%

Especificidade – 99,81%

Valor preditivo positivo (PPV) – 18%

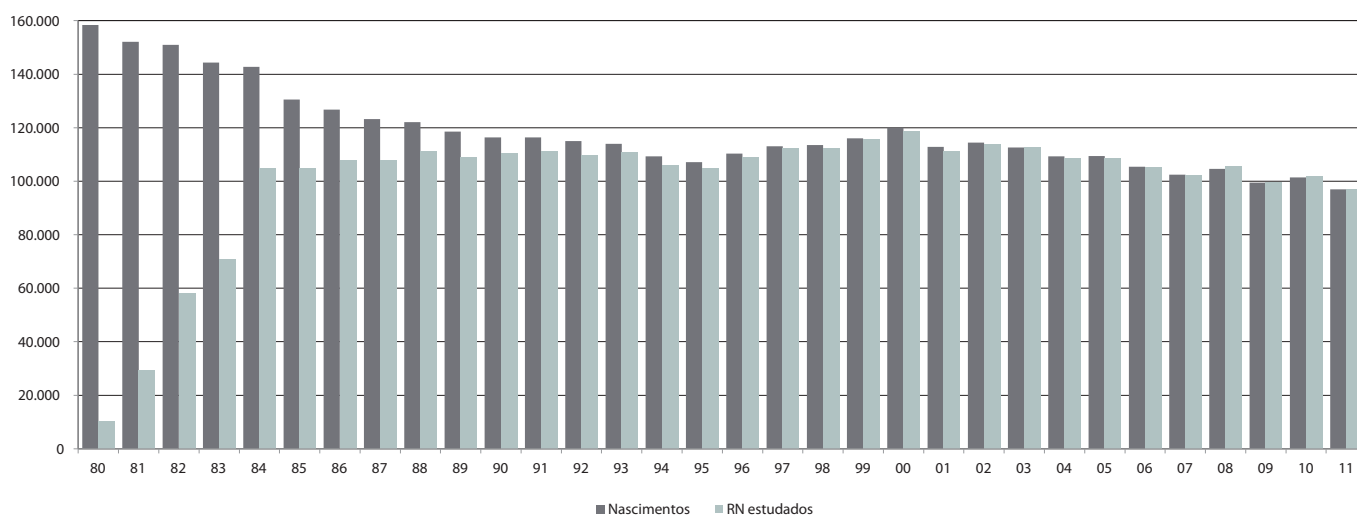
Valor preditivo negativo (NPV) – 100%

Conforme já atrás foi referido, estudamos este ano 97.116 recém-nascidos, ou seja, menos 4.600 do que em 2010, números que são altamente preocupantes em relação à evolução da natalidade em Portugal.

Como em 2011 se registaram em Portugal 96.993 nascimentos, verifica-se que recebemos mais 123 fichas do que

deveríamos receber. Isto só é possível por essas fichas serem enviadas em duplicado e escaparem à detecção informática, dado conterem dados completamente diferentes, tais como: nome da mãe e nome do pai, endereço, etc. São situações só detetáveis quando a taxa de cobertura atinge os 100%, como mais uma vez este ano aconteceu.

Evolução da natalidade e RN Estudados: 1980 - 2011





7 – Nota Final

Portugal fez parte do projeto europeu EAHC/2009/Health 2009 “ EU Tender – Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union”, que finalizou em Dezembro.

Este projeto não pretendeu interferir com a organização do Sistema Nacional de Saúde, nem com a do rastreio neonatal de cada país participante, mas teve como objetivo ter conhecimento da realidade de cada país.

O rastreio neonatal alargado envolve doenças raras que exigem metodologia especial e tratamentos específicos que só países com domínio nessa área do conhecimento devem efetuar. Por outro lado, deve haver cooperação internacional para gerar evidência e ajudar a decidir o painel das doenças que devem ser rastreadas e consequentemente esclarecer os países que desejam expandir o seu Programa.

A diversidade nos Programas é grande, pois existem seis países que efetuem o rastreio neonatal de mais de 20 patologias, cinco países que rastreiam entre dez e vinte, doze entre três e dez e treze com uma ou duas.

É comumente aceite a uniformização do painel das doenças rastreadas nos países membros da União Europeia e que deste façam parte patologias cujo rastreio seja transversal a todos os países europeus, à semelhança do que acontece nos Estados Unidos.

Os Programas de rastreio neonatal são sistemas dinâmicos que devem ser continuamente avaliados e atualizados.

Nesta conformidade, há duas doenças, a fibrose quística e a anemia falciforme (drepanocitose) cuja integração no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, deve ser considerada e avaliada, atendendo à realidade atual em termos demográficos e de tratamento efetivo.

Serão assim integradas no projeto de desenvolvimento futuro do rastreio neonatal em Portugal.

Laura Vilarinho

Rui Vaz Osório

publicações científicas da equipa



www.insa.pt



Relatório 2011 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 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 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 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



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, cblC 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

“Hipotireoidismo 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

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

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

Moreira A, Neves J, Vilarinho L, Vaz Osório R, Oliveira P, Costeira MJ

“Hipotiroxinemia em recém-nascidos pré-termo”

Acta Pediatr. Port., 2010;41(3):117-21

Quental S, Vilarinho L, Martins E, Leão Teles E, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio F, Gaspar A, Sequeira S, Amorim A, Prata MJ

“Incidence of maple syrup urine disease in Portugal”

Mol. Genet. Metab., 2010 April 22, IF-2.897

Rocha J, Almeida M, Carmona C, Cardoso ML, Borges N, Soares I, Salcedo G, Reis Lima M, Azevedo I, van Spronsen F

“The Use of Prealbumin Concentration as a Biomarker of Nutritional Status in Treated Phenylketonuric Patients”

Ann Nutr Metab 2010;56:207–211

Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV.

“Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry.”

J Inherit Metab Dis. 2010 Feb 23. [Epub ahead of print]

McHugh DM, Rocha H, Vilarinho L, Zakowicz W, e al.

“Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative Project”

Genet. in Med. 2011,13(3),230-54



- Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett M, Leão Teles E, Vilarinho L
“Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases”
J. Inherit. Metab. Dis. 2011,34(3),835-42
- Martins E, Vilarinho L, Esteves S, Lopes Marques M, Amorim A, Azevedo L
“Consequences of primer binding-sites polymorphisms on genotyping practice”
Open J. Genet. 2011,1,15-17
- Vilarinho L, Esteves S, Ramos E, Amorim A, Azevedo L
“PAH mutational spectrum: still expanding”
Open J. Genet. 2011,1, 9-12
- Cozar M, Urreizti R, Vilarinho L, Grosso C, Kremer R, Asteggiano G, Dalmau J, Garcia M, Vilaseca M, Grinberg D, Balcells S
“Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients”
Hum. Mutat. 2011,32(7),835-42
- Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray J, Vilarinho L
“Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia”
J. Inherit. Metab. Dis. 2011,Jan,13; PMID 21229317
- Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Santa C, Lopes L, Gregersen N, Vilarinho L, Amado F
“Characterization of mitochondrial proteome in a severe case of ETF-QO deficiency”
J. Proteomics. 2011,10,75(1),221-8
- Nogueira C, Coutinho M, Pereira C, Tessa A, Santorelli FM, Vilarinho L
“Molecular Investigation of Pediatric Portuguese Patients with Sensorineural Hearing loss”
Genet Res Int, 2011;doi:10.401
- Beckhauser M, Peruchi M, de Luca G, Lin K, Esteves S, Vilarinho L, Lin J
Neuroradiological findings of an adolescent with early treated phenylketonuria: is phenylalanine restriction enough?
Clinics and Practice 2011; 1: e25 doi:10.4081/cp.
- Rocha J, Martins M
Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions.
J. Inherit. Metab. Dis. 2011, doi:10.1007/s10545-011-9417-2.



MacDonald A, Rocha J, van Rijn M, Feillet F

Nutrition in phenylketonuria.

Mol Genet Metab 2011, doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.023.

Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A.

Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base.

Clinical Nutrition, 2011, doi:10.1016/j.clnu.2011.09.001.

MacDonald A, Ahring K, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Rocha J, van Rijn M and Belanger-Quintana A.

Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered?

British J. I. Nutrition, 2011, doi:10.1017/S0007114511000298

Almeida M, Rocha J, Carmona C

Fenilcetonúria Materna

ISBN, 2011: 978-972-8643-66-9

'anexos



www.insa.pt



_Relatório 2011 _Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

1_Workshop em Luanda

2_Estudos moleculares disponíveis na Unidade de Rastreio Neonatal para confirmação de diagnósticos

3_Distribuição geográfica dos casos de Hipotiroidismo Congénito

4_Distribuição geográfica dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo

5_Nascimentos, recém-nascidos estudados e taxa de cobertura desde o início do rastreio



1_Workshop em Luanda



REPÚBLICA DE ANGOLA
MINISTÉRIO DA SAÚDE



Instituto Nacional de Saúde Pública

WORKSHOPS DE FORMAÇÃO 2011

Workshop I

Rastreio Neonatal Sistemático

28, 29 e 30 de Março: 9:00H – 14:00H

Laura Vilarinho e João Lavinha

(Investigadores do Departamento de Genética, INSA)

Temas a abordar:

- Importância do rastreio neonatal sistemático em Saúde Pública
- Implementação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal
- Programas de rastreio neonatal de base populacional
- Que doenças devem ser integradas no rastreio?
- Relação custo/benefício
- Discussão global sobre as condicionantes do rastreio neonatal em Angola

Destinatários:

Decisores políticos, administradores e profissionais de saúde com interesse no controlo das patologias a rastrear a nível da comunidade.

Local:

Auditório do Instituto Nacional de Saúde Pública de Angola

Apoios:





2_ Estudos moleculares disponíveis na Unidade de Rastreio Neonatal para confirmação de diagnósticos

Código	Designação
2x34200+4x34220+4x34255	Diagnóstico Pré-Natal Da Desidrogenase Dos 3-Hidroxi-Ácidos De Cadeia Longa (Lchad) (Gene Hadha)
2x34200+4x34220+4x34255	Diagnóstico Pré-Natal De Acidúria 3 -Hidroxi -3-Metilglutárica (Gene Hmgcl)
2x34200+4x34220+4x34255	Diagnóstico Pré-Natal De Acidúria Glutárica Tipo I (Gene Gcdh)
2x34200+4x34220+4x34255	Diagnóstico Pré-Natal De Argininemia (Gene Arg1)
2x34200+4x34220+4x34255	Diagnóstico Pré-Natal De Tirosinemia Tipo I (Gene Fah)
2x34200+4x34220+4x34255	Diagnóstico Pré-Natal Do Défice Na Desidrogenase Dos Ácidos Gordos De Cadeia Média (Mcad) (Gene Acadm)
2x34200+4x34220+4x34255	Diagnóstico Pré-Natal Do Défice Na Desidrogenase Dos Ácidos Gordos Hidroxilados De Cadeia Curta (Gene Hadh)
34200+36x34220+36x34256	Estudo molecular da 3-metilcrotonilglicinúria- 3MCC (genes MCCC1 / MCCC2)
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da 3-metilcrotonilglicinúria- 3MCC (genes MCCC1 / MCCC2) - Estudo familiar
34680	Estudo Molecular Da Acidúria 3 -Hiroxi -3-Metilglutárica (Gene Hmgcl)
34681	Estudo Molecular Da Acidúria 3 -Hiroxi -3-Metilglutárica (Gene Hmgcl) - Estudo Familiar
34200+18x34220+18x34255	Estudo molecular da acidúria argininosuccinica (gene ASL)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da acidúria argininosuccinica (gene ASL) - Diagnóstico pré-natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da acidúria argininosuccinica (gene ASL) - Estudo familiar
34200+12x34220+12x34255	Estudo molecular da acidúria isovalérica (gene IVD)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da acidúria isovalérica (gene IVD) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da acidúria isovalérica (gene IVD) - Estudo familiar
34200+5x34220+5x34255	Estudo molecular da acidúria malónica (gene MLYCD)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da acidúria malónica (gene MLYCD) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da acidúria malónica (gene MLYCD) - estudo familiar
34200+3x34220+3x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica (MUT) (gene MUT)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica (MUT) (gene MUT) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da acidúriametilmalónica (MUT-) (gene MUT) - Estudo familiar
34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúriatipo cbl C (gene MMACHC)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúriatipo cbl C (gene MMACHC) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúriatipo cbl C (gene MMACHC) - Estudo familiar
34200+6x34220+6x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúria-tipo cbl D (gene MMADHC)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúria-tipo cbl D (gene MMADHC)-Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúria-tipo cbl D (gene MMADHC)- Estudo familiar
34200+16x34220+16x34255	Estudo molecular da citrulinemia tipo I (geneASS)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da citrulinemia tipo I (gene ASS)- Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da citrulinemia tipo I (gene ASS)- Estudo Familiar
34200+20x34220+20x34255	Estudo molecular da deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa - VLCADD (gene ACADVL)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa-VLCADD (gene ACADVL) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa - VLCADD (gene ACADVL) - Estudo familiar
34200+12x34220+12x34255	Estudo molecular da deficiência em holocarboxilase sintetase (gene HLCS)
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da deficiência em holocarboxilase sintetase (gene HLCS) - Estudo familiar
34200+31x34220+31x34255	Estudo molecular da deficiência múltipla das acil-CoA desidrogenases dos ácidos gordos - MADD (genes ETFA / ETFB / ETFDH)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da deficiência múltipla das acil-CoA desidrogenases dos ácidos gordos MADD (genes ETFA / ETFB / ETFDH) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da deficiência múltipla das acil-CoA desidrogenases dos ácidos gordos MADD (genes ETFA / ETFB / ETFDH) - Estudo familiar
34200+10x34220+10x34255	Estudo molecular da deficiência primária em carnitina (gene OCTN2)
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da deficiência primária em carnitina (gene OCTN2) - estudo familiar
34200+20x34220+20x34255	Estudo Molecular Da Desidrogenase Dos 3-Hidroxi -Ácidos De Cadeia Longa (Lchad) (Gene Hadha)
34753	Estudo Molecular Da Desidrogenase Dos 3-Hidroxi -Ácidos De Cadeia Longa (Lchad) (Gene Hadha)- Estudo Familiar
34200+13x34220+13x34255	Estudo molecular da fenilcetonúria (gene PAH)
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da fenilcetonúria (gene PAH) - Estudo familiar
34682	Estudo Molecular De Acidúria Glutárica Tipo I (Gene Gcdh)
34683	Estudo Molecular De Acidúria Glutárica Tipo I (Gene Gcdh) - Estudo Familiar
34687	Estudo Molecular De Argininemia (Gene Arg1)
34688	Estudo Molecular De Argininemia (Gene Arg1) - Estudo Familiar
34200+14x34220+14x34255	Estudo Molecular De Tirosinemia Tipo I (Gene Fah)
34200+2x34220+2x34255	Estudo Molecular De Tirosinemia Tipo I (Gene Fah) - Estudo Familiar
34200+19x34220+19x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitil transferase I (gene CPT1)
34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitil transferase I (gene CPT1) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitil transferase I (gene CPT1) - Estudo familiar

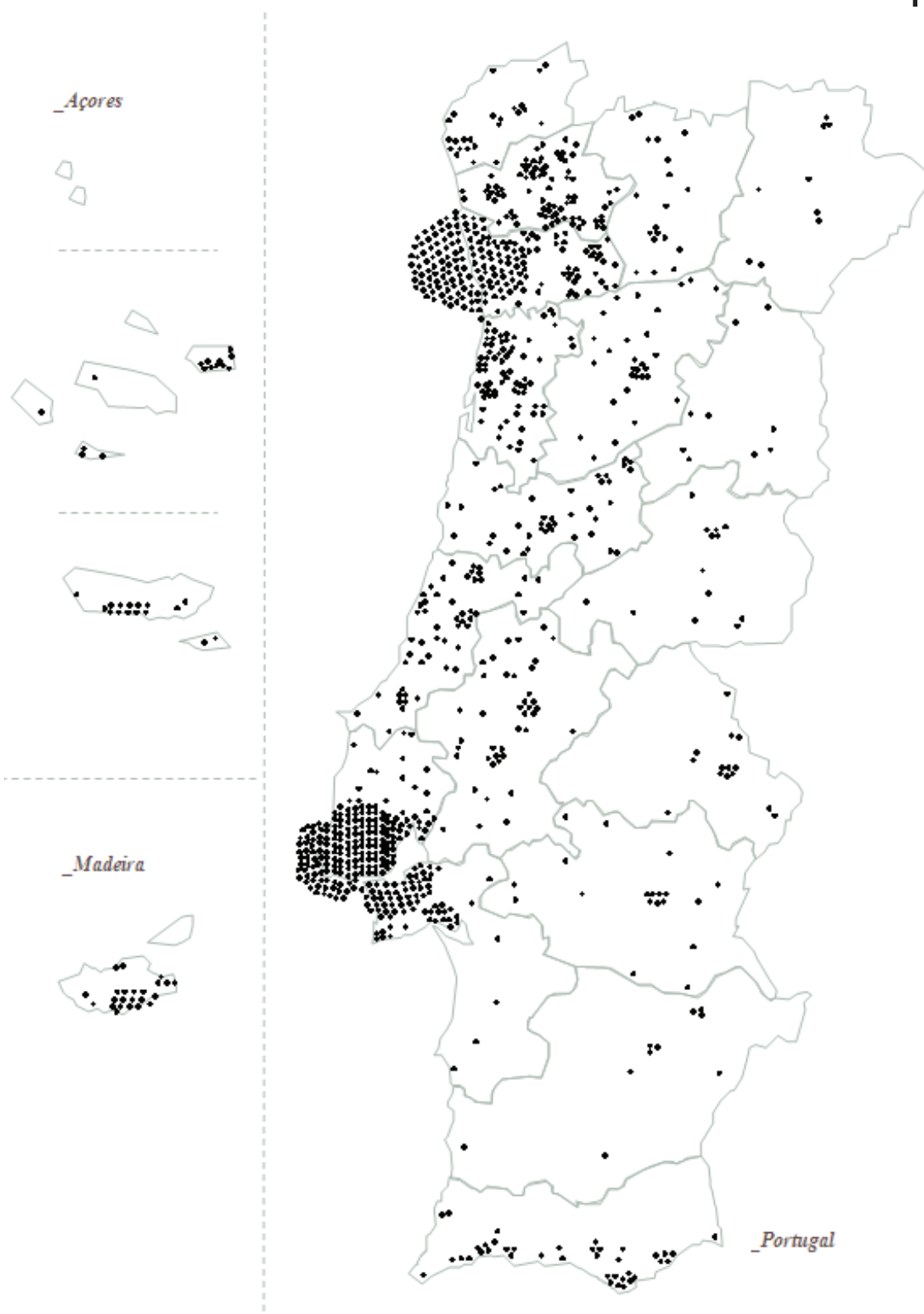


34200+5x34220+5x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitoil transferase II (gene CPT2)
34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitoil transferase II (gene CPT2) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitoil transferase II (gene CPT2) - Estudo familiar
34200+9x34220+9x34255	Estudo molecular do défice em carnitina acilcarnitina translocase (gene CACT)
34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular do défice em carnitina acilcarnitina translocase (gene CACT)- Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular do défice em carnitina acilcarnitina translocase (gene CACT) - Estudo familiar
34200+9x34220+9x34255	Estudo molecular do défice em metionina adenosiltransferase (gene MAT1)
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular do défice em metionina adenosiltransferase (gene MAT1) - mutação mais comum
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular do défice em metionina adenosiltransferase (gene MAT1)- Estudo Familiar
34200+12x34220+12x34255	Estudo Molecular Do Défice Na Desidrogenase Dos Ácidos Gordos De Cadeia Média Mcad (Gene Acadm)
34759	Estudo Molecular Do Défice Na Desidrogenase Dos Ácidos Gordos De Cadeia Média Mcad (Gene Acadm) - Estudo Familiar
34200+8x34220+8x34255	Estudo Molecular Do Défice Na Desidrogenase Dos Ácidos Gordos Hidroxilados De Cadeia Curta (Gene Hadh)
34200+2x34220+2x34255	Estudo Molecular Do Défice Na Desidrogenase Dos Ácidos Gordos Hidroxilados De Cadeia Curta (Gene Hadh) - Estudo Familiar
34681	Pesquisa Da Mutação Mais Comum Associada A Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (Gene Hmgcl)
34683	Pesquisa Da Mutação Mais Comum Associada A Acidúria Glutárica Tipo I (Gene Gcdh)
34688	Pesquisa Da Mutação Mais Comum Associada A Argininemia (Gene Arg1)
34753	Pesquisa Da Mutação Mais Comum Associada A Desidrogenase Dos 3-Hidroxi-Ácidos De Cadeia Longa (Lchad) (Gene Hadha)
34200+2x34220+2x34255	Pesquisa Da Mutação Mais Comum Associada A Tirosinemia Tipo I (Gene Fah)
34759	Pesquisa Da Mutação Mais Comum Associada Ao Défice Na Desidrogenase Dos Ácidos Gordos De Cadeia Média (Mcad) (Gene Acadm)
34200+2x34220+2x34255	Pesquisa Da Mutação Mais Comum Associada Ao Défice Na Desidrogenase Dos Ácidos Gordos Hidroxilados De Cadeia Curta (Gene Hadh)
34200+41x34220+41x34255	Estudo molecular da acidúria propiónica (genes PCCA/PCCB)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da acidúria propiónica (genes PCCA/PCCB) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da acidúria propiónica (genes PCCA/PCCB) - Estudo familiar
34200+18x34220+18x34255	Estudo molecular da homocistinúria clássica (gene CBS)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da homocistinúria clássica (gene CBS)- Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da homocistinúria clássica (gene CBS)- Estudo familiar
34200+46x34220+46x34255	Estudo molecular da leucínose (MSUD) (genes BCKDHA/BCKDHB/DBT/DLD)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da leucínose (MSUD) (genes BCKDHA/BCKDHB/DBT/DLD) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da leucínose (MSUD) (genes BCKDHA/BCKDHB/DBT/DLD) - Estudo familiar
34200+16x34220+16x34255	Estudo molecular da tirosinemia tipo III (gene HPD)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da tirosinemia tipo III (gene HPD) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da tirosinemia tipo III (gene HPD) - Estudo familiar
34200+13x34220+13x34255	Estudo molecular da tirosinemia tipo II (gene TAT)
2x34200+4x34220+4x34255	Estudo molecular da tirosinemia tipo II (gene TAT) - Diagnóstico pré natal
34200+2x34220+2x34255	Estudo molecular da tirosinemia tipo II (gene TAT) - Estudo familiar
2x34200+4x34220+4x34255	Diagnóstico pré natal de tirosinemia Tipo I (Gene Fah)
34200+14x34220+14x34255	Estudo Molecular De Tirosinemia Tipo I (Gene Fah)
34200+2x34220+2x34255	Estudo Molecular De Tirosinemia Tipo I (Gene Fah) - Estudo Familiar



3_Distribuição geográfica dos casos de Hipotiroidismo Congénito

▾ _Hipotiroidismo ●



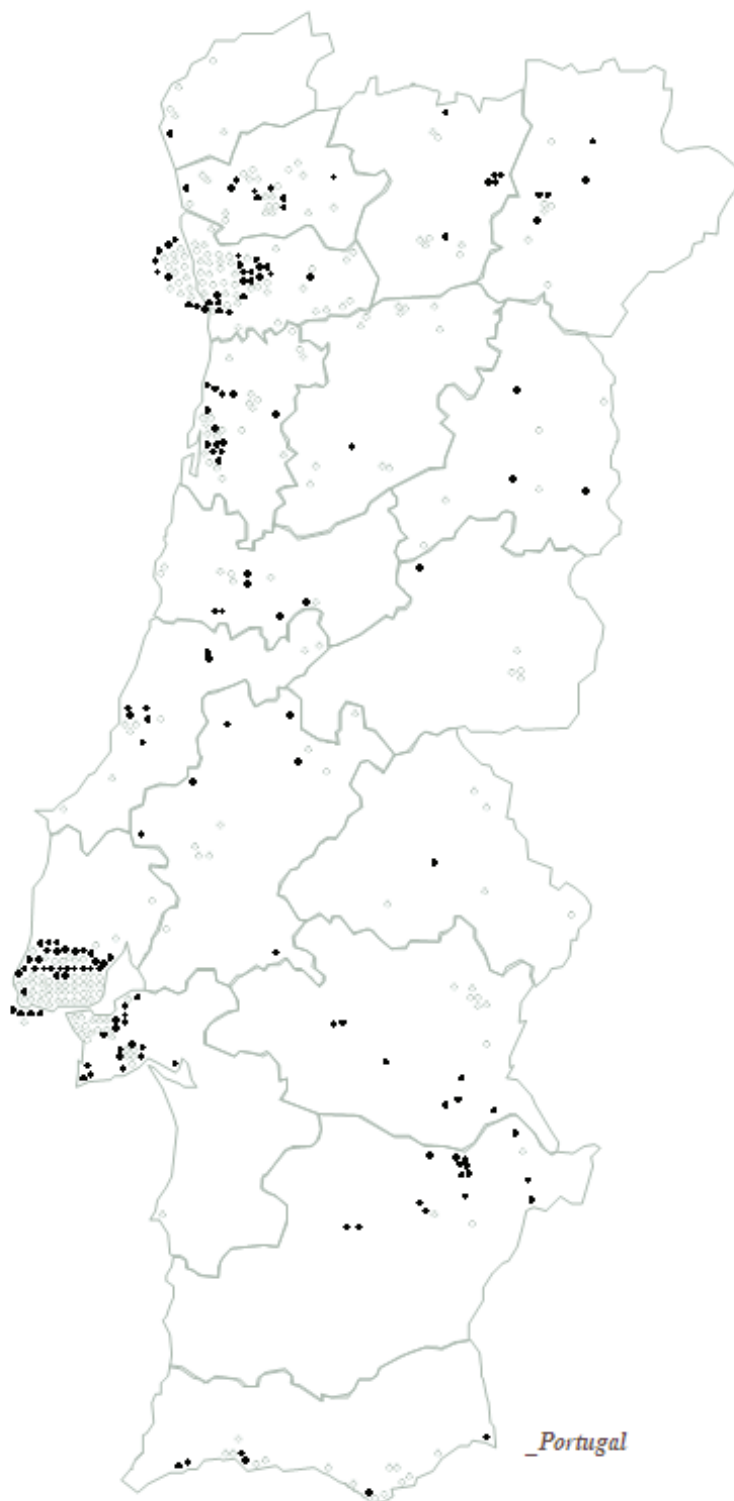


4_Distribuição geográfica dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo

_Fenilcetonúria



_Outras Doenças Hereditárias do Metabolismo



**5_ Nascimentos, recém-nascidos estudados e taxa de cobertura desde o início do rastreio**

Ano	Nascimentos	RN estudados	Taxa de cobertura
1980	158.352	10.125	6,4%
1981	152.102	29.323	19,3%
1982	151.029	58.305	38,6%
1983	144.327	71.015	49,2%
1984	142.805	104.805	73,4%
1985	130.492	104.943	80,4%
1986	126.748	107.681	85,0%
1987	123.218	107.713	87,4%
1988	122.121	111.235	91,1%
1989	118.560	109.116	92,0%
1990	116.383	110.607	95,0%
1991	116.415	111.033	95,4%
1992	115.018	109.751	95,4%
1993	114.030	111.003	97,3%
1994	109.287	106.063	97,0%
1995	107.184	104.821	97,8%
1996	110.363	109.024	98,8%
1997	113.047	112.146	99,2%
1998	113.510	112.251	98,9%
1999	116.038	115.740	99,7%
2000	120.071	118.577	98,8%
2001	112.825	111.387	98,7%
2002	114.456	113.897	99,5%
2003	112.589	112.557	100,0%
2004	109.298	108.564	99,3%
2005	109.399	108.712	99,4%
2006	105.449	105.125	99,7%
2007	102.492	102.088	99,6%
2008	104.594	105.437	100,8%
2009	99.491	99.787	100,3%
2010	101.381	101.716	100,3%
2011	96.993	97.116	100,1%



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