



www.insa.pt



\_Relatórios

\_título:

# \_Programa Nacional de **Diagnóstico Precoce**

\_sub.título:

## \_Relatório **2010**

\_edição:

\_INSA,IP

\_Autores: \_Comissão Executiva do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce:

\_Rui Vaz Osório / Laura Vilarinho

\_local / data:

\_Lisboa

\_Outubro 2011



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 2010 / 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, 2011.

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2011.



**Título:** Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório de actividades em 2010  
**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  
Lisboa, Outubro 2011



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

[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



**Relatórios**

\_título:

# **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

\_sub.título:

## **Relatório 2010**

\_edição:

**INSA,IP**

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

**Rui Vaz Osório / Laura Vilarinho**

\_local / data:

**Lisboa**  
**Outubro 2011**



\_índice



Instituto **Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

---

<b>01_ Introdução</b>	<b>002</b>
<b>02_ Desenvolvimento do Programa</b>	<b>003</b>
<b>03_ Centros de Tratamento</b>	<b>018</b>
<b>04_ Assistência aos doentes</b>	<b>020</b>
<b>05_ Resultados</b>	<b>024</b>
<b>06_ Conclusões</b>	<b>034</b>
<b>07_ Nota final</b>	<b>037</b>
<b>08_ Publicações científicas da equipa</b>	<b>038</b>
<b>09_ Anexos</b>	<b>044</b>

---

# 'relatório \_2010



[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



\_Relatório 2010 \_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

01

## \_Introdução

Este é o último Relatório de Actividades que eu assino na condição de Coordenador da Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Atingidos os oitenta anos de vida prometi a mim mesmo que era altura de pôr fim às minhas actividades directivas.

Tenho a sorte de ter tido ao longo destes últimos 30 anos como braço direito, a Doutora Laura Vilarinho, profunda conhecedora de toda a organização do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce e possuidora duma preparação ímpar na área das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

Saio portanto perfeitamente tranquilo relativamente à continuidade e à qualidade do rastreio neonatal.

Continuarei contudo a dar a minha colaboração enquanto ela for útil e a saúde e a vontade assim mo permitirem, mas agora na posição de vogal da referida comissão.

Deixo assim muito claro que sempre assumi a direcção deste Programa Nacional não como um lugar de prestígio ou de vaidade mas sim de dedicação, amor e trabalho.

A todos os que ao longo destes longos trinta anos me ajudaram a transformar o projecto da “picada no pezinho” na excelente realidade que é hoje o rastreio neonatal em Portugal, um muito obrigado pela sua colaboração, com o pedido de que continuem a desenvolver o vosso trabalho com a qualidade e o entusiasmo que são o segredo do sucesso.

Rui Vaz Osório



## 02

## Desenvolvimento do Programa

\_No Diário da República nº 7 de 12/1/10, foi publicada a actual estruturação, competências, finalidades, etc., do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, ficando assim concretizada a sua integração no Plano Nacional de Saúde.

A Unidade de Rastreio Neonatal então criada, integrada no Departamento de Genética do INSA, e que engloba o Laboratório e o respectivo Secretariado é constituída pelo seguinte pessoal técnico e administrativo (Quadro 1)

Quadro 1: Elementos da Unidade de Rastreio Neonatal

Unidade de Rastreio Neonatal (URN)	
_Responsável da Unidade	Laura Vilarinho
_Técnicos Superiores de Saúde	Hugo Rocha
	Ana Marcão
	Célia Nogueira (25%)
_Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica	Carmen Sousa
	Helena Fonseca
	Lurdes Lopes
	Dina Gomes
_Administrativos	Carla Magalhães
	Laurinda Teixeira
	Isolina Ribeiro
	Ana Paula Azevedo

\_Já todos os “media” têm conhecimento que, devido à elevada taxa de cobertura do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, logo nos primeiros dias de Janeiro sabemos, com uma margem de erro de cerca de 0,2%, se a taxa de natalidade baixou ou subiu em relação ao ano anterior. Assim, na primeira semana de Janeiro fomos solicitados para diversas entrevistas e comentários sobre o assunto, especialmente pelo “Público”, “RTP1”, “Porto Canal” e “TV Regiões”.

\_Em 22 e 23 de Janeiro a Doutora Laura Vilarinho deslocou-se a Munique onde, no decorrer do “2nd European Phenylketonuria Group Symposium: “Advances and Challenges in PKU”, participou num “workshop” sobre a utilização do dicloridrato de sapropterina (Kuvan®), no tratamento da Fenilcetonúria.

\_No dia 1 de Fevereiro realizou-se no auditório do Centro de Genética Médica uma evocação da figura de Jacinto de Magalhães como poeta, homem político e médico geneticista, iniciador do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce e fundador do Instituto de Genética Médica. Colaboraram o Professor Daniel Serrão, a Dr.ª Zita Magalhães, a Dr.ª Celeste Alves e o Dr. Vaz Osório.

- Em 24 de Abril e durante a Assembleia Geral da APOFEN, foi discutida a nova organização proposta para o tratamento das doenças raras, tendo sido levantada a possibilidade e condições para que o Núcleo de Tratamento, Centro de Genética Médica/ Hospital Maria Pia, pudesse ser proposto como Centro de Referência para o tratamento da Fenilcetonúria.



Nessa base, em 30 de Abril tivemos uma reunião com os Drs. Manuela Almeida, Júlio Rocha e Esmeralda Martins, que ficaram de apresentar o projecto de candidatura.

\_Durante a Semana Aberta do INSA, “Viagem pela Saúde”, que decorreu de 17 a 21 de Maio, a Unidade de Rastreio Neonatal colaborou activamente com a organização, recebendo muitos jovens no Laboratório de Rastreio, promovendo palestras, exibindo filmes, etc.

\_De 5 a 6 de Junho a Unidade de Rastreio Neonatal foi mais uma vez convidada pela Câmara Municipal da Maia para participar na Exposição/Feira “Maia Saúde 2010”, tendo estado presente num “stand” aberto ao público, em que tudo o que dizia respeito à “picada no pezinho” foi mostrado e explicado em pormenor. O “stand” foi muito visitado, tendo assim dado um óptimo contributo para a divulgação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

\_O IV Campo de Férias da APOFEN (Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Metabólicas) realizou-se em Melgaço entre 22 e 28 de Agosto. Estiveram presentes muitas crianças e jovens com Doenças Hereditárias do Metabolismo cujo convívio alegre e saudável constituiu uma bela demonstração da utilidade do nosso trabalho.

\_A percentagem de pais que já utiliza a internet para obter informações sobre a confirmação da chegada da ficha de rastreio ao laboratório ou resultado obtido, tem aumentado desde que dispomos desses dados, mas não tanto como nós desejaríamos.

A campanha em curso, para que os Centros de Saúde facilitem essa consulta aos pais que não dispõem de internet, tem tido uma resposta positiva, mas os resultados são ainda pouco visíveis. O gráfico seguinte mostra-nos a evolução do número de visitas à internet, que em 2007 era de 40,2%, e é actualmente de 47,6%

Figura 1: Número de visualizações anuais

Estatísticas Globais

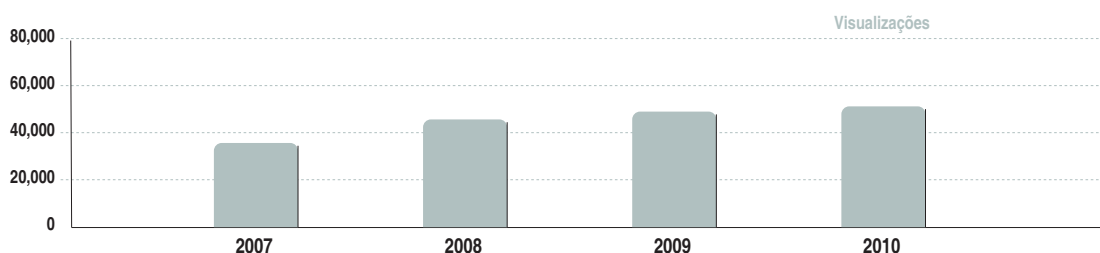
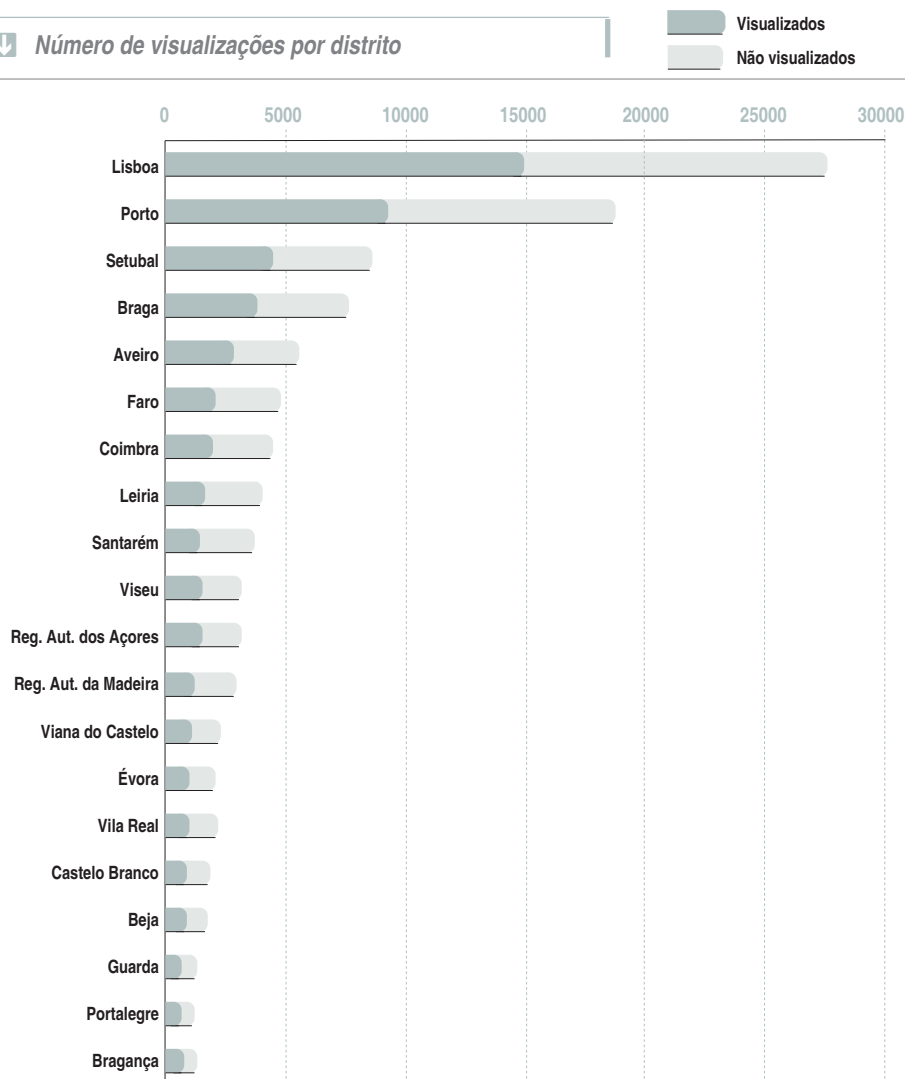




Figura 2: Número de visualizações por distrito



Quadro 2: Número e percentagem das consultas à internet por distrito

Distrito	Resultados	Visualizações	Percentagem
Lisboa	27633	14713	53,24%
Évora	1373	704	51,27%
Setubal	8190	4148	50,65%
Guarda	806	396	49,13%
Coimbra	4576	2210	48,30%
Leiria	3736	1796	48,07%
Beja	1192	545	45,72%
Porto	18738	8550	45,63%
Santarém	3427	1554	45,35%
Braga	7483	3240	43,30%
Aveiro	5403	2330	43,12%
Faro	4842	2079	42,94%





Quadro 2: Cont.

Distrito	Resultados	Visualizações	
Castelo Branco	1219	522	42,82%
Viana do Castelo	1864	795	42,65%
Reg. Aut. da Madeira	2530	1051	41,54%
Vila Real	1339	526	39,28%
Reg. Aut. dos Açores	2707	1044	38,57%
Portalegre	753	284	37,72%
Viseu	2713	1003	36,97%
Bragança	742	271	36,52%

A análise desta percentagem por distritos é curiosa, pois revela que nem sempre os grandes centros urbanos são os que apresentam números mais elevados. Évora e Setúbal, por exemplo, apresentam números bem melhores do que Braga, Coimbra ou Porto.

Em Setembro, e no âmbito da colaboração estabelecida entre o INSA e o Ministério da Saúde de Angola, foi criado um grupo de trabalho constituído pelos Drs. Isabel Picanço, João Lavinha, Laura Vilarinho e Rui Vaz Osório, com a finalidade de apresentar um projecto de implementação do rastreio neonatal em Luanda, fundamentalmente orientado para o estudo das hemoglobinopatias. A elevada prevalência do traço drepanocítico na população angolana, da ordem dos 20%, faz prever uma incidência ao nascer de 1/100, o que corresponde ao nascimento de mais de 7.000 novos casos sintomáticos por ano. O rastreio neonatal permitiria melhorar a gestão e o acompanhamento dos doentes com drepanocitose através de educação parental, profilaxia das infecções, prevenção do AVC e investigação biomédica e clínica.

A experiência na África subsariana e noutros continentes, demonstra que o rastreio neonatal da drepanocitose e subsequente acompanhamento clínico dos doentes diagnosticados precocemente, reduz drasticamente a mortalidade infantil a ela associada.

Entre 1 e 10 de Outubro, este projecto foi apresentado e discutido no Hospital Pediátrico David Bernardino, em Luanda, pelos Drs. Laura Vilarinho e João Lavinha.

—A partir de Outubro deste ano, o Dr. Hugo Rocha passou a integrar a “Comisión de Diagnostico Perinatal” do Comité Científico da Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.

—Com a concordância do Prof. Pereira Miguel, a Doutora Laura Vilarinho foi designada pela Direcção Geral de Saúde, especialista de rastreio neonatal na “EU network of Experts on Neonatal Screening”

—O “European Metabolic Dietetic Group” é um grupo de trabalho em que participam nutricionistas e dietistas europeus, para levarem a cabo estudos e actividades em prol das doenças metabólicas. A Dr.ª Manuela Almeida esteve presente na reunião paralela efectuada em Londres, em 18 de Março de 2010, no decorrer do “Dietary Management of Inborn Errors of Metabolism Meeting”.

—Em Fevereiro deste ano, o neuropediatra, Dr Jaime Lin, da Universidade Federal de S. Paulo (UNIFESP) – Brasil, efectuou um estágio de um mês na Unidade de Rastreio Neonatal.



---

***\_O painel das doenças rastreadas durante o ano de 2010 é o seguinte:***

---

***\_Hipotiroidismo Congénito***

***\_Doenças Hereditárias do Metabolismo***

**Aminoacidopatias**

- Fenilcetonúria/Hiperfenilalaninemia
- Tirosinemia tipo I
- Tirosinemia tipo II/III
- Leucinose (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, MADD)
- Def. primária em carnitina (CUD)
- Def. da desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia curta (SCHAD)



---

### ***Actividade científica/divulgação***

---

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

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

Porto, Ordem dos Médicos, 5 de Março

*“Bancos de ADN – fins clínicos”*

*Rui Vaz Osório*

***\_Nas “I Jornadas Açorianas de Pediatria”***

Ponta Delgada, 10 e 11 de Junho

*“Rastreio Neonatal em Portugal”*

*Rui Vaz Osório*

*“Doenças detectadas no rastreio – seguimento e tratamento médico”*

*Esmeralda Martins*

*“Doenças detectadas no rastreio – Seguimento e tratamento nutricional”*

*Manuela Almeida*

***\_No “XV Congreso Nacional de Fenilcetonuria y otros transtorno metabólicos”***

Santiago de Compostela, 17 e 18 de Setembro

*“Cribado Neonatal Ampliado”*

*Hugo Rocha*

***\_No “XI Encontro Nacional da APOFEN”***

S. Pedro do Sul, 8 a 10 de Outubro

*“Um olhar sobre trinta anos de dieta hipoproteica”*

*Rui Vaz Osório, Manuela Almeida, Júlio Rocha*

*“Avaliação da aplicação dos consensos nutricionais”*

*Esmeralda Martins, Esmeralda Rodrigues, Carla Correia*

***\_No “Seminário do Hospital Pediátrico”***

Luanda, 4 de Outubro

*“Rastreio Neonatal e Diagnóstico Precoce da Drepanocitose em Angola”*

*João Lavinha*

*“Viabilidade e recursos necessários para um estudo piloto na região de Luanda”*

*Laura Vilarinho*

***\_Na “Reunião Anual da Sociedade Portuguesa da Endocrinologia e Diabetologia Pediátricas”***

Coimbra, 18 e 19 de Novembro

*“Rastreio Neonatal do Hipotiroidismo Congénito”*

*Rui Vaz Osório*

---



**\_Nos “Encontros Científicos do Hospital Maria Pia”**

Porto, 13 de Outubro

*“Trinta anos de Diagnóstico Precoce”*

Rui Vaz Osório

**\_No “Serviço de Laboratório Clínico do Hospital Universitário de S.Paulo”**

S.Paulo - Brasil, 25 de Maio

*“Triagem Neonatal e Doenças Metabólicas”*

Laura Vilarinho

**\_Na Ordem dos Farmacêuticos, no “Ciclo de Genética e Patologias”**

Porto, 23 de Fevereiro

*“Rastreio Neonatal em Portugal”*

Laura Vilarinho

**\_No “IV Congreso del Laboratorio Clínico”**

Saragoça, 20 a 24 de Outubro

*“Newborn Screening Laboratory in de MS/MS era: challenges and future perspectives”*

Hugo Rocha

**\_Na “13ª Reunião de Formação do Internato Complementar de Genética Médica”**

Coimbra, H. Pediátrico, 8 de Março

*“Investigação laboratorial nas Doenças Hereditárias do Metabolismo”*

Hugo Rocha

**\_No “Curso de Mestrado de Bioquímica”**

Universidade de Aveiro, 18 de Maio

*“Rastreio Neonatal das Doenças Hereditárias do Metabolismo”*

Hugo Rocha

**\_No “Curso de Ciências Biomédicas”**

Universidade de Aveiro, 4 de Março

*“Testes Genéticos: suas potencialidades e riscos”*

Hugo Rocha

**\_No “VII International Symposium – SPDM”**

Algarve, 4 a 5 de Novembro

*“High Frequency of Methionine Adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency in newborn screening due to a single dominant mutation”*

Ana Marcão, Célia Nogueira, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Hugo Rocha e Laura Vilarinho.

*“Short-chain-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of na early diagnosis and report of four new cases”*

Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Leão-Teles E, Ramos A and Vilarinho L.



---

*“A novel pathogenic variant of the human medium-chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) : Gly377Val”*  
F. Ventura, A. Luz, F. Vargas Lopes, F. Souro, S. Sequeira, R. Ramos, H. Rocha, L. Vilarinho, A. Gaspar,  
P. Leandro e I. Tavares de Almeida.

**\_No “14th International Thyroid Congress”**

Paris, 11 a 16 de Setembro

*“Follow-up of 364 cases with congenital hypothyroidism in Portugal: a multidisciplinary approach”*

F. Mota, P. Soares, P. Jorge, R. Santos, R. Vaz Osório, A. Fortuna, C. Carmona

**\_Nas “IV Jornadas de Ciências do Instituto Superior de Ciências da Saúde  
Nutrição dos Zero aos 100”**

Porto, 29 e 30 de Abril

*“Terapias nutricionais em desordens metabólicas identificadas no diagnóstico precoce”*

Manuela Almeida

**\_Na “ARS Norte: Alimentação e nutrição nos cuidados de saúde primários – Actualização”**

Porto, 17 de Novembro

*“Genética e nutrição”*

Manuela Almeida

**\_No “Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium”**

Istambul, 31 de Agosto a 3 de Setembro

*“Dietary Management of Non-Pyridoxine responsive Homocystinuria”*

Adam S, Carbasius Weber E, Champion H, Daly A, Dixon M, Dokoupil K, Egli D, Ellerbrook M, Evans S,  
Eyskens F, Ferguson C, Ferreira de Almeida M, Jankowski C, Lilje R, Link R, Luyten K, MacDonald A,  
Martins E, Meyer U, Müller E, Pyck N, Robertson L, Rocha J, Saruggia I, Stafford J, Stoelen L, Terry A,  
van den Hurk A, van Rijn G, Webster D, White F, Wildgoose J, Zweers H

*“Dietary outcomes in PKU patients”.*

Júlio Rocha

---



\_Nos dias 8 de Junho e 11 de Novembro, realizaram-se no Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães dois encontros científicos e de divulgação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce especialmente orientados para os técnicos do Centros de Saúde, com a designação “Um dia com o Diagnóstico Precoce”.

Neste encontro, para lá das mesas redondas e visitas ao Secretariado e Laboratório de Rastreio, foram proferidas as seguintes palestras:

### **\_Organização do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

*Rui Vaz Osório*

### **\_Rastreio alargado**

*Laura Vilarinho*

### **\_Tratamento nutricional**

*Manuela Almeida*

### **\_Avaliação psicológica dos doentes rastreados**

*Carla Carmona*

O Dr. Vaz Osório, no âmbito da divulgação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce proferiu palestras nas seguintes Escolas:

Colégio dos Carvalhos, Gaia – 2 de Janeiro

Externato Delfim Ferreira, Riba d’Ave – 23 de Abril

### **\_Posters apresentados**

#### **\_No “1st European Phenylketonuria Group EPG Symposium – Advances and challenges in PKU”**

Munique – Alemanha, 16 e 17 de Janeiro.

*“Molecular basis of Portuguese PKU Patients”*

*L Vilarinho, S Esteves, E Ramos, F Pina, R Vaz Osório, L Azevedo*

#### **\_No “Congreso BIOSTEC 2010”**

Valência, 20 a 23 de Janeiro

*“Methylmalonic Acidurias: mut0/mut - and cblC defects in Portuguese population”*

*C. Nogueira, M Marques, L Vilarinho*



---

**\_No "Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium"**

Istambul, 31 de Agosto a 3 de Setembro

*"Newborn Screening for very-long-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency and molecular evaluation"*

Vilarinho L, Nogueira C, Gaspar A, Leão-Teles E, Garcia P, Santos H, Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Marcão A.

*"Fatty Acid Oxidation Disorders: a New Picture after Expanded Newborn Screening"*

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

*"Clinical and genetic characterization of five patients with glutaric aciduria type II"*

Martins E, Bandeira A, Rocha H, Nogueira C, Vilarinho L

*"Working with diet and sapropterin in phenylketonuria (PKU): what factors should be considered?"*

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

*"Body composition and markers of metabolic syndrome in adults with PKU."*

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

**\_No "Congresso de Neurologia 2010"**

Lisboa, 5 a 7 de Novembro

*"Deficiência de Acil-CoA Desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa – miopatia metabólica com início na idade adulta"*

Antunes AP, Nogueira C, Rocha H, Vilarinho L, Evangelista T

**\_No "4th EUPA Meeting"**

Estoril, 23 a 27 de Outubro

*"New insights into pathophysiology of Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency through mitochondrial proteomics"*

Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Amado F, Vilarinho L

**\_No "VII International Symposium – SPDM"**

Albufeira, 4 e 5 de Novembro

*"Cycle Carnitine Defects: a cohort of 15 cases"*

Sousa C, Fonseca H, Vilarinho L (Com apresentação oral)

*"3-Methylcrotonylglycinuria: identification by Newborn Screening and Molecular Characterization"*

Fonseca H, Sousa C, Vilarinho L

*"Newborn Screening of Congenital Hypothyroidism – New hTSH Cut-off Value"*

Lopes L, Sousa C, Fonseca H, Gomes D, Vilarinho L

*"Genetic Factors Contributing for Phenylketonuric Diversity in Portuguese Patients"*

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

---



*“Neonatal cholestasis as presentation of hyperargininemia”*  
Nascimento P, Martins E, Bandeira A, Almeida M, Vilarinho L

### **Trabalhos publicados**

*\_Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M and Vaz Osório R.*  
**“Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry.”**  
J Inherit Metab Dis 2010; 33(2): 178

*\_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; 100(4): 385-7.

*\_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

### **Formação pós-graduada:**

#### **Doutoramentos**

A Doutora Laura Vilarinho é orientadora dos seguintes trabalhos de Doutoramento:

**“Doenças Hereditárias do Metabolismo: Importância do Diagnóstico Precoce para a Criança e para a Família”** do Programa Doutoral do ICBAS, U. Porto  
pediatra Esmeralda Martins.

**“Complex I Deficiencies: Molecular and Functional Approach”**  
do Programa Doutoral do ICBAS, U. Porto  
licenciada Mariana Ferreira

**“Disfunção mitocondrial nas doenças da oxidação dos ácidos gordos: análise através de uma abordagem proteómica.”** do Programa Doutoral em Biologia, da Universidade de Aveiro  
Mestre Hugo Rocha





---

**“Disorders of cross-talk between nuclear and mitochondrial genomes”**,  
da Mestre Célia Nogueira, que completou o seu ano probatório do plano de estudos do  
Programa Doutoral em Ciências Biomédicas do ICBAS, da Universidade do Porto.

---

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

**“Molecular and Evolutionary Perspectives on the Glycosylation Pathway”**  
Ana Rita Quental, Faculdade de Ciências U.Porto, 20 de Janeiro

**“Hipotiroxinemia em recém-nascidos pré-termo”**  
M. José Costeira, Escola das Ciências da Saúde, U. Minho, 23 de Fevereiro

**“Caracterização Clínica e Bioquímica das Doenças Mitocondriais na Criança - Contribuição  
para o Estudo Epidemiológico na Região Centro de Portugal”**  
Luísa Diogo Matos, Faculdade de Medicina, U. Coimbra, 19 de Março

**“Doenças do Metabolismo da Creatina”**  
Marlene Madeira, Faculdade de Medicina, U. São Paulo, Brasil, 21 de Maio

**“Defective Protein Folding and Function in Metabolic Disorders”**  
Bárbara Henriques, ITQB, U. Nova de Lisboa, 19 de Outubro de 2010

---

### **Mestrados**

---

A Doutora Laura Vilarinho fez parte do júri  
das seguintes provas de Mestrado:

**“Depleção do DNA mitocondrial: estudo em 14 doentes”**  
Ana Sofia Esteves, Faculdade de Biologia, U Minho, 29 Janeiro

**“Diversidade genética associada ao gene da fenilalanina-hidroxilase:  
Estudo na população normal e fenilcetonúrica”**  
Estefânia Martins, Faculdade de Ciências UP, 25 de Outubro

**“Fenilcetonúria Clássica: o papel da qualidade do controlo dietético na percepção da qualidade  
de vida da população adulta diagnosticada e tratada precocemente”**  
Isaura Berta Alves, Faculdade de Ciências da Nutrição UP, 22 de Novembro

---



---

A Doutora Carla Carmona foi orientadora dos seguintes trabalhos de Mestrado:

**“Desenvolvimento neuro-psicológico nas crianças e adolescentes fenilcetonúricos”** 2008/2010

Ana Filipa Laúndes

---

Em colaboração com a Dr.<sup>a</sup> Manuela Almeida

**“Fenilcetonúria clássica: o papel da qualidade do controlo dietético na avaliação da qualidade de vida da população adulta diagnosticada e tratada precocemente”** 2010/2011

Berta Dias Alves

---

### **\_Prémios**

\_Em Santiago de Compostela e durante o “XV Congresso Nacional de Fenilcetonúria e Outros Transtornos Metabólicos”, o Dr. Vaz Osório foi homenageado com a **“Insígnia de Oro Internacional”**, pela Federación Española da especialidade.

\_O Fórum Hospital do Futuro, entregou à Doutora Laura Vilarinho o 1º Prémio **CGC Amândio Tavares 2010** pelo trabalho de toda a equipa do rastreio neonatal “Four years of expanded Newborn Screening in Portugal with Tandem Mass Spectrometry”, publicado no Journal Inherited Metabolic Disease.

---

### **\_Projectos de Investigação**

---

#### **A\_Projectos nacionais:**

\_“**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**”.

Projecto PTDC/SAL-ESA/72663/2006

Financiamento – Fundação da Ciência e Tecnologia

Investigadores participantes: Laura Vilarinho, Rui Vaz Osório

\_“**Disfunção mitocondrial nos défices múltiplos das desidrogenases**”

Financiamento – Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas

Investigador responsável: Hugo Rocha



## B - Projectos internacionais:

### – “Monitoring the global evolution of the new influenza A(H1N1) pandemic through microarray-based seroprevalence testing of heel-stick samples”

Financiamento: National Institute of Public Health (RIVM), Bilthoven, The Netherlands.

Investigadora participante: Laura Vilarinho

### – “E-IMD: European registry and network for intoxication type metabolic diseases”

1st Meeting of the EU Network of Experts, Luxemburgo, 1 e 2 de Fevereiro

Projecto N° A/A/100886. Responsável – Prof. Stefan Kolker da Universidade de Heidelberg.

Financiamento: União Europeia

Investigadora participante: Laura Vilarinho

### – “Tender NBS- Survey in neonatal screening practices in Member States of the European Union”

2nd Meeting of EU Network of Experts on Newborn Screening, Roma, 6-7 de Dezembro

Responsável – Dr. Luciano Vitozzi do National Health Institute, de Roma

Investigadora participante: Laura Vilarinho

### – “Consensos no tratamento nutricional das doenças hereditárias do metabolismo das proteínas”

Drs. Manuela Almeida e Júlio Rocha

### – “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”

Dr.ª Manuela Almeida, que esteve presente no dia 1 de Dezembro, em Munique, na primeira reunião de trabalho deste grupo multi-cêntrico.

## Estágios

### Na Unidade de Rastreio Neonatal

– Durante o mês de Setembro, estagiou a farmacêutica-bioquímica Dr.ª Ângela Sitta do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Durante este período contactou com toda a organização do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, e com a análise e interpretação dos resultados do rastreio obtidos por MS/MS

– De 10 a 18 de Maio estagiou a Dr.ª Paula Silva Santos, farmacêutica, cujo estágio incidiu sobre “Estudo de prevalência e geo-referenciação das Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas no período de 2004 a 2009”



---

## Cursos de formação

---

As técnicas de diagnóstico e Terapêutica da Unidade de Rastreio Neonatal Carmen Sousa e Helena Fonseca, frequentaram os seguintes cursos de formação:  
“Formação sobre b-on saúde” (carga horária de 7h), durante o mês de Abril no Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães “Simpósio em Metabolismo” curso sobre regulação metabólica, em Setembro e na Faculdade de Medicina do Porto”.

---

## Docência

---

A Doutora Laura Vilarinho, é regente da cadeira de “Bioquímica da Doença” no Curso de Bioquímica do Instituto de Ciências de Saúde do Norte, e também leccionou nas Unidades Curriculares “Terapias Bioquímicas” do Mestrado em Terapias Moleculares. Leccionou ainda na Unidade Curricular “Epidemiologia das doenças crónicas”, do Mestrado em Saúde Pública do Instituto de Saúde Pública do Porto.

O Dr. Hugo Rocha desde Outubro de 2000 é Professor Adjunto da disciplina de Bioquímica na Cooperativa de Ensino Superior Politécnico e Universitário

O Dr. Júlio Rocha é o responsável pela cadeira Alimentação e Nutrição Humana, na Escola Superior de Enfermagem de Vila Real – Universidade de Trás os Montes e Alto Douro (UTAD), sendo também colaborador nas cadeiras de Bioquímica I e II, no Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

O Dr. Júlio Rocha deu uma aula sobre “Fenilcetonúria – casos clínicos”, no Mestrado Integrado em Medicina, UP, 19 de Maio

---

## Aulas por convite

---

“Nutrição nas Doenças Metabólicas”

Mestrado de Nutrição Clínica

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Drs. Manuela Almeida e Júlio Rocha, 6 de Março

“Alimentos funcionais: evidência e aplicabilidade clínica”

Mestrado em Biotecnologia e Qualidade Alimentar.

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Júlio Rocha, 5 de Maio



03

## Centros de Tratamento

A reunião dos médicos e outros técnicos de saúde que nos diversos Centros de Tratamento seguem os doentes rastreados, realizou-se este ano em Coimbra, no novo Hospital Pediátrico. Estiveram presentes representantes dos Centros de Tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra e Angra do Heroísmo.

Como habitualmente foram apresentados e discutidos todos os casos diagnosticados durante o ano 2010, confirmados ou não os diagnósticos, avaliada a evolução dos doentes, etc.

Todos os doentes referenciados pela Comissão Executiva para os diversos Centros compareceram atempadamente no hospital e seguiram com bons resultados o seu tratamento.

O diagnóstico das diferentes Doenças Hereditárias do Metabolismo que actualmente rastreamos, é por vezes difícil e demorado, exigindo, para lá das análises de rastreio, períodos mais ou menos longos de observação clínica, análises bioquímicas e moleculares, etc.

A forma como todos estes procedimentos devem ser desenvolvidos, quais são as análises incluídas ou não no rastreio, quem pede as análises confirmatórias e a quem, que análises devem ser objecto de pagamento, etc., tudo isto foi objecto de discussão alargada.

A Comissão Executiva deixou a sua posição muito clara:

Quando há lugar a repetições de análises na altura do rastreio e é a Comissão que pede uma ou mais colheitas para esclarecimento do diagnóstico ou outros motivos, as análises não são debitadas dado se considerarem incluídas no rastreio.

Depois do doente ser encaminhado para o Centro de Tratamento, todos os exames necessários para confirmação do diagnóstico serão pedidos

pelo Centro segundo os seus próprios critérios, não devendo a Comissão Executiva interferir nessas decisões, mas unicamente procurar manter-se informada da evolução do processo.

Foi ainda apresentada pela Doutora Laura Vilarinho uma sugestão para que os resultados nas análises de controlo dos valores de fenilalanina no sangue dos doentes fenilcetonúricos em tratamento pudessem eventualmente ser fornecidos aos pais via internet, através duma “plataforma electrónica”.

A vantagem é dar o resultado a conhecer aos pais no próprio dia da execução da análise, o que lhes possibilitará corrigir rapidamente a dieta hipoproteica, e evitar que o seu filho ande dias ou semanas com os valores de controlo elevados por desconhecimento dos resultados.

Várias condições seriam exigíveis para que este projecto fosse possível.

A primeira é logicamente o consentimento do médico assistente dado que os pais poderiam ter acesso aos resultados antes do médico que os pediu.

Havendo porém consentimento do médico a situação parece-nos pacífica dado que vai unicamente ajudar os pais a fazer mais precocemente aquilo que todos os dias fazem para o seu filho doente: calcular na cozinha o número de partes de fenilalanina que lhe vão fornecer.

Será depois necessária a criação duma “password” por doente, que irá possibilitar aos pais o acesso ao “site”, e finalmente todo o projecto, depois de bem estudado deverá ser apresentado à Comissão Nacional de Protecção de Dados para eventual aprovação.

A ideia foi bem recebida e vai agora ser estudada para apreciação da sua futura viabilidade.



[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



*Relatório 2009* - Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



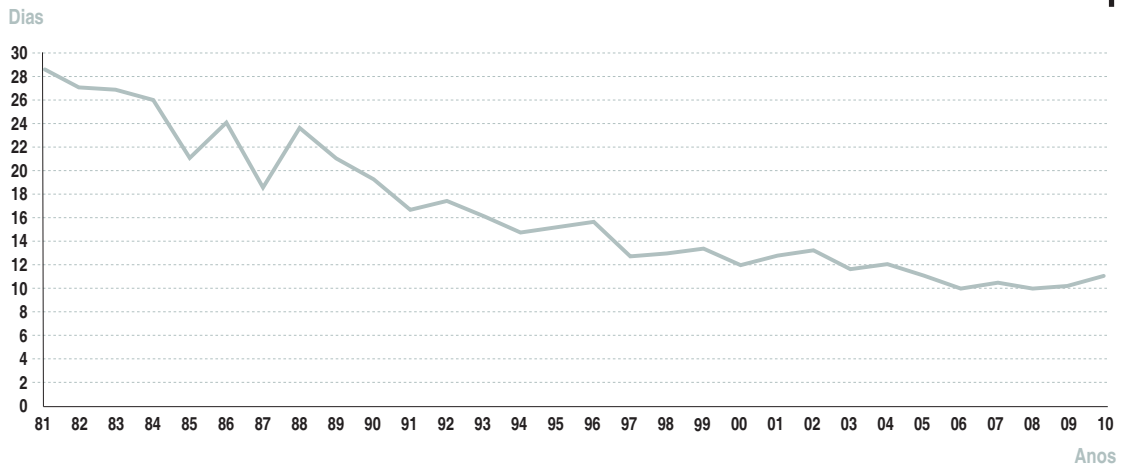
04

## Assistência aos Doentes

A média do tempo de comunicação do diagnóstico foi este ano de 10,75 dias, valor que embora se

mantenha nos desejados limites de entre 10 e 11, está desde o ano passado em ligeira ascensão.

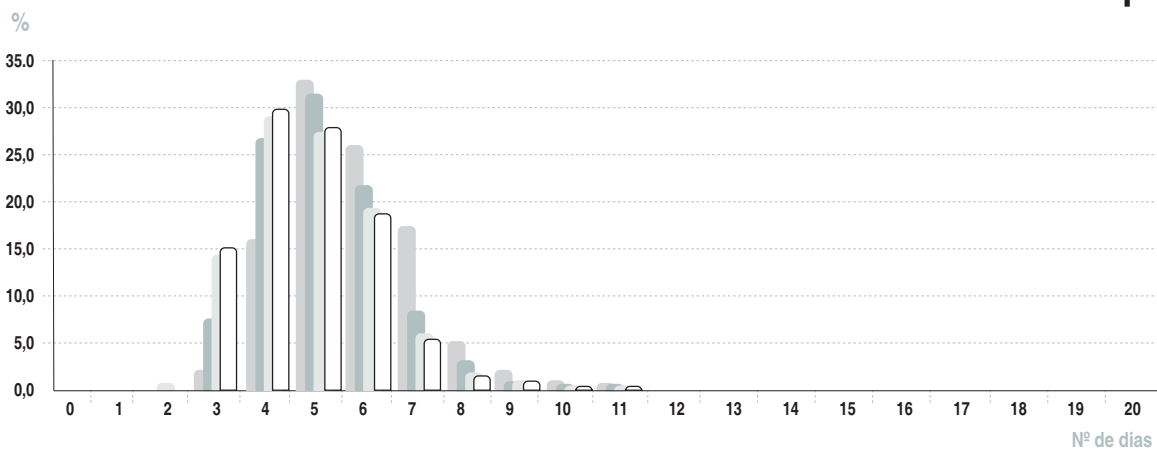
Figura 3: Média de início de tratamento dos doentes rastreados

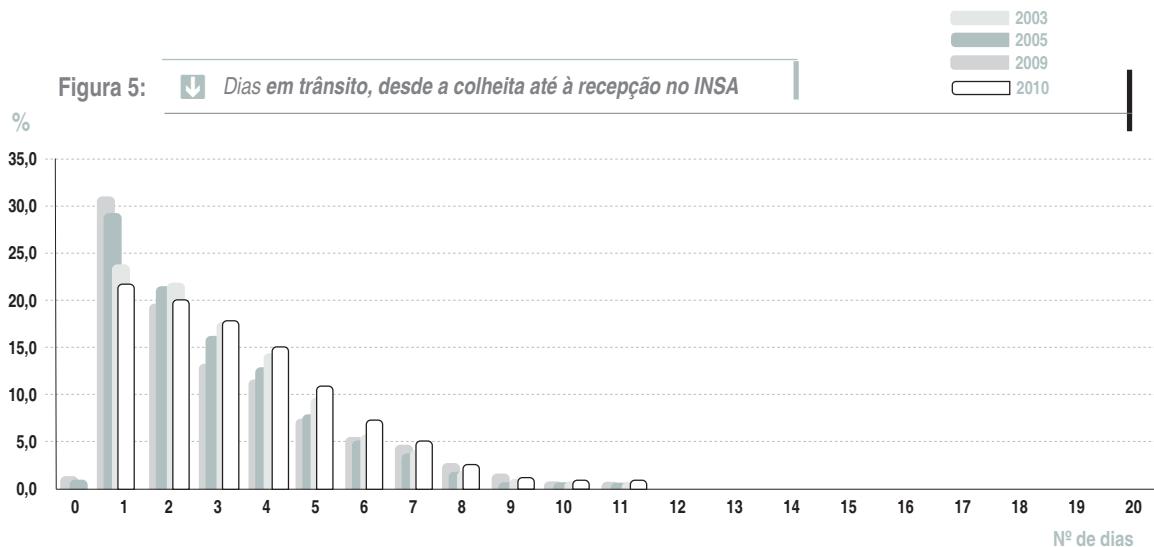


Podemos considerar que esta subida não é significativa, mas a verdade é que o atraso em dias de viagem é

real, e se não fosse o tempo que ganhamos com a antecipação da colheita, seria ainda mais visível.

Figura 4: Número de dias à Colheita



**Figura 5:** Dias em trânsito, desde a colheita até à recepção no INSA

Embora o número de fichas colhidas aos 3º e 4º dias de vida do bebé continuem a aumentar, (Figura 4), o número de fichas que chega ao laboratório só com um dia de trânsito continua a diminuir (Figura 5). Consta-se assim que, se o “tempo de viagem” fosse hoje o de 2003, podíamos estar a iniciar o tratamento dos nossos recém-nascidos aos 9 dias de vida!

Temos também verificado que o número de fichas extraviadas tem aparentemente aumentado.

Como se explica que estas situações possam acontecer?

No último encontro “Um dia com o Diagnóstico Precoce”, e quando discutíamos este assunto com as enfermeiras e enfermeiros dos diversos Centros de Saúde, que neles participaram, estes deram-nos informações importantes e que nos ajudaram a compreender o que se passa.

O problema prende-se basicamente com a criação dos ACES e a conseqüente alteração do sistema de envio das fichas para o correio, que passou a ser incluído no correio geral, mais moroso e com mais intervenientes no processo.

No sentido de resolver esta situação enviamos um ofício às cinco Administrações Regionais de Saúde do continente, ofício esse que se junta em anexo a este relatório (Anexo 1).

Até hoje recebemos unicamente resposta da ARS Norte, que prontamente actuou junto dos seus Centros de Saúde no sentido de devolver às fichas do Diagnóstico Precoce a prioridade de que anteriormente dispunham.

Aguardamos ainda a resposta das ARS do Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo e Algarve, na esperança de podermos resolver definitivamente a situação no resto do país.

\_Na Unidade de Rastreio Neonatal foi implementado o estudo dos genes das patologias rastreadas, o que facilitará a confirmação dos diagnósticos. Estes estudos irão também contribuir para o conhecimento da epidemiologia molecular destas doenças. (Anexo 2)

As Consultas de Nutrição e Psicologia pertencem à Unidade de Genética Médica, mas continuam a dar apoio aos doentes rastreados, especialmente nos casos de Fenilcetonúria.

Principais actividades desenvolvidas:

#### \_Consulta de Nutrição

\_Seguimento de doentes com fenilcetonúria: alteração e verificação do tratamento por telefone, bem como controlo dos valores sanguíneos de





fenilalanina e respectivo ajuste da terapêutica nutricional e dietética; consultas presenciais e telefónicas;

\_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, 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 actualização da tabela de composição nutricional dos produtos hipoproteicos disponíveis no CGM;

\_Actualização 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.

### *\_Consulta de Psicologia*

\_São atendidos os doentes com Fenilcetonúria ou outras Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreados no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Além da avaliação do nível de desenvolvimento global é dado apoio ou intervenção em situações como:

Apoio familiar na gestão da doença crónica, (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 as doenças Intervenção em situações indiciadoras de qualquer perturbação no desenvolvimento global

\_Continua a ser feita a actualização da base de dados dos doentes com fenilcetonúria.

\_Em colaboração com a consulta de Nutrição, de Obstetrícia e da Assistente Social foi feito o acompanhamento do primeiro caso em Portugal de fenilcetonúria materna. A partilha de informação das três consultas possibilitou um acompanhamento com sucesso desta situação.



www.insa.pt



Relatório 2009 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



05

## Resultados

Foram estudados na Unidade de Rastreio Neonatal 101.817 recém-nascidos, sendo 101.716

portugueses e 101 angolanos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada:

Quadro 3: Recém Nascidos Estudados 2010 Meses / Distritos

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	407	364	399	422	428	451	488	464	532	472	519	513	5.459
Beja	103	88	100	84	94	93	95	107	110	111	128	94	1.207
Braga	575	580	663	573	633	610	621	614	718	648	627	666	7.578
Bragança	57	57	54	66	61	69	62	68	81	61	62	66	764
C. Branco	120	89	111	89	83	83	105	107	126	136	98	109	1.256
Coimbra	374	312	361	362	319	396	400	388	455	423	422	421	4.633
Évora	121	103	113	123	115	92	109	118	122	111	130	113	1.370
Faro	390	369	400	368	357	424	446	440	423	394	444	391	4.846
Guarda	74	52	73	59	56	63	81	88	94	65	83	59	847
Leiria	284	288	309	279	284	316	327	309	380	311	340	342	3.769
Lisboa	2.108	1.965	2.443	2.239	2.225	2.181	2.337	2.266	2.576	2.373	2.425	2.479	27.617
Portalegre	59	65	66	54	55	64	89	60	63	73	78	71	797
Porto	1.424	1.308	1.610	1.456	1.455	1.537	1.536	1.578	1.767	1.587	1.730	1.712	18.700
R.A. Madeira	200	202	214	194	216	195	212	225	223	204	240	195	2.520
R.A Açores	232	172	253	253	205	220	212	227	283	207	215	252	2.731
Santarém	270	259	292	278	297	296	284	273	313	287	296	316	3.461
Setúbal	647	610	692	668	642	691	702	700	753	664	757	686	8.212
V. do Castelo	158	143	172	133	167	145	173	153	181	171	113	161	1.870
Vila Real	122	101	100	104	99	122	131	124	116	126	114	136	1.395
Viseu	214	202	213	205	209	258	200	240	224	266	238	262	2.731
<b>Sub-total</b>	<b>7.939</b>	<b>7.329</b>	<b>8.638</b>	<b>8.009</b>	<b>8.000</b>	<b>8.306</b>	<b>8.610</b>	<b>8.549</b>	<b>9.540</b>	<b>8.690</b>	<b>9.059</b>	<b>9.034</b>	<b>101.716</b>
Angola	1	4	3	9	8	12	10	8	10	5	13	18	101
<b>Total</b>	<b>7.940</b>	<b>7.333</b>	<b>8.641</b>	<b>8.018</b>	<b>8.008</b>	<b>8.312</b>	<b>8.620</b>	<b>8.557</b>	<b>9.550</b>	<b>8.695</b>	<b>9.072</b>	<b>9.062</b>	<b>101.814</b>



Foram encontrados 34 casos de Hipotiroidismo Congénito e 42 de Doenças Hereditárias do Metabolismo, para além de quatro casos de hiperfenilalaninemia moderada que se encontram em avaliação, assim distribuídos por distritos e localidades:

#### *Hipotiroidismo Congénito – 34*

<b>Castelo Branco</b> .....	1
Fundão .....	1
<b>Lisboa</b> .....	6
Estoril.....	2
Queluz.....	1
Cacém .....	1
Amadora .....	1
Paio Pires .....	1
<b>Braga</b> .....	4
Vimieiro.....	1
Guimarães.....	1
Barcelos.....	1
Cabeceiras de Basto.....	1
<b>Beja</b> .....	2
Vila Nova de Milfontes.....	1
Moura.....	1
<b>Coimbra</b> .....	2
Montemor o Velho.....	1
Tentúgal.....	1
<b>R.A. Açores</b> .....	4
Ponta Delgada.....	3
Angra do Heroísmo.....	1
<b>Porto</b> .....	4
Lavra.....	1
Gemunde.....	1
Paredes.....	1
Moreira de Maia.....	1

<b>Setúbal</b> .....	2
Palmela.....	1
Charneca da Caparica.....	1
<b>Viseu</b> .....	2
Carregal do Sal.....	1
Viseu.....	1
<b>Faro</b> .....	1
Lagoa.....	1
<b>Évora</b> .....	1
Arraiolos.....	1
<b>R.A. Madeira</b> .....	1
Câmara de Lobos.....	1
<b>Santarém</b> .....	2
Praia do Ribatejo.....	1
Caldas da Rainha.....	1
<b>Vila Real</b> .....	1
Parada de Cunhos.....	1
<b>Viana</b> .....	1
Valença.....	1

#### *Doenças Hereditárias do Metabolismo – 42*

##### *Fenilcetonúria - 7*

<b>Lisboa</b> .....	4
Mem Martins .....	1
Linda a Velha.....	1
Alcabideche.....	1
Casal de Camba.....	1
<b>Porto</b> .....	2
S. Mamede de Infesta.....	1
Maia.....	1
<b>Setúbal</b> Sobreda da Caparica.....	1



---

**\_Tirosinemia tipo I - 1****Porto** Vilar de Andorinho..... 1**\_Déf. LCHAD – 2****Lisboa** Caneças..... 1**Viseu** Santa Comba Dão..... 1**\_Déf. MAT - 4****Guarda** Quadrazais ..... 1**Lisboa** Lisboa ..... 2**Leiria** Porto de Mós ..... 1**\_Déf. VLCAD – 1****Porto** Gaia ..... 1**\_Déf. MCAD – 17****Aveiro** ..... 4

Estarreja ..... 1

Oiã ..... 1

Feira..... 1

César ..... 1

**Beja** ..... 3

Vidigueiro..... 1

Aljustrel..... 1

Beja ..... 1

**Setúbal** Setúbal ..... 1**Porto** S. Romão de Coronado ..... 1**Lisboa** ..... 3

Vialonga ..... 1

Ameixoeira..... 2

**Évora** ..... 3

Póvoa de S. Miguel ..... 1

Évora ..... 1

Reguengos de Monsaraz... 1

**Leiria** Pombal ..... 1**Coimbra** Buarcos ..... 1**\_Acidúria Glutárica tipo I – 2****Porto** Fânzeres ..... 1**Faro** Monte Negro ..... 1**\_Acidúria Glutárica tipo II (Déf. MAD) – 1****Lisboa** Vialonga ..... 1**\_Déf. MCC – 2****Setúbal** Setúbal..... 1**Porto** Gaia..... 1**Braga** Delães ..... 1**\_Déf. CPT2 – 1****Lisboa** Carregado ..... 1**\_Acidúria Arginino Succínica – 1****R. A. Madeira** Funchal..... 1**\_Citrulinemia tipo I – 1****R,A. Madeira** Funchal ..... 1**\_Argininemia – 1****R.A. Madeira** Câmara de Lobos .... 1

Em 160 casos diagnosticados com Hipotiroidismo Congénito ao rastreio e que seguiram o seu tratamento numa consulta especializada num período que oscilou entre os 4 meses e os 7 anos, o Dr Filipe Mota e o Dr Pires Soares verificaram que 24 casos normalizaram os níveis de TSH e das hormonas tiroideias, sendo por conseguinte reclassificados.

---



O Dr. Manuel Fontoura, Chefe de Serviço de Pediatria no H. S. João e responsável pela Consulta de Endocrinologia Pediátrica, referiu-nos o caso muito curioso duma criança de 3 anos de idade que o foi procurar ao H. S. João apresentando um tumor na língua.

Após observação clínica verificou-se ser uma tiróide ectópica, que posteriormente foi extraída. Consultando a ficha do rastreio verificamos que a criança tinha ao rastreio uma TSH de 26,3 $\mu$ U/mL com uma T4 de 10,0 $\mu$ g/dl.

Procedeu-se a uma segunda colheita 3/4 dias depois, tendo os valores passado para 15,2 e 11,2, respectivamente, sendo portanto considerados normais. Como a Tiróide teve espaço para se desenvolver, a criança nunca entrou em descompensação, e na altura da consulta não tinha sinais clínicos de Hipotiroidismo.

Foram encontrados 4 casos de Hiperfenilalaninemia moderada, com valores ao rastreio entre 3 e 5 mg/dl de Fenilalanina, que se mantêm em observação, dados estes valores não terem ainda normalizado.

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

Quadro 4: Distribuição de *casos detectados*

Doença	Nº de Casos	Local de Tratamento					
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores	Outros
Hipotiroidismo Congénito	34	10	11	7	1	4	1
Doenças Hereditárias do Metabolismo	42	11	22	6	3	0	0
Hiperfenilalaninemia Moderada	4*						
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>21</b>	<b>33</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

Nota: \* casos em avaliação

Um doente com Hipotiroidismo Congénito está a ser seguido no Hospital de Faro por opção familiar. Em relação ao Hipotiroidismo congénito e Hiperfenilalaninemia foram encontrados os seguintes casos transitórios.

Quadro 5: Casos *transitórios identificados*

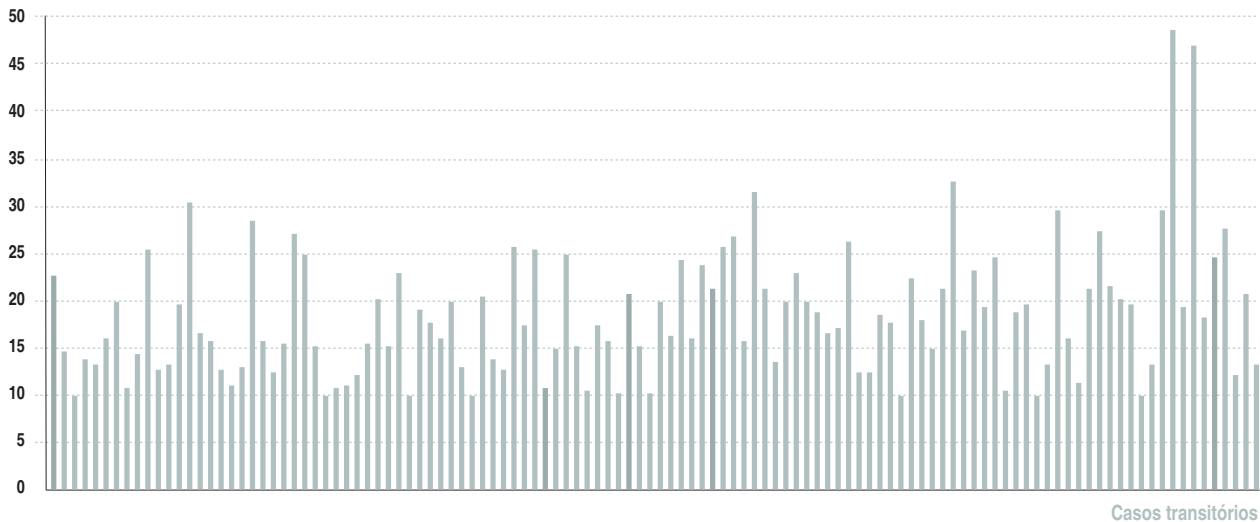
Doença	Nº de Casos
Hipotiroidismo	123
Hiperfenilalaninemia	2
<b>Total</b>	<b>125</b>



Os casos transitórios de Hipotiroidismo, que posteriormente normalizaram, estão referidos na figura seguinte.

Figura 6: Hipotiroidismos Transitórios

TSH  $\mu\text{U/ml}$



De registar 5 casos com valores de TSH > 30  $\mu\text{U/ml}$  com normalização posterior, quatro passadas duas semanas e um quinto ao fim de dois meses.

Os casos de hiperfenilalaninemia transitória, valores de fenilalanina > 2,5 mg/dl com normalização posterior, estão referidos na Figura 7.

Figura 7: Hiperfenilalaninemias transitórias

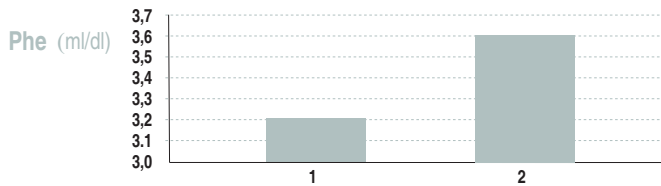
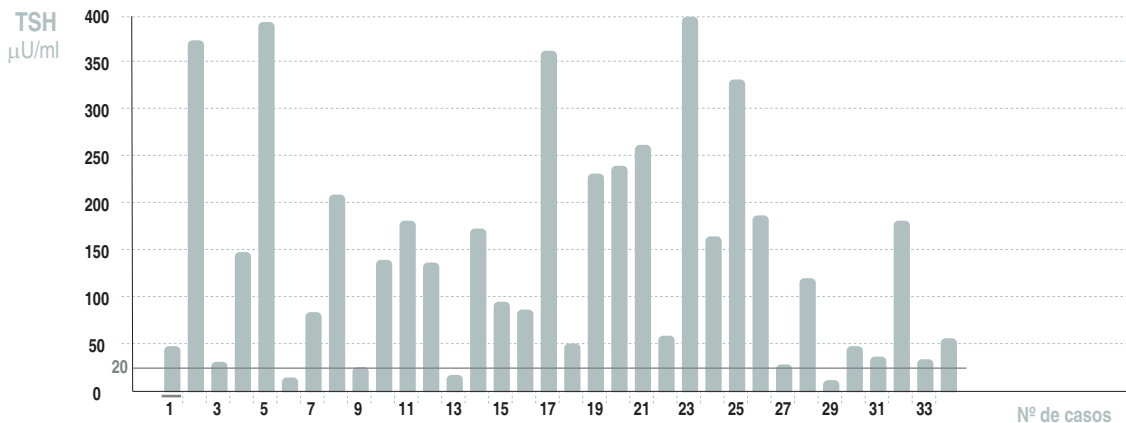


Figura 8: Casos de Hipotiroidismo Congénito detectados

TSH  $\mu\text{U/ml}$





Aparecem neste gráfico três casos com valores de TSH ao rastreio >10 e <20microU/ml, sendo a sua detecção só possível pela estratégia actualmente utilizada (Figura 8).

Figura 9: Fluxograma de estratégia utilizada para o rastreio do Hipotiroidismo Congénito

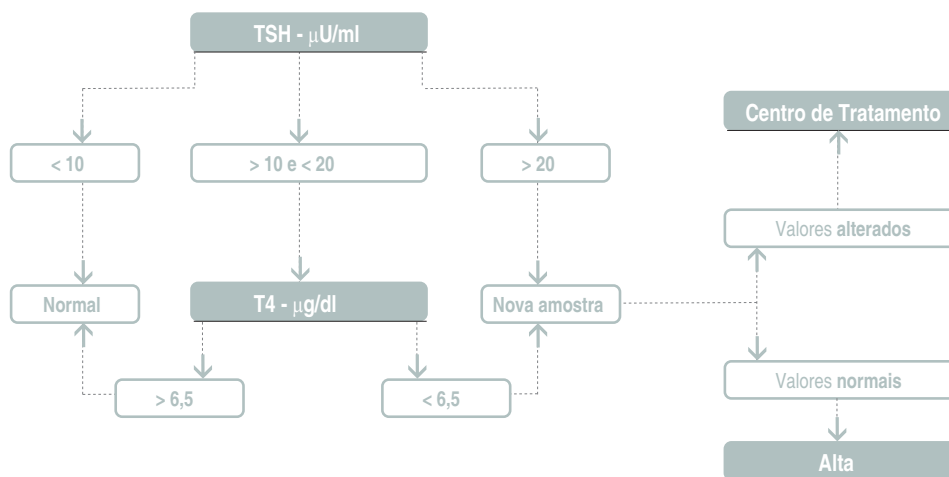
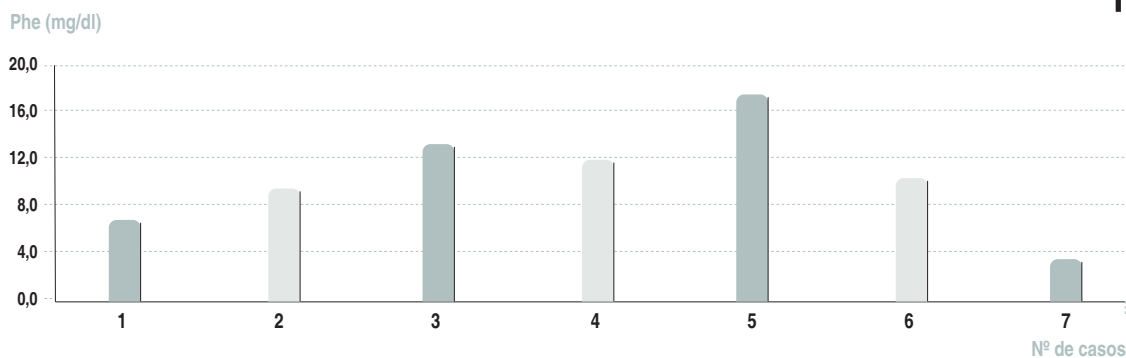


Figura 10: Casos de Fenilcetonúria Identificados



O caso nº 7 é referente a um bebé de Lisboa que apresentava ao rastreio uma fenilalanina de 3,6 mg/dl, valor que aos 4 meses e depois da introdução das papas passou a 6,3 mg/dl iniciando então o tratamento.





Quadro 6: Nº total de amostras recebidas

	Total de testes de rastreio	Controlo de doentes	Repetições por							Total de amostras analisadas
			Não Elução	Sangue Insuficiente	Ficha em más condições	Valor alterado DHM	Valor alterado HC	Sem alimentação idade < 3 dias	Prematuridade	
Janeiro	7.940	210	0	22	23	39	32	0	6	8.272
Fevereiro	7.333	180	0	15	0	13	21	0	19	7.581
Março	8.641	230	0	23	3	43	14	4	29	8.987
Abril	8.018	240	3	20	0	26	18	2	38	8.365
Maió	8.008	220	3	14	2	26	9	4	31	8.317
Junho	8.318	276	6	15	0	19	13	1	55	8.703
Julho	8.620	249	3	16	3	33	11	1	39	8.975
Agosto	8.557	242	4	7	1	28	15	4	10	8.868
Setembro	9.550	235	2	22	0	23	22	3	23	9.880
Outubro	8.695	216	0	17	7	27	9	6	27	9.004
Novembro	9.072	245	2	19	0	25	11	3	34	9.411
Dezembro	9.062	239	0	24	5	25	11	3	21	9.390
<b>Totais</b>	<b>101.814</b>	<b>2.782</b>	<b>23</b>	<b>214</b>	<b>44</b>	<b>327</b>	<b>186</b>	<b>31</b>	<b>332</b>	<b>105.753</b>

Para além das análises efectuadas com vista ao rastreio neonatal, são também efectuados na URN testes bioquímicos e moleculares de confirmação e controlo dos doentes (Anexo 2).

Em 2010 foram registadas/facturadas um total de 538 análises de monitorização/diagnóstico (Quadro 7).

As análises moleculares referem-se ao estudo de mutações para confirmação diagnóstica de algumas Doenças Hereditárias do Metabolismo. Inicialmente foram implementadas no âmbito de tese de mestrado cujo trabalho foi desenvolvido na Unidade de Rastreio Neonatal, e só a partir de Maio, após publicação da respectiva tabela, passaram a ser contabilizadas como análises de diagnóstico nesta Unidade.

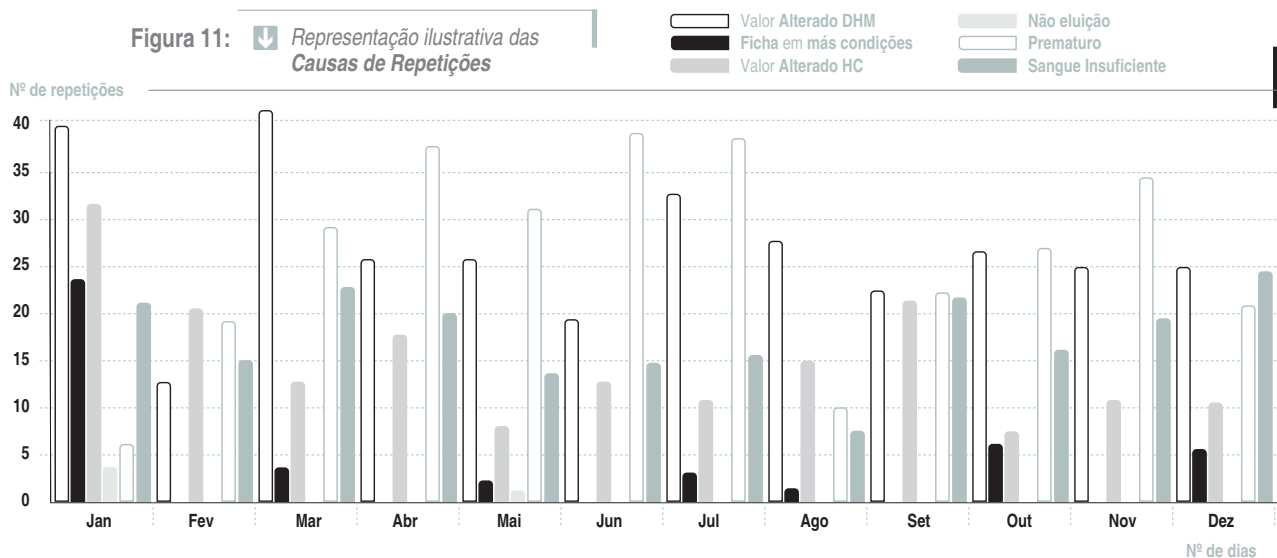
**Quadro 7:** *Descriminações dos estudos bioquímicos e moleculares efectuados na URN para diagnósticos e monitorizações*

Designação		Total
Doseamento de :	17-Alfa-Hidroxiprogesterona	8
	Ácido arginino-succínico	4
	Acilcarnitinas	218
	Arginina	17
	Tirosina	5
	Citrulina	4
	Fenilalanina	140
	Galactose total	19
	Tripsina Imuno-Reactiva (Irt)	57
	Determinação semi-quantitativa da biotinidase	30
Estudos moleculares:	Arginemia	2
	Acidúria 3-hiroxi-3-metilglutárica	1
	Acidúria arginino-succinica	4
	Acidúria metilmalónica com homocistinúria - tipo cbl D	1
	Acidúria metilmalónica com homocistinúria - tipo cbl C	2
	Citrulinemia tipo I	3
	Deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa - VLCADD	5
	Acidúria glutárica tipo I	1
	Tirosinemia tipo I	5
	Carnitina palmitoil transferase II	1
	Défice em metionina adenosiltransferase	1
	Deficiência da desidrogenase dos 3-hidroxi-ácidos de cadeia longa - LCHAD	3
	Deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média - MCAD	9
<b>Total</b>	<b>538</b>	



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

Figura 11: Representação ilustrativa das Causas de Repetições



Quadro 8: Estatística de Repetições por Distrito Ano de 2010

Distrito	Nº de Fichas pedidas	Nº de Fichas recebidas	Percentagem
Aveiro	47	46	97,9
Beja	32	24	75,0
Braga	90	84	93,3
Bragança	3	4	133,3
C. Branco	8	7	87,5
Coimbra	71	71	100,0
Évora	25	21	84,0
Faro	57	54	94,7
Guarda	9	10	111,1
Leiria	25	23	92,0
Lisboa	327	313	95,7
Portalegre	7	5	71,4
Porto	253	246	97,2



Quadro 8: Continuação

Distrito	Nº de Fichas pedidas	Nº de Fichas recebidas	Percentagem
R.A. Madeira	39	39	100,0
R.A Açores	25	19	76,0
Santarém	36	37	102,8
Setúbal	59	56	94,9
V. do Castelo	18	19	105,6
Vila Real	13	12	92,3
Viseu	19	17	89,5
<b>Total</b>	<b>1163</b>	<b>1107</b>	<b>95,2</b>

Quadro 9: Estatística de Repetições por Motivo Ano de 2010

Motivo	Nº de Fichas pedidas	Nº de Fichas recebidas	Percentagem
Sangue insuficiente para doseamento	214	201	93,9
Valor Alterado dos marcadores das DHM	327	287	87,8
Valor Alterado da TSH	186	152	81,7
Sem alimentação / Idade inferior a 3 dias	31	28	90,3
Não Eluição	4	3	75,0
Ficha em más condições	44	35	79,5
Prematuridade (*)	332	323	97,3
Outros	7	6	85,7

(\*) Segundo o nosso protocolo de colheitas, todo o recém-nascido com idade gestacional < 30 semanas ou peso < 1.500 g, devem proceder a uma segunda colheita devido à imaturação do eixo hipotálamo-hipofisário, com insuficiente produção de TSH.

Melhorou o rácio amostras pedidas/amostras recebidas, que em 2009 era de 89,3% e este ano

foi de 95,2%, o que é muito positivo, dado indicar que menos pedidos ficaram sem resposta.

Quadro 10: Prevalência das doenças rastreadas em 2010

RN Estudados	Doença	Nº de Casos	Prevalência
101.716	Hipotiroidismo Congénito	34	1 / 2.991
	Doenças Hereditárias do Metabolismo	42	1 / 2.421



## 06

## \_Conclusões

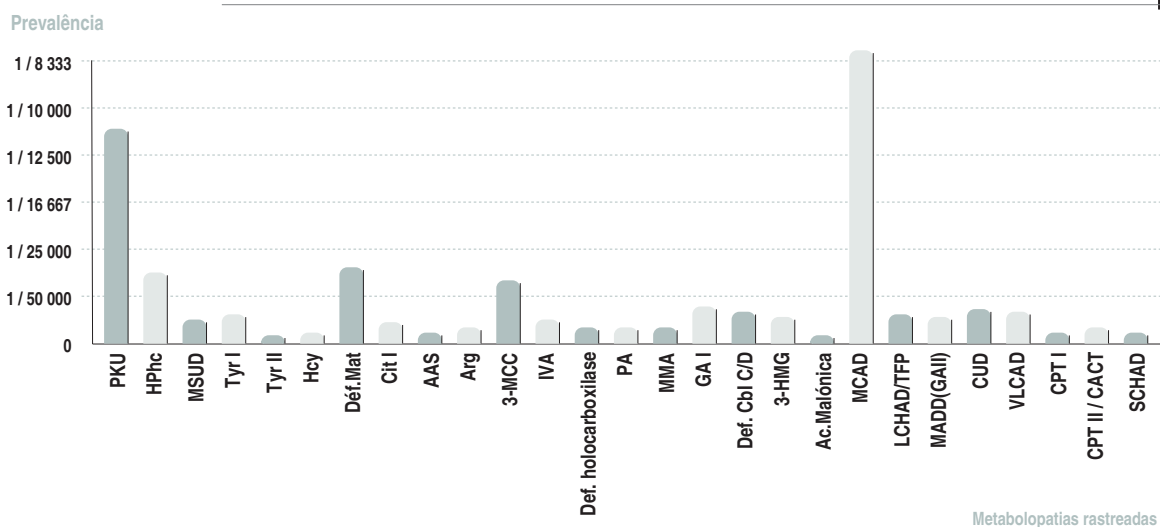
Os números globais do rastreio desde o seu início até ao fim de 2010 são os referidos no quadro seguinte.

Quadro 11: Prevalência das doenças rastreadas desde o início do rastreio

RN Estudados	Doença	Nº de Casos	Prevalência
3.072.627	HC	1009	1 / 3.045
3.104.872	PKU	281	1 / 11.049
550.716	Outras DHM	171	1 / 3.221

A prevalência das diferentes Doenças Hereditárias do Metabolismo desde o início do rastreio alargado em 2004 até ao fim de 2010 é a referida na Figura 12.

Figura 12: Prevalência das metabopatias rastreadas



Destacam-se pela sua prevalência o défice de MCAD e a Fenilcetonúria, sendo também de referir as elevadas prevalências do défice de MAT e o défice de 3-metilcrotónil CoA carboxilase (3-MCC). No quadro seguinte podemos ver com mais pormenor a prevalência em Portugal de cada uma destas patologias.



Quadro 12: Prevalência das Doenças Hereditárias do Metabolismo

Patologia	Prevalência
<b>Aminoacidopatias</b>	<b>1/5.807</b>
PKU	1/11.049
HPhe	1/39.333
MSUD	1/137.666
Tyr I	1/110.153
Tyr II/III	1/550.667
Hcy	1/550.667
Déf.MAT II/III	1/27.533
<b>Doenças do ciclo da ureia</b>	<b>1/61.185</b>
Cit I	1/137.667
AAS	1/275.333
Arg	1/183.556
<b>Acidúrias orgânicas</b>	<b>1/12.237</b>
3-MCC	1/32.392
Acidúrica Isovalérica	1/183.555
Def. holocarboxilase (Def. HCS)	1/275.333
PA	1/275.333
MMA mut-	1/275.333
GAI	1/68.833
Def. Cbl C/D	1/110.133
3-HMG	1/137.666
Ac. Malónica (MA)	1/550.667
<b>Défices da <math>\beta</math> - oxidação mitocondrial</b>	<b>1/5.796</b>
MCAD	1/8.098
LCHAD	1/7.866
MADD (GA II)	1/183.555
CUD	1/110.133
VLCAD	1/78.666
CPT I	1/550.667
CPT II	1/183.556
SCHAD	1/550.667
<b>Total</b>	<b>1/2.268</b>

A Prevalência global das Doenças Hereditárias do Metabolismo é de **1: 2.268** e incluindo o Hipotiroidismo Congénito, a prevalência de todas as patologias rastreadas é actualmente de **1: 1.337**.



Os indicadores do rastreio alargado (2004-2010) são os seguintes:

- \_População rastreada - 550.716 RN
- \_Positivos (*true positives*) - 224
- \_Falsos Positivos - 982
- \_Falsos Negativos - 1
- \_Sensibilidade - 99,56%
- \_Especificidade - 99,81%
- \_Valor Preditivo Positivo - 19%
- \_Valor Preditivo Negativo - 100%
- \_Taxa de falsos positivos - 0,19%

Estudamos este ano mais 1.968 recém-nascidos do que em 2009, o que depois da grande baixa de natalidade que aconteceu o ano passado é sem dúvida uma boa notícia. Atendendo à elevada taxa de cobertura do rastreio neonatal, podemos prever um aumento da taxa de natalidade que deverá oscilar entre os 1,5% e 2%.

Figura 13: RN Estudados desde o início do rastreio: 1980 - 2010

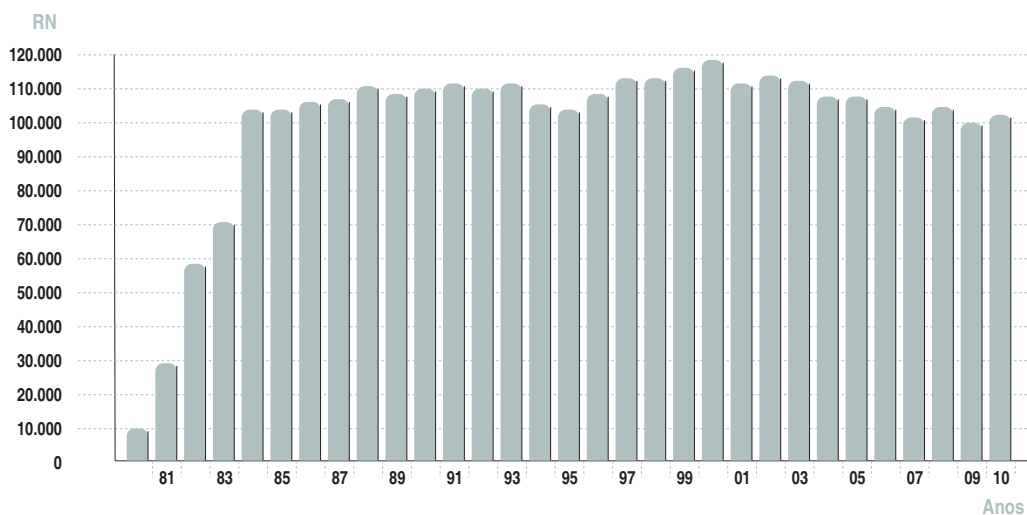
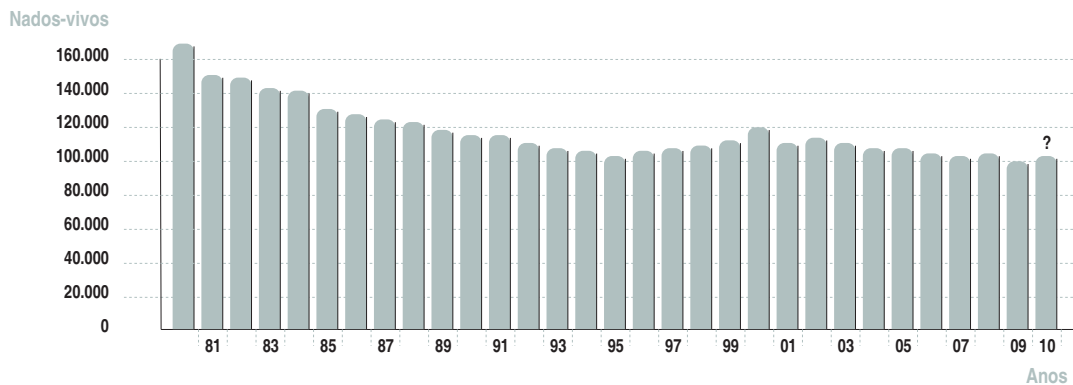


Figura 14: Evolução da Natalidade desde o início do rastreio neonatal: 1980 - 2010





## 07

## \_Nota Final

O rastreio neonatal em Portugal foi desde o seu início em 1979, um Programa de sucesso. Desde o princípio, sempre defendemos que o rastreio tinha de se impor pela qualidade e não pela obrigatoriedade.

Só pela qualidade podíamos ganhar a confiança dos pais e sem essa confiança o rastreio estaria destinado ao fracasso. Foi graças a esse espírito, a que associamos uma organização simples, desburocratizada e eficaz, que poucos anos depois atingimos taxas de cobertura superiores a 80%, e que actualmente se mantêm muito próximo dos 100%. Esta foi a nossa primeira grande vitória.

A segunda foi a introdução em Portugal dos produtos dietéticos hipoproteicos, pela importância que assumiram na diversidade da dieta dos nossos doentes e consequente melhoria da sua qualidade de vida. A participação a 100% que mais tarde se conseguiu para estes produtos foi a cereja em cima do bolo, dado o esforço económico a que os pais estavam até então sujeitos para conseguir alimentar correctamente os seus filhos.

Em 2005/6 o Programa de Diagnóstico Precoce deu outro grande passo em frente com a introdução do rastreio alargado, o que possibilitou o rastreio de mais de 20 doenças em todos os recém-nascidos portugueses. Aqui também ficou patente a grande vantagem da centralização do rastreio num só laboratório, visto que, uma vez afinada a tecnologia necessária, esse rastreio pôde-se tornar rapidamente extensivo a todo o país.

E sendo Portugal um país pequeno, curiosamente e com a introdução da tecnologia MS/MS, passou a dispor dum dos maiores laboratórios de rastreio da Europa.

O próximo avanço será com certeza o início do rastreio sistemático da Fibrose Quística. Já no início dos anos 90 procedemos ao rastreio experimental desta doença, rastreio que não teve continuidade fundamentalmente pela falta de especificidade do marcador utilizado, Tripsina Imuno Reactiva (IRT), o que obrigava à confirmação do diagnóstico por estudo molecular. A situação actual é porém completamente diferente, pois a falta de especificidade da IRT pode ser compensada pelo estudo paralelo da Proteína Associada à Pancreatite (PAP). A utilização dos marcadores IRT/PAP dá-nos uma sensibilidade e especificidade equivalente ao estudo IRT/DNA, sem necessidade de uma segunda colheita nem do consentimento informado dos pais.

Os principais problemas que na altura enfrentamos estão portanto praticamente resolvidos e temos agora não só as condições técnicas necessárias para avançar com o rastreio, mas também as razões médicas que o justificam, graças à melhoria da qualidade e quantidade de vida que o tratamento precoce actualmente garante a estes doentes.

A Comissão Executiva irá portanto apresentar uma proposta nesse sentido à direcção do INSA, a fim de ser submetida à aprovação do Ministério da Saúde. Estamos confiantes de poder avançar já em 2012, pelo menos com o indispensável estudo piloto.

*A Comissão Executiva*

Rui Vaz Osório  
Laura Vilarinho



# publicações científicas da equipa



*Magalhães J. e Osório R.*

**“O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce “**

Jorn. Med. 1984, 2080, 322-325

*Magalhães J, Osório R, Alves J e Soares P.*

**“Le Dépistage de la Phenylcétonurie et de Hypothyroidie Congénitale au Portugal”**

La Dépeche 1986, N/S, 40-47

*Osório R. e Alves J.*

**“Rastreio e Tratamento da Fenilcetonúria em Portugal”**

Rev. Port. Pediat. 1987, 18, 33-44

*Osório R. e Soares P.*

**“Rastreio e Tratamento do Hipotiroidismo Congénito em Portugal”**

Arq. Med. 1987, 3, 243-248

*Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Guilherme A, Lapa L, Almeida I, Silveira C, Levy M.*

**“Fenilcetonúria – Desenvolvimento Físico e Mental de Crianças 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 Hiper- plasia 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 Pediat. Port. 2003, 4/34, 271-276

*M Pinheiro, J Oliveira, M Santos, H Rocha, M L Cardoso, L Vilarinho*

**“Neoscreen: a software application for MS/MS newborn screening analysis”**

Biological and Medical Data Analysis 2004: 450-57

*L Vilarinho, H Rocha, A Marcão, C Sousa, H Fonseca, M Bogas, R Vaz Osório*

**“Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado”**

Acta Ped. Port. 2006;37(5);186-191

*L.Vilarinho, A.Queirós, P.Leandro, I.Tavares de Almeida, I.Rivera*

**“Fenilcetonúria Revisitada”**

Arq. Med. 2006;20(5-6):161-72 (\*)

*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 leucínose”**

*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

**“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  $\beta$ -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]

---

\_Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

# —'anexos



**Anexo 1** – Carta às Administrações Regionais de Saúde para regularização do envio das fichas pelo correio

**Anexo 2** – Estudos moleculares disponíveis na Unidade de rastreio Neonatal para confirmação de diagnósticos

**Anexo 3** – Distribuição geográfica dos casos de Hipotiroidismo Congénito

**Anexo 4** – Distribuição geográfica dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo

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



### ***\_Carta às Administrações Regionais de Saúde para regularização do envio das fichas pelo correio***

Desde 1979, quando se iniciou em Portugal o Programa Nacional do Diagnóstico Precoce, ficou definido que a responsabilidade da picada no pezinho e do envio da ficha com o sangue colhido sobre o papel de filtro para o Laboratório de Rastreio, seria basicamente dos Centros de Saúde. Ao longo de todos estes anos este sistema tem funcionado muito bem e com os Centros de Saúde de todo o país a enviarem as fichas para o correio rapidamente, e se possível no próprio dia da colheita. A colaboração destes Centros com a Comissão do Diagnóstico Precoce tem sido excelente, e quando em 2004 alargamos o rastreio a mais de 20 doenças metabólicas e pedimos mais um esforço na precocidade da colheita e rapidez do envio, este foi prontamente satisfeito, de tal modo que a nossa média de início de tratamento baixou para 10,6 dias, sendo uma das melhores da Europa.

Porém, desde há cerca de 1 a 2 anos e após a criação dos ACES, a situação alterou-se profundamente. As fichas começaram a demorar mais dias no percurso Centro de Saúde/Unidade de Rastreio, e ainda mais grave, começaram a extraviar-se muitas fichas pelo caminho.

Procuramos junto dos Centros de Saúde saber o que estava a acontecer, e a informação que nos deram foi a seguinte:

Anteriormente, ao fim do dia de trabalho as fichas eram imediatamente colocadas no correio, muitas vezes pelo próprio técnico que tinha procedido à colheita, e que estava perfeitamente consciente da importância desse acto. Agora, e na maioria dos Centros de Saúde, as fichas são entregues à respectiva

administração, que depois as entrega ao motorista que depois de proceder à recolha por vários Centros de Saúde as leva para a sede dos ACES, cuja administração se encarrega do envio para o correio. A verdade é que o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce não consegue com este sistema responder com a mesma rapidez e eficácia às situações de urgência médica que por vezes surgem. O tempo que medeia entre a colheita e a execução da análise não pode ser alargado dado que uma eventual e brusca descompensação pode pôr em risco a vida do bebé.

Como os pais têm agora a possibilidade de saber pela internet se a ficha já chegou ao nosso Instituto, essa informação, além de lhes ser dada tardiamente, muitas vezes informa-os de que a ficha se extraviou, não chegou ao seu destino e que deverão proceder a nova colheita. O extravio duma ficha dum recém-nascido que se venha a revelar doente, pode mesmo originar uma acção criminal.

É pois uma situação muito preocupante, sendo o objectivo fundamental desta carta solicitar a V. Ex.<sup>a</sup> que autorize a que nos Centros de Saúde da vossa Região, os envelopes com as fichas do rastreio, dada a sua urgência, sejam separados do correio normal e enviados directamente para o correio pelo próprio Centro, evitando assim atrasos e, mais importante ainda, o extravio das fichas.

Agradecendo todas as medidas que possam ser tomadas nesse sentido,

Com os melhores cumprimentos

A Comissão Executiva do **Diagnóstico Precoce**

\_Rui Vaz Osório

\_Laura Vilarinho

\_Porto, 11 de Novembro de 2010





**Quadro 7:** *Estudos bioquímicos e moleculares disponíveis na Unidade de Rastreio Nacional*

Código	Designação
21175	17-Alfa-Hidroxiprogesterona, S
20025	Acilcarnitinas, quantificação em cartão de Guthrie
20030	Acilcarnitinas, Quantificação, S
(1x23130)	Arginina -sangue em papel de filtro
34687	Argininemia (Gene ARG1) -caso index
34688	Argininemia (Gene ARG1) -Estudo Familiar
20192	Determinação semi-quantitativa da biotinidase (sangue em papel de filtro)
2x34200+4x342 20+4x34255	Diagnóstico pré-natal da desidrogenase dos 3-hidroxi-ácidos de cadeia longa (LCHAD) (Gene HADHA)
2x34200+4x342 20+4x34255	Diagnóstico pré-natal de acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (Gene HMGCL)
2x34200+4x342 20+4x34255	Diagnóstico pré-natal de acidúria glutárica Tipo I (Gene GCDH)
2x34200+4x342 20+4x34255	Diagnóstico pré-natal de argininemia (Gene ARG1)
2x34200+4x342 20+4x34255	Diagnóstico pré-natal de tirosinemia Tipo I (Gene FAH)
2x34200+4x342 20+4x34255	Diagnóstico pré-natal do défice na desidrogenase dos ácidos gordos hidroxilados de cadeia curta (Gene HADH)
2x34200+4x342 20+4x34255	Diagnóstico pré-natal do défice na desidrogenase dos ácidos gordos hidroxilados de cadeia média (MCAD) (Gene ACADM)
34200+36x3422 0+36x34256	Estudo molecular da 3-metilcrotonilglicínúria -3MCC (genes MCCC1 / MCCC2)
34200+2x34220 +2x34255	Estudo molecular da 3-metilcrotonilglicínúria -3MCC (genes MCCC1 / MCCC2) -Estudo familiar
34681	Estudo molecular da acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (Gene HMGCL) -Estudo familiar
34680	Estudo molecular da acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (Gene HMGCL)
34200+18x3422 0+18x34255	Estudo molecular da acidúria argininosuccínica (gene ASL)
2x34200+4x342 20+4x34255	Estudo molecular da acidúria argininosuccínica (gene ASL) -Diagnóstico pré-natal
34200+2x34220 +2x34255	Estudo molecular da acidúria argininosuccínica (gene ASL) -Estudo familiar
34200+12x3422 0+12x34255	Estudo molecular da acidúria isovalérica (gene IVD)
2x34200+4x342 20+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+4x342 20+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+4x342 20+4x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica (MUT-) (gene MUT) -Diagnóstico pré natal
34200+2x34220 +2x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica (MUT-) (gene MUT) -Estudo familiar
34200+4x34220 +4x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúria -tipo cbl C (gene MMACHC)
2x34200+4x342 20+4x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúria -tipo cbl C (gene MMACHC) -Diagnóstico pré natal
34200+2x34220 +2x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúria -tipo cbl C (gene MMACHC) -Estudo familiar
34200+6x34220 +6x34255	Estudo molecular da acidúria metilmalónica com homocistinúria -tipo cbl D (gene MMADHC)
2x34200+4x342 20+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+16x3422 0+16x34255	Estudo molecular da citrulinemia tipo I (gene ASS)

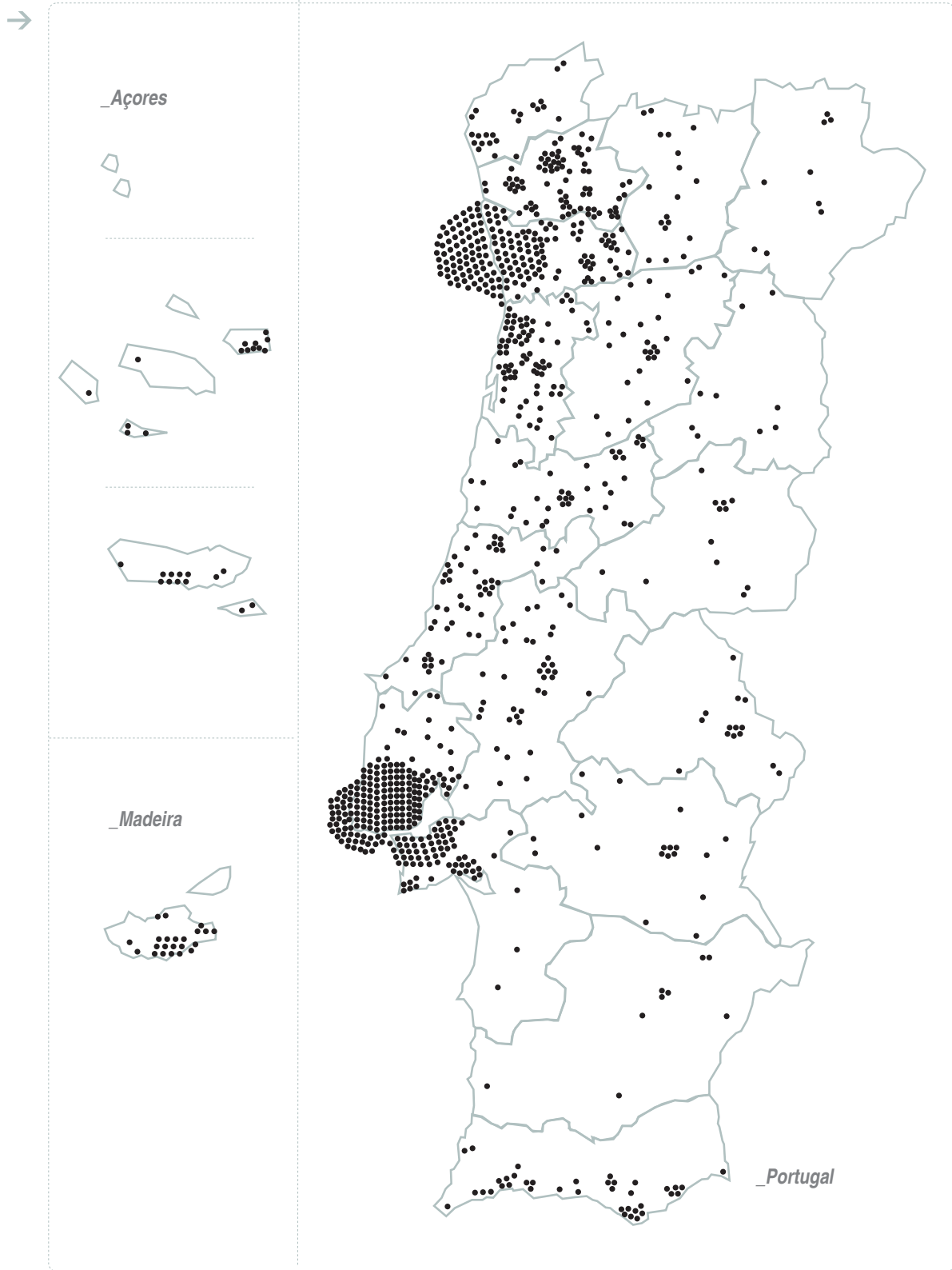


Código	Designação
2x34200+4x342 20+4x34255	Estudo molecular da citrulinemia tipo I (gene ASS) -Diagnóstico pré-natal
34200+2x34220 +2x34255	Estudo molecular da citrulinemia tipo I (gene ASS) -Estudo Familiar
34200+20x3422 0+20x34255	Estudo molecular da deficiência da desidrogenase dos Ácidos gordos de cadeia muito longa -VLCADD (gene ACADVL)
2x34200+4x342 20+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+12x3422 0+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+31x3422 0+31x34255	Estudo molecular da deficiência múltipla das acil-CoA desidrogenases dos Ácidos gordos-MADD (genes ETFA / ETFB / ETFDH)
2x34200+4x342 20+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+10x3422 0+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+20x3422 0+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+13x3422 0+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
34200+14x3422 0+14x34255	Estudo molecular de tirosinemia tipo I (Gene FAH)
34200+2x34220 +2x34255	Estudo molecular de tirosinemia tipo I (Gene FAH) -Estudo Familiar
34200+19x3422 0+19x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitoil transferase I (gene CPT1)
34200+4x34220 +4x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitoil transferase I (gene CPT1) -Diagnóstico pré natal
34200+2x34220 +2x34255	Estudo molecular do défice em carnitina palmitoil 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) -Estudo Familiar
34200+2x34220 +2x34255	Estudo molecular do défice em metionina adenosiltransferase (gene MAT1) -mutação mais comum
34200+12x3422 0+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
20257	Fenilalanina, sangue em papel de filtro
(1x23130)	Metionina -sangue em papel de filtro



Código	Designação
34200+2x34220 +2x34255	Pesquisa da mutação mais comum associada a acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (Gene HMGCL)
34200+4x34220 +4x34255	Pesquisa da mutação mais comum associada a acidúria glutárica tipo i (Gene GCDH)
34200+2x34220 +2x34255	Pesquisa da mutação mais comum associada a argininemia (Gene ARG1)
34752	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)
34758	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)
20339	Rastreio neonatal de galactosemia, sangue em papel de filtro
20338	Rastreio neonatal, sangue em papel de filtro
(1x23130)	Succinilacetona -sangue em papel de filtro
(1x23130)	Tirosina -sangue em papel de filtro
23185	Tripsina Imuno-Reactiva (IRT)

↓ **\_Hipotiroidismo** ●

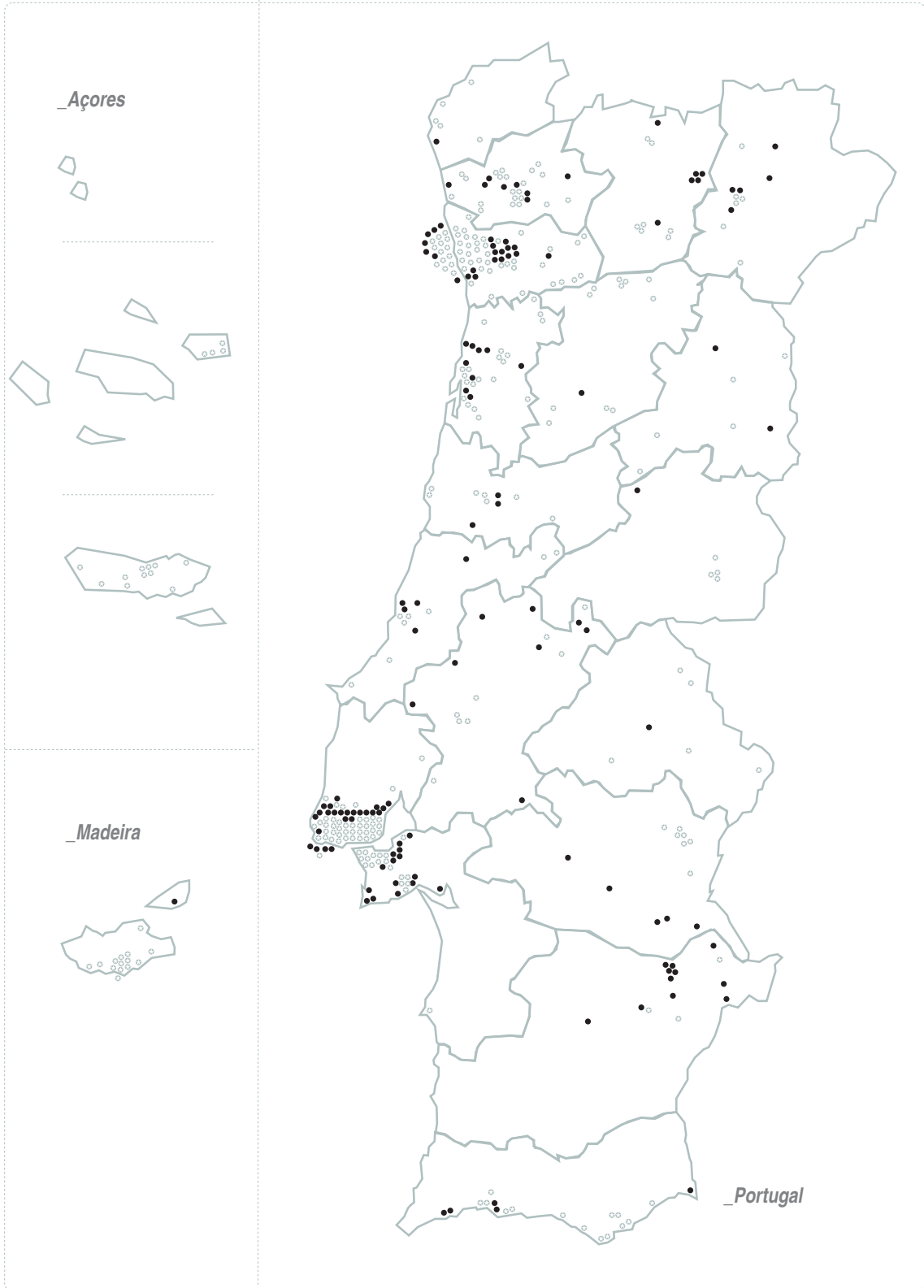




☑ Fenilcetonúria e outras



Doenças Hereditárias do Metabolismo ●



↓ **Nascimentos, recém nascidos estudados e taxa de cobertura, desde o início do rastreamento**

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	±102.801	101.716	±99,0



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** *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](http://www.diagnosticoprecoce.org)  
[www.insa.pt](http://www.insa.pt)