

CHC Hospital  
Pediátrico

# IX CURSO BÁSICO DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO

Unidade de Doenças Metabólicas

Diagnóstico precoce  
*Rastreio alargado*

21 a 23 Março 2011  
(carga horária de 20 horas)

# Diagnóstico Precoce *estória*

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce iniciou-se em 1979, por iniciativa do Instituto de Genética Médica Dr Jacinto de Magalhães.

Incluiu inicialmente apenas o rastreio da **Fenilcetonúria (PKU)**.



Os primeiros meses foram destinados ao estudo da receptividade das mães para esta nova tecnologia, escolha do tipo de organização mais aconselhável para o nosso país, análise das várias metodologias de trabalho, etc.

Procedeu-se ainda à divulgação dos objectivos do rastreio e à discussão do modelo organizativo proposto, tendo sido os distritos de Porto, Braga e Funchal os primeiros a apresentar taxas de cobertura significativas.



Em 1981 iniciou-se o rastreio do **Hipotiroidismo Congénito (HC)**, e foi criado em Lisboa o 2º Centro Regional de Rastreios, no sentido de alargar a área de influência do rastreio a todo o sul do País.

Em fins de 1983 esse Centro foi encerrado, passando todas as fichas a ser enviadas para o Centro de Rastreios do IGM, e começando assim a organização a estruturar-se em moldes semelhantes aos actuais.

A taxa de cobertura a nível nacional era então de cerca de 70%, atingindo os 85% em 1986 e mais recentemente mais de 90%.



## Outros rastreios...

Entre 1986 e 1987 iniciou-se o rastreio experimental da **Hiperplasia Congénita das Suprarenais** (H.C.S.) em 100.000 recém-nascidos.

Detectados 7 casos de HCS (incidência 1/14.300), somente em 2 casos o rastreio antecipou o diagnóstico clínico

O tempo médio de início de tratamento era então de 20-25 dias, o que levou a concluir que o rastreio não deveria continuar enquanto não fosse possível baixar esse tempo para 10-12 dias.

Em 1987, a Faculdade de Farmácia de Lisboa começou o estudo das **Biopterinas** na urina e doseamento de **DHPR** em cartão.

No ano seguinte conseguiu-se a + participação do Ministério da Saúde para o preço dos produtos hipoproteicos.





Em 1990/1992 procedeu-se ao rastreio piloto da deficiência em **Biotinidase**.

Esse estudo processou-se em 100.000 recém-nascidos, tendo sido detectados 2 casos de homozigotia com deficiência profunda (incidência 1/50.000) e 2 casos de heterozigotia.

Dada a baixa incidência desta afecção, a opção foi abandonar o rastreio sistemático, continuando porém com o rastreio selectivo baseado nos sinais clínicos da doença.



Em 1992 foi atingido o 1º milhão de crianças rastreadas.

Deram-se os primeiros passos para a criação da **Associação Portuguesa de Fenilcetonúria** (**APOFEN**)



Entre 1992 e 1995 deu-se início ao rastreio experimental da **Fibrose Quística**, nos Distritos do Porto e de Coimbra, em colaboração com os Hospitais M<sup>a</sup> Pia e Pediátrico. Esse rastreio não teve continuidade:

Falta de tratamento eficaz, falta de especificidade do marcador (IRT) com cerca de 1% de falsos positivos, baixa frequência da mutação  $\Delta F508$  na população portuguesa e uma incidência menor do que a inicialmente esperada.

A firme implantação do rastreio a nível nacional bem como a existência de uma organização segura e estabilizada permitiu voltar mais a atenção para a melhoria dos aspectos

- + técnicos e assistenciais do programa.





Assim, nos anos seguintes, foram diminuídos os valores de chamada inicialmente estabelecidos, encurtado o tempo médio de **início de tratamento (6-10 dias)**.

Melhorada a **taxa de cobertura (>90%)**.

Estendida a acção da ***APOFEN*** a ***outras doenças metabólicas*** que também necessitam de dieta hipoproteica e alargada a gama de produtos dietéticos disponíveis.



Em meados de **2002** foram adquiridos dois espectrómetros de massa (Tandem-Mass), na sequência de uma candidatura aprovada no projecto "Saúde XXI".

Este equipamento através de uma tecnologia complexa, possibilita o diagnóstico numa só amostra de múltiplos metabolitos e de diversas Doenças Hereditárias do Metabolismo.

Durante o ano de 2003  
procedeu-se à  
montagem e calibração  
do equipamento , à  
formação do pessoal, à  
aplicação do "software"  
de análise de resultados,  
à optimização do  
protocolo para obtenção  
das melhores condições  
analíticas, etc.





Em 2004, em colaboração com a Universidade de Aveiro, preparou-se um novo "software" destinado ao rastreio e procedeu-se ao rastreio da Fenilcetonúria em paralelo pelo método clássico e pelo "Tandem-Mass".

No ano de 2005 iniciou-se o rastreio piloto nas Regiões Norte e Centro, com alargamento posterior à Região Sul no último semestre de 2006.



## PORTUGUESE PILOT STUDY FOR EXPANDED NEWBORN SCREENING

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

*Laboratório Nacional de Rastreios, Unidade de Biologia Clínica do Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães.*

The recent development of electrospray tandem mass spectrometry (MS/MS) has made feasible to use a single test to screen a newborn for multiple inherited metabolic disorders. This approach, based on **amino acid and acylcarnitine profiles**, is being rapidly adopted by screening laboratories worldwide.

In 2003, with the aim of also in Portugal expand the number of diseases for which newborns are screened, two MS/MS were installed in Portuguese Newborn Screening Laboratory. The following one and a half year was used to set up the conditions to start a pilot study, which included technical training, method implementation, development of a new database and software application, definition and distribution of new screening cards and diminishing of sampling day, between others.

The main aims of the pilot study are to evaluate the effectiveness of the screen for the proposed disorders by MS/MS, adapt the laboratory to high throughput screening by MS/MS, test the new database and software, and readjust screening criteria based on false positive/negative results.

The **pilot study began in Mars 2005**, it covers all newborns from North and Center Portugal, and includes the screen for **fourteen metabolic disorders** (phenylketonuria, maple syrup urine disease, citrullinemia, argininosuccinic aciduria, propionic acidemia, methylmalonic acidemia, isovaleric acidemia, glutaric acidemia type I, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, carnitine palmitoil transferase deficiency type I and type II). **Until October, approximately 42000 newborns were screened and among these, 11 babies were detected as being affected by one of the screened disorders, corresponding to an overall frequency of 1:3818.**

The authors will present the preliminary results of this pilot study in our country.



COMISSÃO NACIONAL PARA O DIAGNÓSTICO PRECOZE

TSH	NORMAL	REPETIR
PKU	NORMAL	REPETIR

FILHO DE: \_\_\_\_\_

DIRECÇÃO: \_\_\_\_\_

COD. POSTAL: \_\_\_\_\_

NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

COLHEITA: \_\_\_\_\_

SEXO:  MASC.  FEM.  PREMATURO  SIM  NÃO

LOCAL DA COLHEITA: \_\_\_\_\_

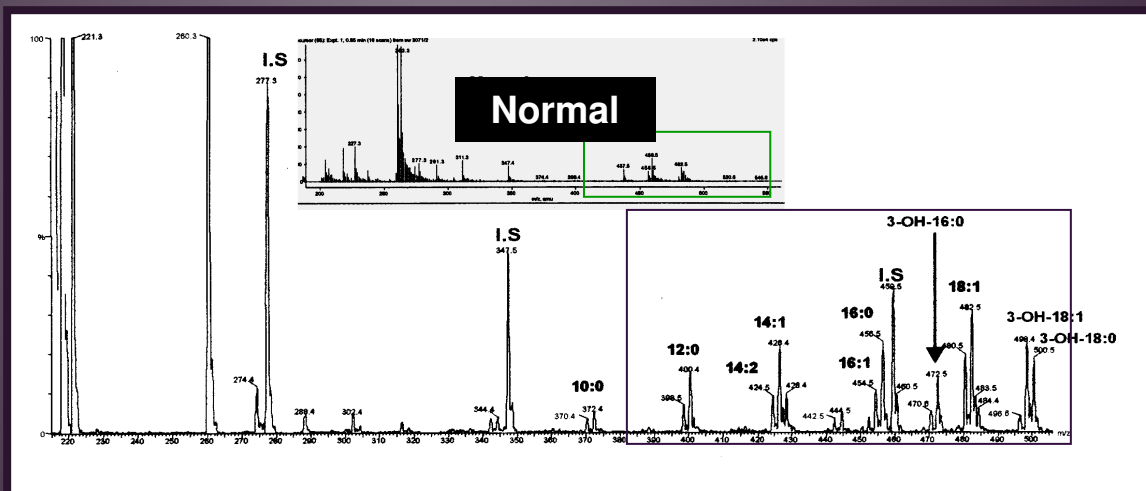
DISTRITO: \_\_\_\_\_

É BENEFICIÁRIO DE:  
A. R. S. / SEG. SOC.  ADSE  SAMS   
OUTROS: \_\_\_\_\_  
N.º: \_\_\_\_\_

ENVIAR PARA:  
INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO DE MAGALHÃES  
PRAÇA PEDRO NUNES, 88 - 4050 PORTO - TELEFS. 6070328 - 6070300 - 6070340 - 6070308



3<sup>o</sup>-10<sup>o</sup> dia



[www.diagnosticoprecoce.org](http://www.diagnosticoprecoce.org)



Existem 6 **Centros de Tratamento** (Porto 3, Coimbra 1, Lisboa 2) onde os doentes podem ser acompanhados por uma equipa especializada e multidisciplinar.

Estes centros dispõem de médicos especialistas, nutricionistas, psicólogos e têm o apoio de laboratórios especializados.

Os centros de Ponta Delgada, Angra do Heroísmo e Funchal, são apoiados laboratorialmente pelos centros de Lisboa e Porto.

## Região centro:

Fenilcetonúria  
(1/8000) → 2 novos  
casos por ano

Hipotireoidismo  
(1/4500) → 4 novos  
casos por ano



## Novas tecnologias (MS/MS)

Detectam > 30  
patologias...

### Rastreamento:

Frequência

Custos

Sensibilidade/especificidade

...tratável



# Novos desafios

> n° diagnósticos

Detectar doenças sujeitas a descompensação aguda

Antecipar/prevenir a descompensação

Melhorar prognóstico



# “problemas”

Detecção em fase pré-sintomática

< sensibilidade dos pais para a  
gravidade potencial da doença

Negação da doença

Tratamento de casos eventualmente  
nunca sintomáticos

# Diagnóstico precoce - Rastreamento alargado

## 1. Metabolismo dos aminoácidos

### A - Catabolismo esqueleto carbonado

Fenilcetonúria/ Hiper phe

Leucinose

Tirosinemia tipo 1 e 2

Hipermetioninemia (MAT)

Homocistinuria

# Diagnóstico precoce - Rastreo alargado

## 1. Metabolismo dos aminoácidos

### A - Catabolismo esqueleto carbonado

3 metilcrotonil glicinúria (3 MCC)

Acidúria propiónica (PA)

Acidúria metil malónica (MMA)

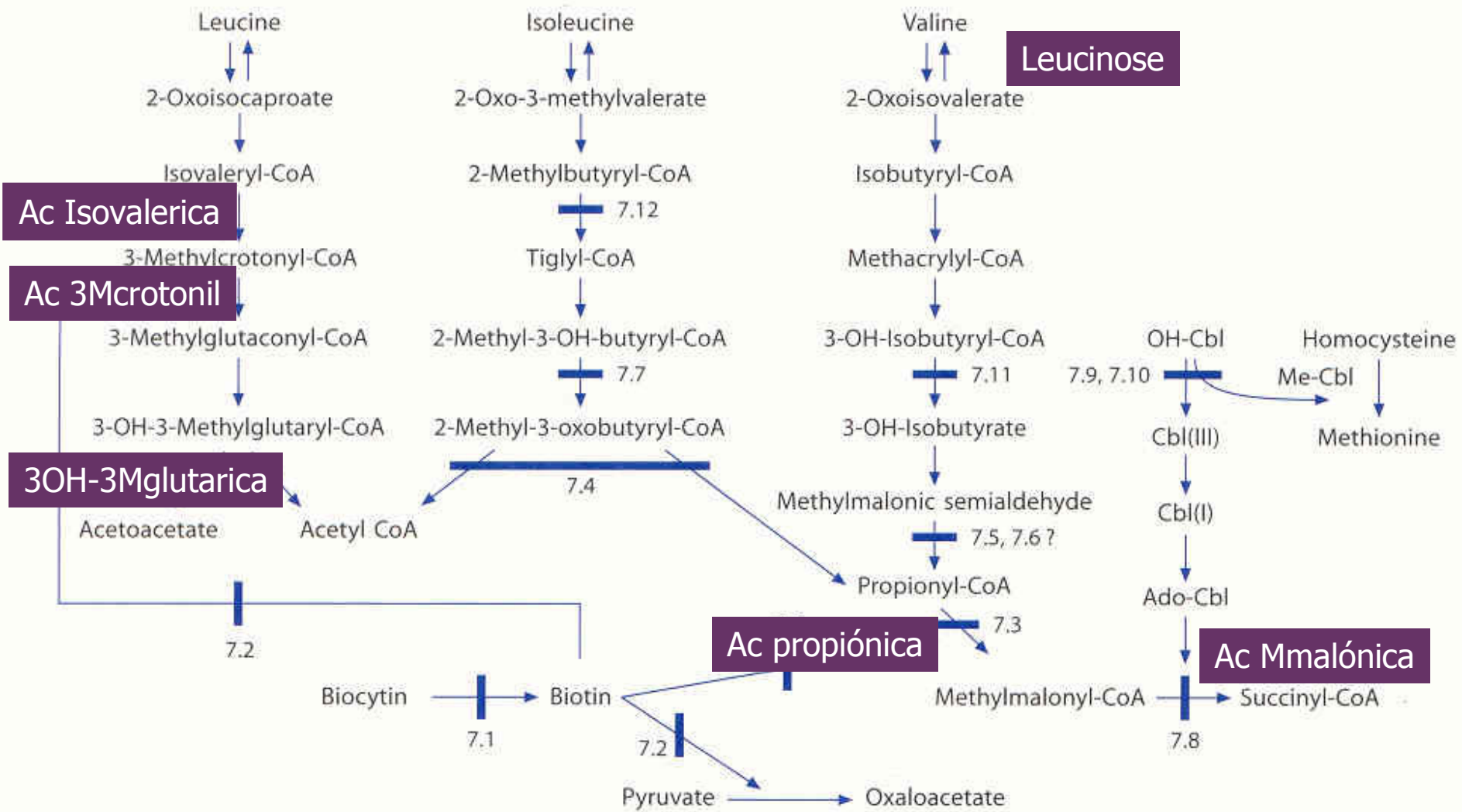
Acidúria malónica (MA)

Acidúria isovalérica (IVA)

Acidúria glutárica tipo I (GA1)

Acidúria 3-hidroxi-3-metil-glutárica





Leucinose

Ac Isovalerica

Ac 3Mcrotonil

3OH-3Mglutarica

Ac propiónica

Ac Mmalónica

Biotin

Pyruvate

Methylmalonyl-CoA

Succinyl-CoA

OH-Cbl  
Cbl(III)  
Cbl(I)  
Ado-Cbl

Homocysteine  
Me-Cbl  
Methionine

2-Oxoisocaproate

Isovaleryl-CoA

3-Methylcrotonyl-CoA

3-Methylglutaconyl-CoA

3-OH-3-Methylglutaryl-CoA

Acetoacetate

Acetyl CoA

2-Oxo-3-methylvalerate

2-Methylbutyryl-CoA

Tiglyl-CoA

2-Methyl-3-OH-butyryl-CoA

2-Methyl-3-oxobutyryl-CoA

Methylmalonic semialdehyde

Propionyl-CoA

Methylmalonyl-CoA

2-Oxoisovalerate

Isobutyryl-CoA

Methacrylyl-CoA

3-OH-Isobutyryl-CoA

3-OH-Isobutyrate

OH-Cbl

Cbl(III)

Cbl(I)

Ado-Cbl

Homocysteine

Me-Cbl

Methionine

Leucine

Isoleucine

Valine

7.2

7.1

7.2

7.3

7.3

7.8

7.4

7.7

7.12

7.5, 7.6?

7.11

7.9, 7.10

# Diagnóstico precoce - Rastreo alargado

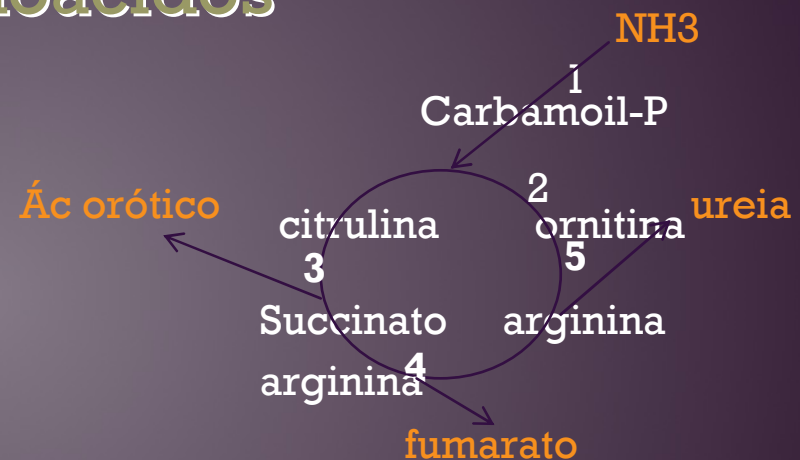
## 1. Metabolismo dos aminoácidos

### B - Ciclo da ureia

Citrulinemia

Acidúria arginino-succínica

Hiper argininemia



- 1- carbamoil-P-sintetase (CPS)
- 2- ornitina transcarbamilase (OTC)
- 3- arginina succinato sintetase (citrulinemia)
- 4- arginina succinato liase (ASL)
- 5- arginase (hiper argininemia)
- 6- N-Acglutamato sintetase (NAGS)

# Intoxicação aguda e/ou progressiva

## Intervalo livre variável

Início agudo de vômitos, letargia, coma, insuficiência hepática

Evolução insidiosa de ADPM e atingimento de órgãos alvo (olhos, coração, fígado, SNC)

Aminoacidopatias

Acidúrias orgânicas

Doenças do ciclo da ureia



## PRODUTOS DIETÉTICOS HIPOPROTEICOS

Pobres em fenilalanina, são fundamentais para a dieta a que os doentes com Fenilcetonúria ou outras Doenças Metabólicas são sujeitos durante toda a vida.

O IGM importa estes produtos e procede ao seu armazenamento e distribuição para todo o país.

Com o despacho nº 25822/2005, passaram a ser comparticipados a 100%.

Com o apoio da APOFEN, está em estudo um novo esquema de distribuição que prevê a criação de núcleos vocacionados nesse sentido.

A young girl with long brown hair in a ponytail, wearing a white long-sleeved shirt, is smiling broadly and eating a biscuit. She is surrounded by numerous boxes of biscuits, including brands like 'MACARONI' and 'BISCUITOS'. The scene is set in a room with wooden paneling and shelves in the background.

*Não há dinheiro que pague  
o sorriso de uma criança...*

Jacinto de Magalhães



# Diagnóstico precoce - Rastreamento alargado

## 2. $\beta$ - oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (**MCADD**)

def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (**VLCADD**)

def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (**LCHADD/TFP**)

def. da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (**SCHAD**)

def. carnitina-palmitoil transferases I e II (**CPT I e II**)/**CACT**

déf. do up take da carnitina (**CUD**)

déf múltiplo da acil desidrogenases dos AG (**MADD/ AG2**)



O catabolismo dos lípidos é essencialmente feito pela via da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos (AG) que compreende o ciclo da carnitina, o ciclo da  $\beta$ -oxidação, a via de transferência de electrões para a cadeia respiratória mitocondrial e a síntese de corpos cetónicos.

O miocárdio usa preferencialmente AG como fonte de energia.

No jejum prolongado, os AG são mobilizados das reservas de TG do tecido adiposo (AG livres), usados no músculo para produção de ATP e transformados no fígado em corpos cetónicos  $\rightarrow$  diminui a necessidade de uso da G, serve de “fuel” para o cérebro e evita o consumo de proteínas na neoglicogénese.

Nos défices da  $\beta$ -OAG, de um modo geral, a apresentação clínica é semelhante: **hipoglicémia hipocetótica do jejum longo/stress metabólico, hepatite e/ou cardio/miopatia.**

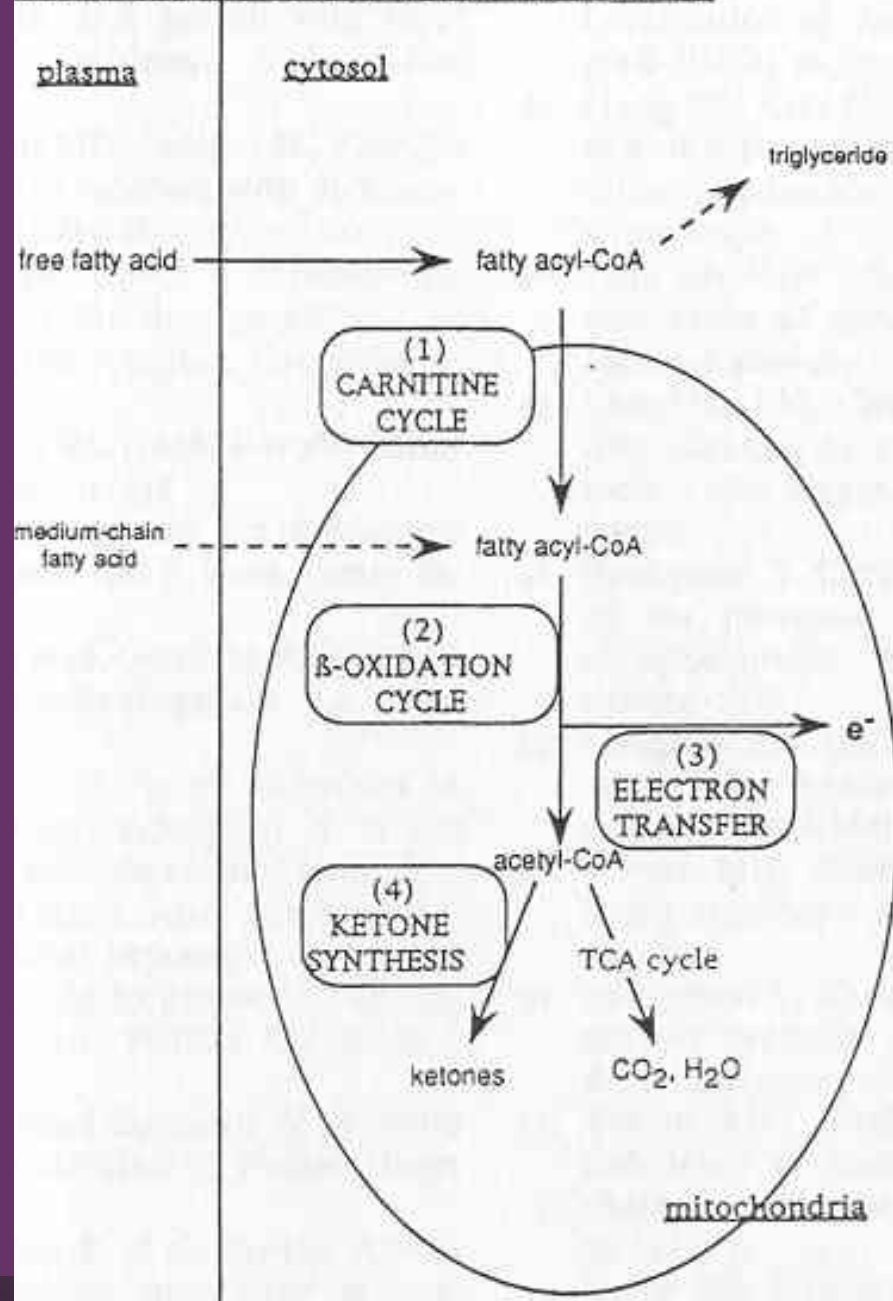
É essencial estar alerta para este tipo de patologias no sentido de efectuar colheitas em crise e actuar vigorosamente. Desta actuação resulta o bom prognóstico da maioria dos défices enzimáticos

Transmissão AR





# FATTY ACID OXIDATION PATHWAY



## À nossa experiência (23 Mar 011)

6 anos – 36 dts /12 “bónus”

PKU (10)

AMM/def CBL (4)

MCAD (9) → + 8 (pai,  
mãe, 6 irmãos)

VLCAD (1)

LCHAD (2)

MAT (2)

CPT II (1)

2- Def 2º carnitina (AG1 e  
3 MCC na mãe)

MSUD (1)

3 metil crotonilglicinuria (2) 3-alt inesp não confirm

Homocistinuria (1)

Tirosinemia 1 (3)

Incidência Portugal 1/4500 → 1/2624 RN