

**XI Curso Básico de Doenças Hereditárias do Metabolismo
Hospital Pediátrico Carmona da Mota – CHUC-EPE
Coimbra, 23 a 25 de setembro de 2013**

Diagnóstico das DHM: Rastreamento Neonatal Alargado

Ana Marcão

Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética

Rastreio Neonatal

- 24 DHM (MS/MS)
- HC
- FQ (Estudo Piloto-2013)

Diagnóstico e confirmação bioquímica e molecular de DHM

Controlo de doentes com DHM



Rastreio Neonatal

O rastreio neonatal é um Programa sistemático destinado a todos os recém-nascidos, tendo como objetivo evitar a evolução da patologia rastreada, através do diagnóstico pré-sintomático e da instituição precoce de terapia adequada.

Breve história do Rastreio Neonatal

1934 (Föling) – 1ª descrição de 2 irmãos com **PKU** (atraso mental e odor corporal estranho)

1934 a 1953 – **PKU** identificada como DHM de transmissão autossómica recessiva, devida à def. na enzima hepática PAH → doença do metabolismo da Phe (aminoacidopatia).

1953 (Bickel) – Terapia dietética eficaz para **PKU**, se iniciada precocemente

1961 (Guthrie & Susi) – Teste de inibição bacteriana para determinar [Phe] em amostras de sangue seco em papel de filtro

PKU reúne todas as condições para ser rastreada




1963 - Estado de Massachussetts estabelece lei obrigando a realização do teste de rastreio da PKU em todos os RN desse Estado (após várias tentativas de Guthrie e colaboradores para convencer a comunidade científica da viabilidade do rastreio em massa para a PKU).

Breve história do Rastreio Neonatal

Fenilcetonúria (PKU)

- Doença grave, mas detetável ao nascimento em período pré-sintomático
- Terapia eficaz, se iniciada precocemente
- Técnica de rastreio rápida, específica e aplicável a grande nº de amostras
- Amostras de fácil colheita e transporte



Para saber o resultado do teste do seu filho, consulte na Internet www.diagnosticoprecoce.org e digite este número.

5400301237320

Enviar para: INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO DE MAGALHÃES
PRAÇA PEDRO NUNES, 88 - 4089-028 PORTO TEL. 228 070 300 / 228 070 328

Filho de _____

Endereço _____

Localidade _____ C. Postal _____

Nascimento _____ Prematuro S N

Colheita _____ Peso _____ gr

Alimentação - Peito Outra

Sexo M F Medicção S N Icterícia S N Gêmeos 1 2 3 4 5

Local da Colheita _____ Distrito _____

A. R. S. / Seg. Soc. ADSE SAMS

N.º Beneficiário _____

Outros _____

Os dados recolhidos são tratados informaticamente no âmbito da gestão do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, sendo garantido aos seus titulares o direito de acesso, correção e eliminação. Das informações constantes do impresso, o nome e morada dos progenitores bem como a data de nascimento da criança poderão ser comunicados para a prestação de informações sobre alimentação e cuidados de saúde infantil. Se não desejar receber tais informações, assinale com uma cruz e assine.

Assinatura _____

Breve história do Rastreio Neonatal

1961 a 1990 – **Hipotiroidismo Congénito (HC, 1974 Quebec)**, Galactosemia, Def. Biotinidase, Hemoglobinopatias, Hiperplasia Congénita das Supra-renais (CAH), **Fibrose Quística (FQ, 1981 Nova Zelândia)**

1968 – OMS publica recomendações gerais para o Diagnóstico Precoce dos Erros Inatos do Metabolismo (Princípios de Wilson e Junger)

The Wilson-Jungner criteria for appraising the validity of a screening programme

The condition being screened for should be an important health problem

The natural history of the condition should be well understood

There should be a detectable early stage

Treatment at an early stage should be of more benefit than at a later stage

A suitable test should be devised for the early stage

The test should be acceptable

Intervals for repeating the test should be determined

Adequate health service provision should be made for the extra clinical workload resulting from screening

The risks, both physical and psychological, should be less than the benefits

The costs should be balanced against the benefits

World Health Organisation 1968

Breve história do Rastreio Neonatal

1990 – Aplicação tecnologia MS/MS ao rastreio neonatal



1 amostra → 1 análise → 1 doença rastreada



1 amostra → 1 análise → > 40 doenças rastreadas

- Perfil AA + AC (1 amostra) → rastreio simultâneo de > 40 DHM (aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, doenças β -oxidação mitocondrial dos AG)

- Rastreio DHM consideradas individualmente raras



Rastreio Neonatal em Portugal

1979 – Início do rastreio sistemático da PKU (Dr. Jacinto de Magalhães, IGM, Porto)

1981 - Início do rastreio do HC

1981 a 2004 – Estudos Piloto:

Hiperplasia Congénita das Suprarenais (CAH, 1986-1987)

Def. Biotinidase (1990-1992)

Fibrose Quística (1992-1995)

2004 – Rastreio de DHM por MS/MS (14 DHM)

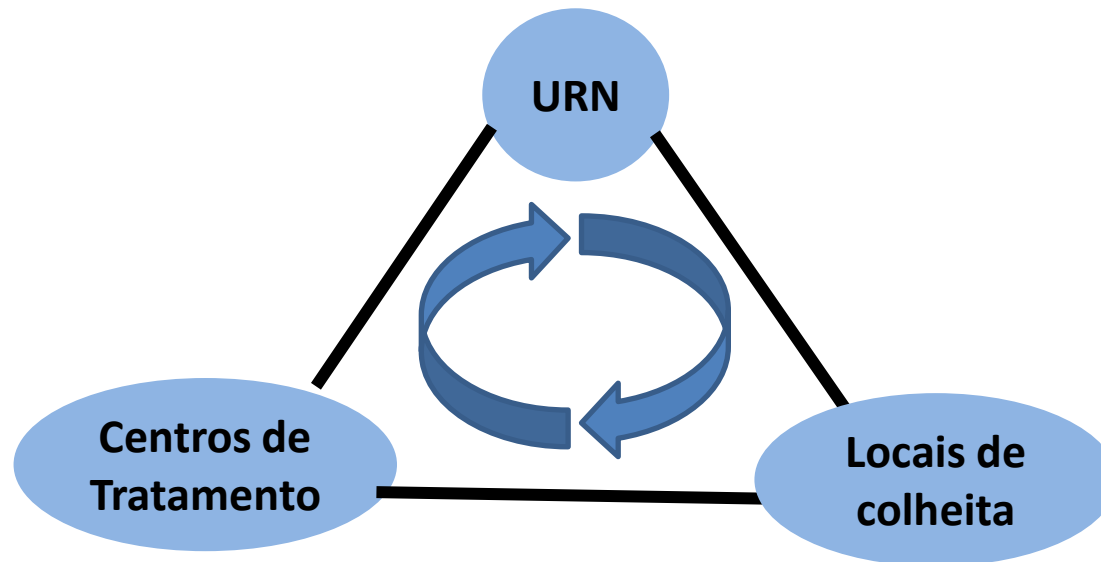


2013 – 24 DHM (MS/MS) + HC + FO

Organização do Rastreio Neonatal em Portugal

2005 – Definição dos Centros de Tratamento em DR (Despacho 25 822/2005)

2010 - Despacho n.º 752/2010 do MS define PNDP como programa integrado, sediado no INSA, I.P., e incluindo uma componente clínica (CT especializados) e uma componente laboratorial (URN).



Unidade de Rastreio Neonatal

Secretariado

- Receção das fichas
- Ordenadas por distritos
- Divididas em grupos de 50 fichas
- Atribuição de nº sequencial

Para os Pais
NOTA: CONSERVE ESTE TALÃO
Para saber o resultado do teste do seu filho, consulte na Internet
www.diagnosticoprecoce.org e digite este número.

520050142575201

ENVIAR PARA: INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO DE MAGALHÃES
PRAÇA PEDRO NUNES, 88 - 4099-028 PORTO TEL. 226 070 300 / 226 070 328

Filho de _____
Endereço _____
C. Postal _____
Localidade _____

Nascimento: _____
Colheita: _____
Alimentação - Peito Outra
Sexo: M F
Local da Colheita _____

Prematuro S N
Peso _____ gr
Medicação S N
Ictericia S N
Gêmeos 1º 2º 3º
Distrito _____

A. R. S. / Seg. Soc. ADSE SAMS
Outros _____
N.º Beneficiário _____

Os dados recolhidos são tratados informaticamente no âmbito da gestão do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, sendo garantido aos seus titulares o direito de acesso, correcção e eliminação. Das informações constantes do impresso, o nome e morada dos progenitores bem como a data de nascimento da criança poderão ser comunicados para a prestação de informações sobre alimentação e cuidados de saúde infantil. Se não desejar receber tais informações, assinale com uma cruz e assine.

Assinatura _____

520050142575201

Laboratório

- Amostras são cortadas sequencialmente de cada ficha para placas de 96 poços (microcírculos de 3mm de diâmetro – 2.8µL)
- Amostras são processadas e analisadas:
- HC: Sistema automático AutoDelfia (quantificação do TSH por fluoroimunoensaio)
- DHM: Espetrometria de massa em *tandem* (perfil de aminoácidos e acilcarnitinas)

Rastreio por MS/MS

Doenças Hereditárias do Metabolismo

- Fenilcetonúria (PKU) / Hiperfenilalaninemias
- Tirosinemia Tipo I
- Tirosinemia Tipo II
- Leucinose (MSUD)
- Homocistinúria Clássica
- Hipermetioninemia (Déf. MAT)

- Citrulinemia Tipo I
- Acidúria Arginino-Succínica
- Hiperargininemia

- 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 (Déf. 3-MCC)
- Acidúria Malónica

- Def. da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCADD)
- Def. da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCADD)
- Def. da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHADD)/TFP
- Def. em Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)
- Def. em Carnitina-Palmitoil Transferase II (CPT II)/CACT
- Def. Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (Acidúria Glutárica Tipo II)
- Def. Primária em Carnitina (CUD)
- Def. da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)

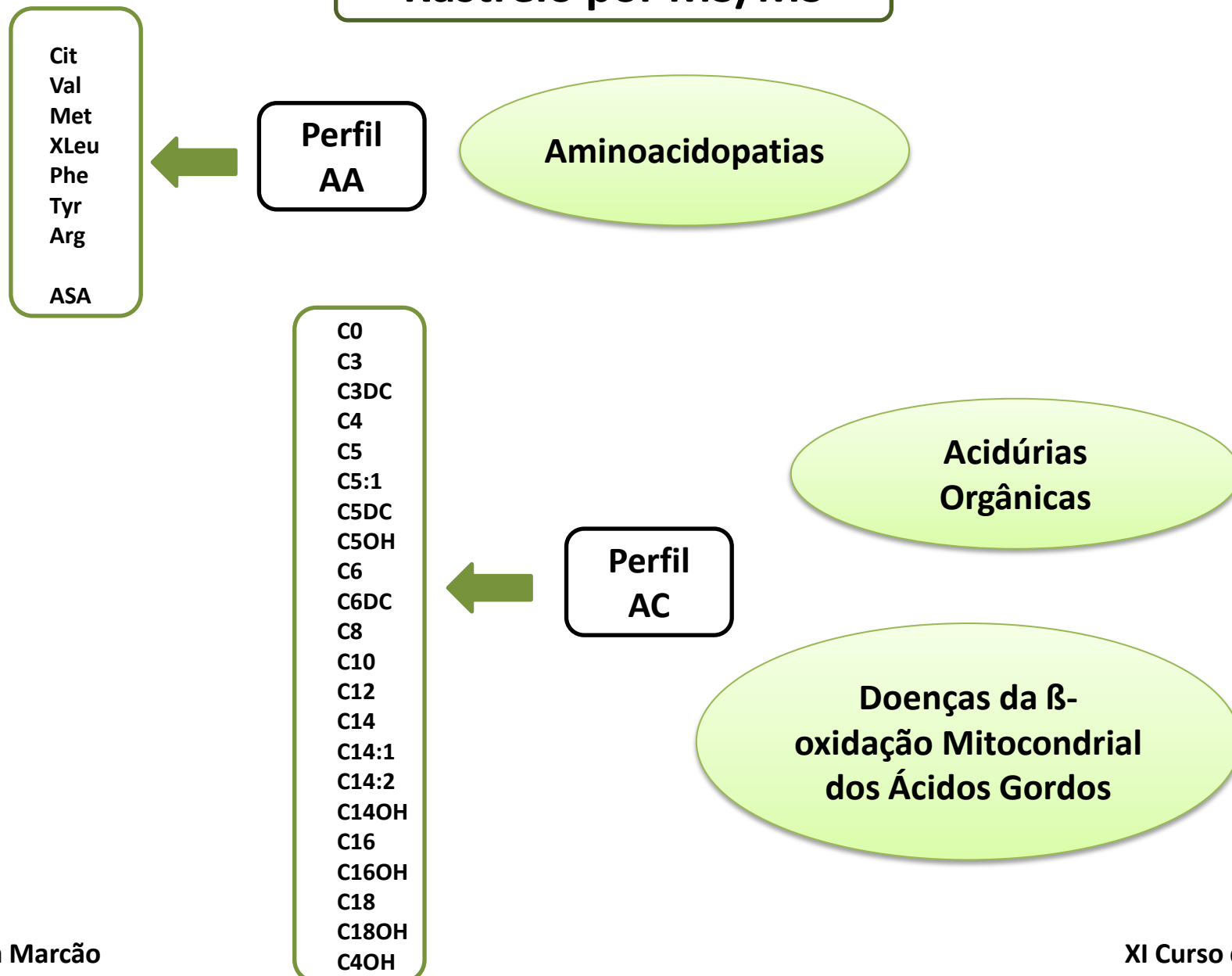
Aminoacidopatias

Doenças do ciclo da ureia

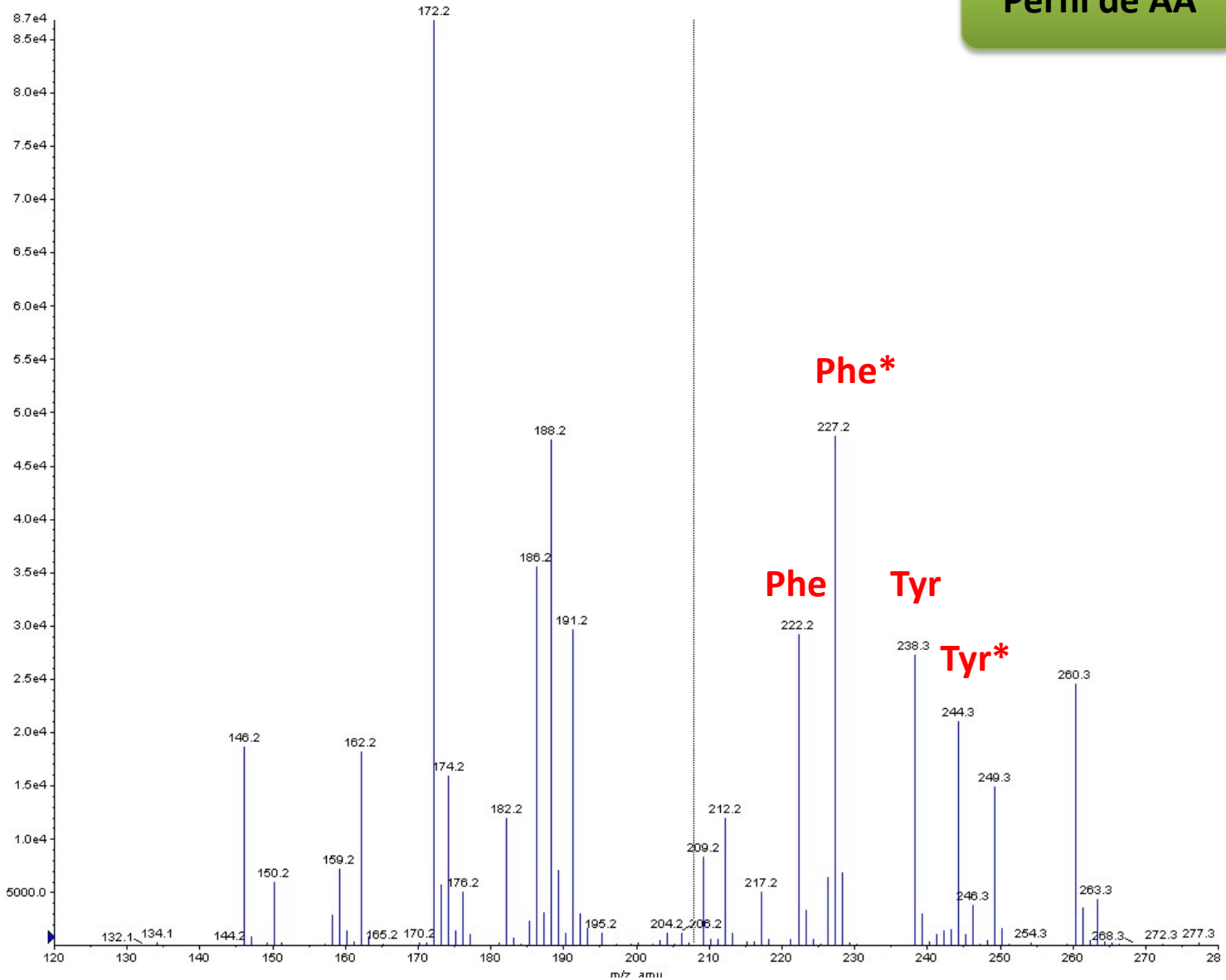
Acidúrias Orgânicas

Doenças da β -oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos

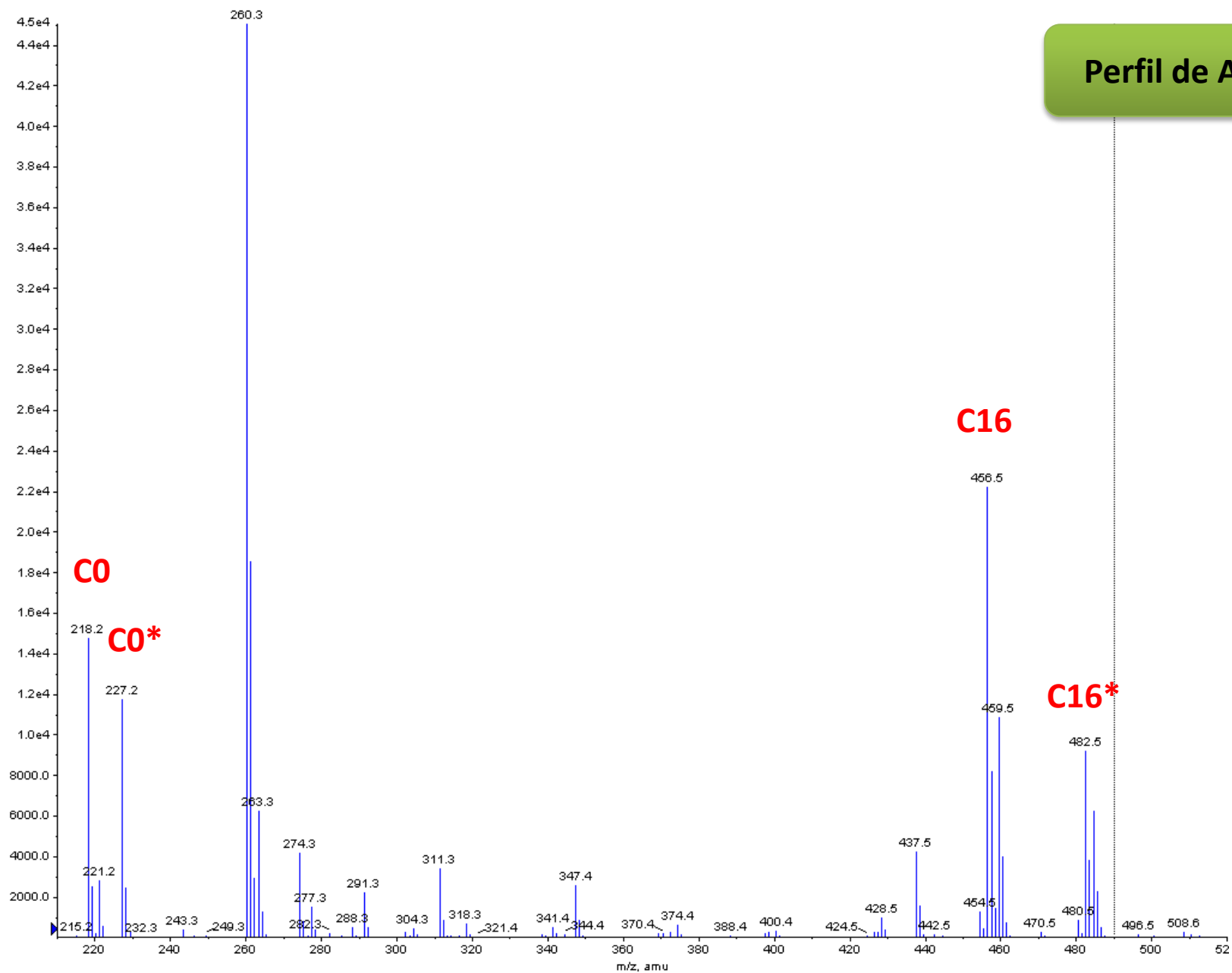
Rastreamento por MS/MS



Perfil de AA



Perfil de AC



Identification: 3317785

Date : 2013-9-17

Plate: B Date of plate: 2013-9-10 Spectrometer: 2

Maker name	Value	Limit -	Limit +
Asp	80.546	0	200
Gly	633.602	0	3400
Cit	13.319	3	50
Met	20.373	7	57
Tyr	98.951	17	210
Orn	147.512	0	570
Phe/Tyr	0.494	0.18	1.5
Val/phe	2.394	0	4
Met/XLeu	0.148	0	0.4
ORN D2	1579	400	
XLeu D3 Intensity	37582	5000	
C2	28.167	7	49.06
C3DC	0.05	0	0.35
C4DC	0.148	0	1
C5:1	0.052	0	0.15
C5-OH	0.158	0	0.57
C8DC	0.107	0	0.12
C8:1	0.281	0	0.45
C10:1	0.099	0	0.36
C12	0.153	0.02	0.51
C14	0.26	0.05	0.59
C14:1OH	0.172	0	0.35
C14-OH	0.015	0	0.15
C16:1	0.213	0	0.57
C18	1.758	0.23	2.28
C18:1-OH	0.087	0	0.15
C18-OH	0.028	0	0.07
C4/C2	0.007	0	0.04
C3/C2	0.046	0	0.3
C5/C2	0.006	0	0.07
C14:1/C12:1	0.924	0	4
C16/C14:1	41.16	0	94
C2 D3 Intensity	6620	2500	
C5 Intensity	2370	800	
C0/(C16+C18)	6.818	3	30
C3/Met	0.064	0	0.3
Ala D4 intensity	12949	600	
Glu D3 intensity	7544	1500	
Cit/Arg	0.678	0	15
Met D3 intensity	15801	3000	
C3 intensity	1229	350	
C14 intensity	1362	800	
C5DC/C16	0.026	0	0.09
Argininosuccinico	0.316	0	1.15
GAA conc	2.223	0	20
C5-OH/C5	0.818	0.471	2.257
C5-OH/C0	0.004	0.003	0.015
C6OH	1.65	0	80
C8/C2	0.002	0.001	0.008

Maker name	Value	Limit -	Limit +
Glu	359.627	0	1369
Ala	323.499	100	934
Val	117.253	57	285
XLeu	136.836	82	270
Phe	48.975	23	148
Arg	19.625	0	45
Cit/Orn	0.09	0	2
Xleu/Phe	2.794	0	5
Tyr 13C6 Intensity	15755	2500	
CIT D2	2670	500	
C0	37.816	9.13	68.45
C3	1.306	0	6.23
C4	0.213	0	0.97
C5	0.193	0	1.8
C5DC	0.099	0	0.2
C8	0.114	0	0.2
C8	0.082	0	0.3
C10	0.066	0	0.44
C10:2	0.265	0	0.35
C12:1	0.099	0	0.46
C14:1	0.092	0.01	0.46
C14:2	0.122	0	0.17
C16	3.788	0.83	7.99
C16-OH	0.058	0	0.15
C18:1	2.379	0.34	3.42
C18:2	0.485	0.03	0.8
C5/C3	0.148	0	0.97
C4/C3	0.163	0	0.6
C8/C10	1.254	0	2.5
C16-OH/C16	0.015	0	0.04
C14:1/C16	0.024	0	0.15
C0 Intensity	5020	2500	
C4 D3 Intensity	1466	500	
C16 D3 Intensity	4295	1500	
(Phe+Tyr)/XLeu	1.081	0	3
Phe C8 intensity	47748	15000	
Asp D3 intensity	12719	2000	
Val D8 intensity	17319	1900	
Arg CD4 intensity	4131	1000	
Gly NC2 intensity	54404	100	
C8 intensity	1259	550	
C5DC/C8	1.207	0	3.5
C3/C16	0.344	0	2.5
C4OH	0.256	0	0.95
C5DC MRM1	0.171	0	0.2
C5-OH/C8	1.926	0.984	7.102
(C16+C18:1)/C2	0.218	0	0.5
Gln NL 186	47.688	0	120

Diseases: empty

Diagnosis: Normal

Departamento de Genética Humana, Unidade de Rastreamento Neonatal Metabolismo e Genética (URN)

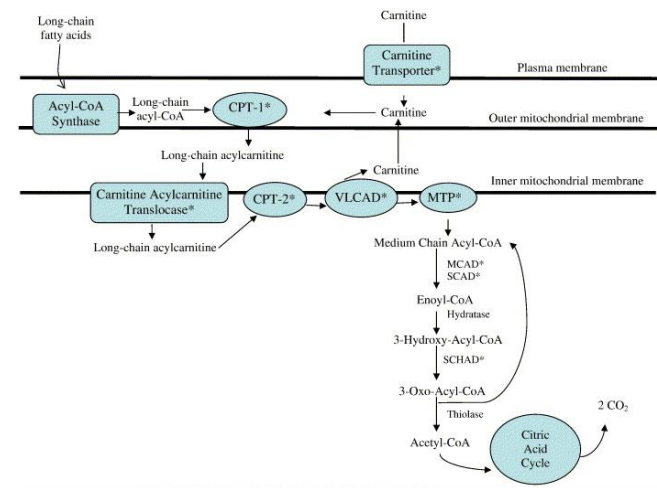
Aminoacidopatia	Marcador 1 ^{ario} (marcador 2 ^{ario})	Via Metabólica (enzima/co-fator)
PKU/ Hphe	Phe (Phe/Tyr)	Metabolismo da Phe (Fenilalanina hidroxilase - PAH / BH4)
Leucínose	X-Leu, Val (X-Leu/Phe, Val/Phe)	Met. aa cadeia ramificada (Leu, Val, Ile) (Desidrogenase dos α -cetoác. c. ramificada - BCKD)
Tirosinemia Tipo I	Tyr Succinilacetona*	Metabolismo da Tyr (Fumarilacetoacetato hidrolase – FAH)
Tirosinemia Tipo II	Tyr	Metabolismo da Tyr (Tirosina transaminase)
Tirosinemia Tipo III	Tyr	Metabolismo da Tyr (Oxidase do ác. 4-hidroxifenilpirúvico)
Homocistinúria	Met (Met/Phe)	Metabolismo da Metionina (Via da trans-sulfuração) (Cistationina β -sintetase – CBS / B6)
Def. MAT (I/III)	Met (Met/Phe)	Metabolismo da Metionina (Via da trans-sulfuração) (Metionina Adenosiltransferase – MAT I/III)
Citrulinemia Tipo I	Cit (Cit/Arg)	Ciclo da Ureia (ArgininoSuccinato Sintetase)
Argininemia	Arg (Cit/Arg)	Ciclo da Ureia (Arginase)
Acidúria Argininosuccínica	ASA (Cit, Cit/Arg)	Ciclo da Ureia (Argininosuccinato Liase)

Aminoacidopatia	Confirmação Bioquímica	Confirmação Molecular
PKU/ Hphe	Phe Ac: fenilpiruvico, fenilactico, 2OH-fenilacetico, 3OH-fenilacetico Perfil pterinas*, atividade DHPR*	PAH (12q23.2) (DHPR, PCD, PTPS, GTPCH, SR)*
Leucínose	AA: Leu, Ile, Val, Alolle AO: α -cetoácidos cadeia ramificada (Leu, Ile, Val)	BCKDHA (19q13), BCKDHB (6q14), DBT (1p21) (DLD, PPM1K)*
Tirosinemia Tipo I	Tyr, Succinilacetona, 4OH-fenilderivados	FAH (15q25.1)
Tirosinemia Tipo II	Tyr	TAT (16q22.2)
Tirosinemia Tipo III	Tyr	HPD (12q24.31)
Homocistinúria	Met Homocisteína total	CBS (21q22.3)
Def. MAT (I/III)	Met Homocisteína total	MAT 1A (10q23.1)
Citrulinemia Tipo I	Cit, amónia, ác. orótico	ASS1 (9q34.11)
Argininemia	Arg, amónia, ác. orótico	ARG1 (6q23.2)
Acidúria Argininosuccínica	ASA, Cit, amónia, ác. orótico	ASL (7q11.21)

Acidúrias Orgânicas	Marcador 1 ^{ario} (marcador 2 ^{ario})	Via metabólica (enzima/co-fator)
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC)	C5OH (C5OH/C8; C5OH/C5; C5OH/C0)	Metabolismo da Leu (3Me-crotonil CoA carboxilase - 3MCC /biotina)
Acidúria Isovalérica	C5 (C5/C3; C5/C2)	Metabolismo da Leu (IsovalerilCoA desidrogenase - IVD)
Acidúria propiónica (PA)	C3, C3/C2 (C3/C16)	Metabolismo da Val, Ile e de substratos propiogénicos (Propionil-CoA carboxilase – PPC /biotina)
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-)	C3, C3/C2 (C3/C16)	Metabolismo da Val, Ile e de substratos propiogénicos (Me-malonilCoA mutase – MUT /adenosilcobalamina)
Acidúria glutárica tipo I	C5DC (C5DC/C8; C5DC/C16)	Metabolismo da Lys, OH-Lys, Trp (Glutaril-CoA desidrogenase)
Acidúria metilmalónica tipo Cbl C/D (Cbl C/D)	C3, C3/C2 (C3/C16; C3/Met)	Metabolismo da adenosilcobalamina e metilcobalamina (cobalamina C/D)
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3- HMG)	C5OH + C6DC	Cetogénese e metabolismo da Leu (3OH-3Me-glutarilCoA liase – HL)
Acidúria malónica (MA)	C3DC	Biossíntese dos ács gordos (Malonil-CoA descarboxilase – MCD)

Acidúrias Orgânicas	Confirmação Bioquímica (AOs)	Confirmação Molecular
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC)	Ac 3OH-isovalérico 3CH3-crotonilglicina	MCCA e MCCB
Acidúria Isovalérica (IVA)	Isovalerilglicina Ac 3OH-isovalérico	IVD
Acidúria Propiônica (PA)	Ac metilcitríco Propionilglicina Ac 3OH-propionico Tigililglicina	PCCA e PCCB
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-) Acidúria metilmalónica tipo Cbl C/D (Cbl C/D)	Ac metilmalónico Ac 3-OH-propionico Ac 2CH3-3-OH-butirico Ac 3OH-valérico Ac metilcitríco (Cbl C/D: Homocisteína total no plasma)	MUT MMACHC e MMADHC
Acidúria Glutárica tipo I (GA 1)	Ac glutárico Ac 3OH-glutárico Ac 3CH3-glutacónico	GCDH
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)	Ac 3CH3-glutárico Ac 3OH-3-Me-glutárico Ac 3OH-isovalérico Ac 3CH3-glutacónico	HMGCL
Acidúria malónica (MA)	Ác malónico Ac metilmalónico	MLYCD



Doenças da β -oxidação mit. dos AG	Marcador 1 ^{ario} (marcador 2 ^{ario})
MCADD	C8, C8/C10 (C6, C10, C10:1)
VLCADD	C14:1 (C14, C14:2, C14:1/C12:1)
LCHADD / TFP	C16OH (C14OH, C14:1OH, C18OH, C18:1OH, C16OH/C16)
CPT I	C0\uparrow (C0/(C16+C18))
CPT II / CATC	C0\downarrow (C0/(C16+C18), (C16+C18:1)/C2)
MADD (GA II)	C8, C10, C12 (C4, C5, C6, C14, C14:1, C5DC)
CUD	C0\downarrow (Acilcarnitinas\downarrow)
SCHAD	C4OH



Doenças da β -oxidação mit. dos AG	Confirmação Bioquímica	Confirmação Molecular
MCADD	<p>Acilcarnitinas</p> <p>AOs urina (não informativos para CPT I e CUD, podem ser pouco informativos para VLCADD, LCHADD e CPT II/ CACT)</p>	ACADM
VLCADD		ACADVL
LCHADD / TFP		HADHA
CPT I		CPT1
CPT II / CACT		CPT2/CACT
MADD (GA II)		ETFA, ETFB, ETFDH
CUD		OCTN2
SCHAD		HADH

Doenças da β -oxidação mit. dos AG	Confirmação Bioquímica (Aos urina)	Confirmação Molecular
MCADD	Hexanoilglicina Suberilglicina Ac mono e dicarboxílicos C6-C10 + derivados hidroxilados e insaturados	ACADM
VLCADD	Ac dicarboxílicos C6-C14 + derivados insaturados (alterações não específicas e que não se observam em todos os doentes)	ACADVL
LCHADD / TFP	Ac dicarboxílicos C6-C10 Ac hidroxidicarboxílicos C6- C16, C18:1, C18:2+ derivados insaturados (alterações não específicas e que não se observam em todos os doentes)	HADHA
CPT I	Sem alterações	CPT1
CPT II / CACT	Ac dicarboxílicos cadeia longa e derivados OH (alterações não específicas e que não se observam em todos os doentes)	CPT2/CACT
MADD (GA II)	Ac etilmalónico Glicinas: isovaleril, hexanoil, suberil, tigilil... Ac: glutárico, 2OH-glutárico, adípico, subérico	ETFA, ETFB, ETFDH
CUD	Sem alterações	OCTN2
SCHAD	3OH-glutárico	HADH

Indicadores e resultados do Rastreio Neonatal em Portugal

- Rastreio voluntário com taxa cobertura ~ 100% 
- Idade média início tratamento 10,1 dias 

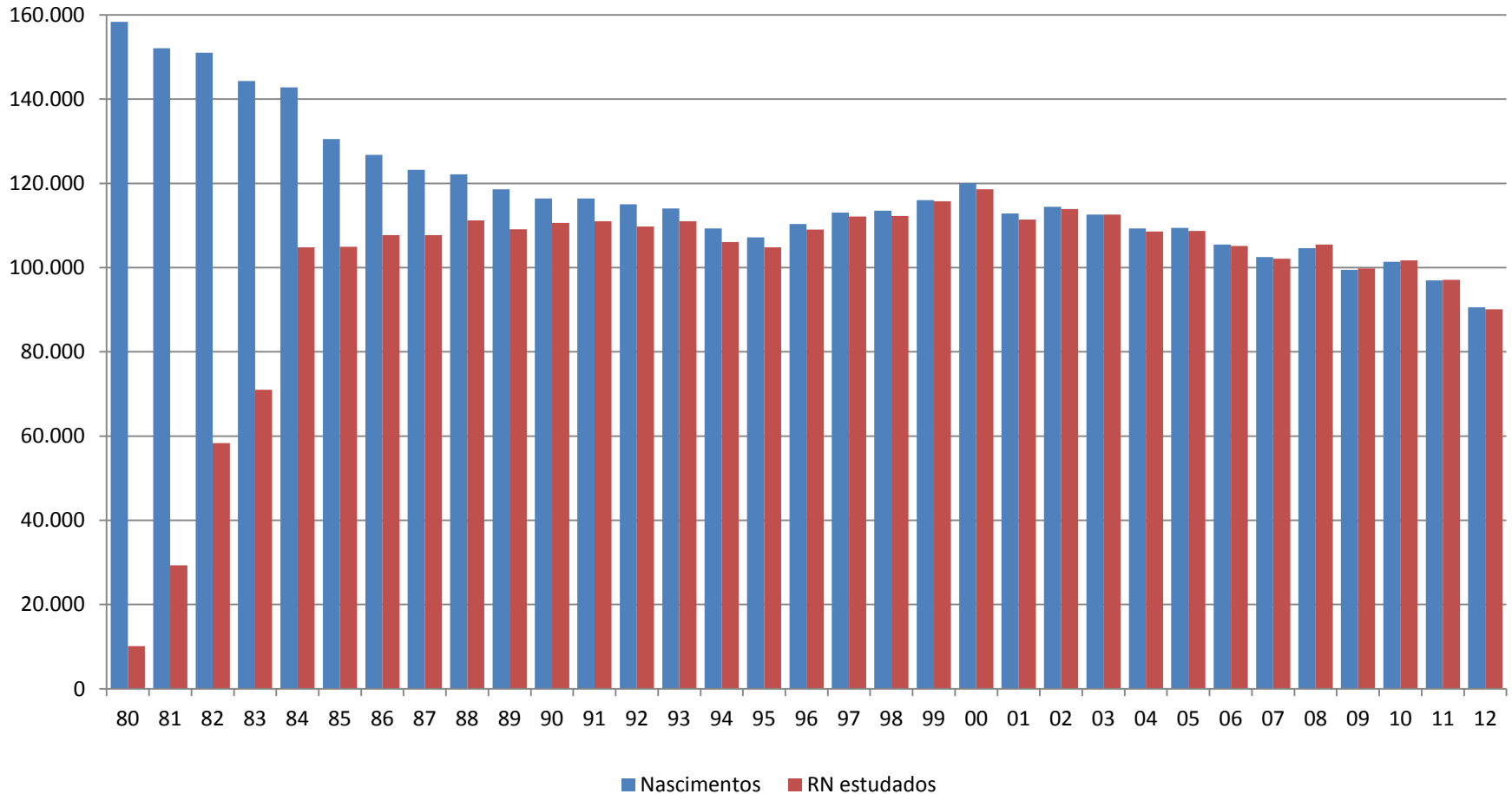
Prevalência desde o início do rastreio até 31-08- 2013

RN	Doença	Nº de casos	Prevalência
3.314.710	HC	1110	1 / 2.986
3.346.878	PKU	320	1 / 10.459
792.673	Outras DHM	242	1 / 3.276
792.673	DHM	562	1 / 2.490

Prevalência total (HC+DHM) = 1 / 1.358 RN



Evolução da natalidade / RN Estudados: 1980 - 2012





Média da idade de início de tratamento



Patologias	Positivos (n=737902)	Prevalência
Aminoacidopatias	118	1: 6 253
Fenilcetonúria	59	1: 12 507
Hiperfenilalaninemia/DHPR	20	1: 36 895
Leucinose (MSUD)	4	1: 184 476
Tirosinemia tipo I (Tyr I)	6	1: 122 984
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)	1	1: 737 902
Homocistinúria clássica (Hcy)	2	1: 368 951
Deficiência em metionina adenosiltransferase I/III (MAT I/III)	26	1: 28 381
Doenças do ciclo da ureia	16	1: 46 119
Citrulinemia tipo I (Cit I)	9	1: 81 989
Acidúria argininosuccinica (AAS)	2	1: 368 951
Argininemia (Arg)	5	1: 147 580
Acidúrias orgânicas	61	1: 12 097
3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC)	23	1: 32 083
Acidúria Isovalérica	3	1: 245 967
Deficiência em holocarboxilase sintetase (Def. HCS)	2	1: 368 951
Acidúria propiónica (PA)	3	1: 245 967
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-)	3	1: 245 967
Acidúria glutárica tipo I	11	1: 67 082
Acidúria metilmalónica tipo Cbl C/D (Cbl C/D)	9	1: 81 989
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)	6	1: 122 984
Acidúria malónica (MA)	1	1: 737 902
Défices da β-oxidação mitocondrial	121	1: 6 098
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	88	1: 8 385
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)	7	1: 105 414
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD)	3	1: 245 967
Deficiência primária em carnitina (CUD)	8	1: 97 238
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)	8	1: 97 238
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)	2	1: 368 951
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT II)	3	1: 245 967
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)	2	1: 368 951
Total	316	1: 2 335

1: 5 507

Projetos futuros da URN

- Inclusão do doseamento da **succinilacetona** no método de rotina de análise por MS/MS (aguarda aquisição novos espectrómetros de massa)
- **Implementação novos testes 2ª linha no rastreio neonatal** (aguarda aquisição novos espectrómetros de massa)
 - Doseamento da homocisteína total, ácido metilmalónico e ácido metilcátrico
 - Separação dos isómeros da isovalerilcarnitina, da butirilcarnitina e da leucina

Objetivos: melhorar performance do rastreio neonatal
(diminuição do nº de falsos positivos e falsos negativos)

- **Estudo piloto para o rastreio neonatal da FQ** (2013, inclusão PNDP em 2014)

Rastreio Neonatal da Fibrose Quística

- A **Fibrose Quística** é a doença genética hereditária letal mais frequente na população caucasiana (prevalência média ao nascimento ~1:3.000).
 - Incidência média Europa ~1: 12.500 (1:25.000 da Finlândia a 1: 1.350 na Irlanda)
Portugal ~1: 3.500 a 6.000
 - Doença grave, de transmissão autossómica recessiva (mutações no gene CFTR).
 - Caracterizada por manifestações clínicas multissistémicas, que afetam todos os órgãos com expressão da proteína CFTR.
 - Rastreio Neonatal sistemático iniciou-se em 1981 na Nova Zelândia e nos anos seguintes rapidamente se estendeu a outros países (Austrália, Europa, USA)
- 2013- rastreio neonatal FQ implementado / em fase de implementação na maioria dos países da Europa e em todos os estados dos EUA

Estudo Piloto para o Rastreio Neonatal da FQ

O que mudou desde o Estudo Piloto de 1992-1995 (doseamento IRT)?

A. Novas estratégias bioquímicas (PAP) e/ou moleculares de rastreio

- Rastreio e envio para CT antes de 1 mês de idade
- Diminuição do número de falsos positivos (~1% para 0.2 a 0.4%)

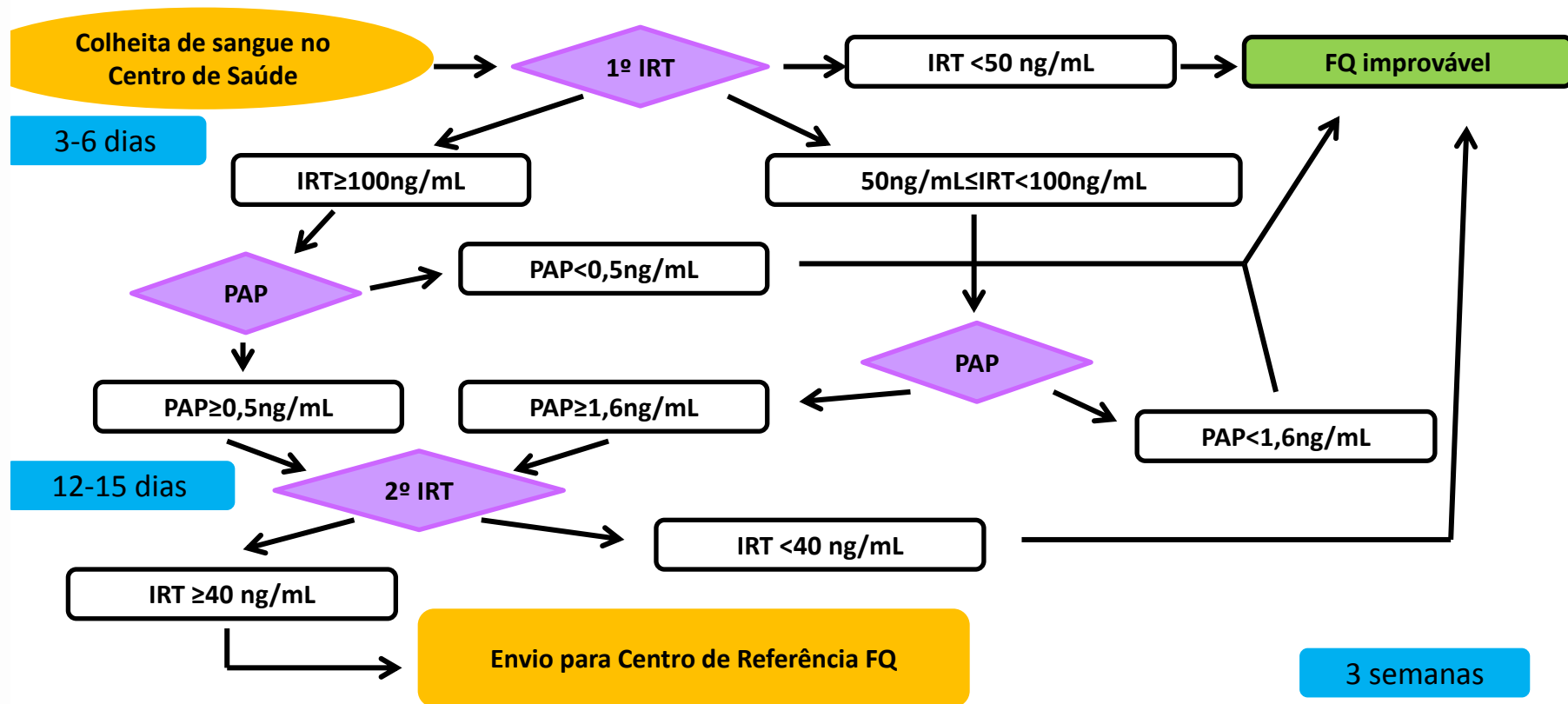
B. Novas abordagens terapêuticas permitem melhor qualidade de vida

C. Centros de tratamento de referência

- Centros bem organizados, com experiência adquirida na FQ, com colaborações com centros congéneres internacionais, com equipas multidisciplinares para acompanhamento dos doentes.

Reunidas todas as condições para avançar com 2º Estudo Piloto para o Rastreio Neonatal da FQ em Portugal (80 000 RN)

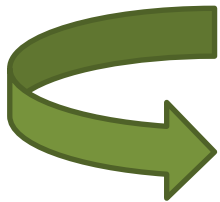
Proposta de algoritmo de Rastreamento Neonatal da FQ



Estudo Piloto para o Rastreio Neonatal da FQ

Objetivos do Estudo Piloto

- Testar e avaliar a estratégia de rastreio proposta na população portuguesa.
- Determinar a incidência real da FQ no nosso país.
- Conseguir intervenção clínica mais precoce nos doentes (benefícios demonstrados para o prognóstico da doença e para a razão custo-benefício)



Objetivo final: integração da FQ no PNDP

