

\_título:

# Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

\_subtítulo

## Relatório 2016

\_edição:

INSA, IP

\_autores:

Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce  
Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa

\_local / data:

Lisboa  
Dezembro 2017



Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge



### Catálogo na publicação

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP  
Programa Nacional de Diagnóstico Precoce : relatório 2016 / Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce ;  
Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2017. - 92 p. : il.

ISBN: 978-989-8794-45-1

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2017.

**Título:** Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2016

**Autores:** Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce  
(Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa)

**Editor:** Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)

**Coleção:** Relatórios científicos e técnicos

**Coordenação editorial:** Elvira Silvestre

**Composição gráfica:** Francisco Tellechea

Lisboa, dezembro de 2017

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





*Instituto Nacional de Saúde*  
**Doutor Ricardo Jorge, IP**

*Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa*  
t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt

\_título:

# Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

\_subtítulo

## Relatório 2016

\_edição:  
INSA, IP

\_autores: Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce  
Laura Vilarinho, Luísa Diogo, Paulo Pinho e Costa

\_local / data:  
**Lisboa**  
Dezembro 2017



## Índice

<b>1. Introdução</b> .....	7
<b>2. Desenvolvimento do Programa</b> .....	9
2.1 Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.....	10
2.2 Paineis das doenças rastreadas em 2016.....	11
2.3 Reunião anual da Comissão Técnica Nacional.....	12
2.4 Acreditação de ensaios.....	13
2.5 Novos testes.....	13
2.6 Parcerias internacionais.....	14
2.7 Atividade de divulgação científica.....	14
<b>3. Centros de Tratamento</b> .....	17
3.1 Reunião anual.....	19
3.2 Gestão do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos.....	23
<b>4. Resultados</b> .....	25
4.1 Rastreio neonatal.....	27
4.2 Hipotireoidismo Congénito.....	29
4.3 Doenças Hereditárias do Metabolismo.....	31
4.4 Apreciação global.....	34
4.5 Estudo-piloto da Fibrose Quística.....	37
<b>5. Conclusões</b> .....	41
5.1 Eficácia e evolução dos indicadores do Programa.....	43
5.2 Avaliação da satisfação.....	46
5.3 Incidência das doenças rastreadas.....	47
<b>6. Nota final</b> .....	49
<b>7. Publicações científicas</b> .....	51
<b>Anexos</b> .....	59



1

# Introdução





Em 2016, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) completou os seus 37 anos de existência como programa populacional e de saúde pública em Portugal.

Este ano foi marcado pelo financiamento do projeto “DESVENDAR - DEScobrir, VENcer as Doenças rARas”, através do Programa Operacional NORTE2020 (NORTE-46-2015-03)\* no eixo prioritário Investigação, Desenvolvimento Tecnológico e Inovação, na continuação do projeto anterior ON2-Novo NORTE financiado por fundos europeus. Este projeto permitiu adquirir vários equipamentos, incluindo um “Next Generation Sequencing (NGS)” para a Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética.

O estudo-piloto de rastreio neonatal da Fibrose Quística (FQ), que abrangeu 270.749 recém-nascidos, foi concluído. Os resultados permitiram identificar 35 casos positivos e demonstraram a necessidade de estabelecer um programa de rastreio neonatal da Fibrose Quística, a integrar no painel do PNDP.

Os Centros de Referência Nacionais para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo foram reconhecidos oficialmente pelo Ministério da Saúde pelo Despacho n.º 3653/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 50, de 11 de março.

O PNDP continua a ser um Programa muito acarinhado pelos pais dos nossos bebés e respeitado pelos profissionais de saúde.

A todos os médicos, enfermeiros e pessoal administrativo que contribuem direta ou indiretamente para o sucesso do PNDP, o nosso profundo reconhecimento.

A Comissão Executiva do PNDP

*Laura Vilarinho*

*Luísa Diogo*

*Paulo Pinho e Costa*

(\*)  NORTE2020  
PROGRAMA OPERACIONAL REGIONAL DO NORTE



# 2

## Desenvolvimento do Programa

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) é um programa universal de saúde pública iniciado em 1979 com o rastreio da Fenilcetonúria e ampliado com o do Hipotireoidismo Congénito em 1981. Nos anos 90 foram realizados estudos pilotos para a Hiperplasia Congénita da Supra-renal e para a Deficiência em Biotinidase em 100.000 recém-nascidos e para a Fibrose Quística (FQ) em 40.000 recém-nascidos. Estes rastreios não foram então incluídos no painel do PNDP por razões já referidas anteriormente.

Em 2004, o painel das doenças rastreadas do PNDP foi alargado progressivamente a outras Doenças Hereditárias do Metabolismo e a diferentes regiões do país, num estudo-piloto que durou 2 anos. Em 2008 já eram rastreadas sistematicamente a nível nacional 25 patologias.

De acordo com as orientações europeias, o estudo-piloto do rastreio neonatal da FQ foi rei-

niciado nos finais de 2013 com uma estratégia diferente da ensaiada anteriormente e foi concluído durante este ano. Os resultados demonstram a necessidade do rastreio neonatal da FQ, a integrar no painel nacional. É fundamental que Portugal possa acompanhar as recomendações internacionais, nomeadamente as da União Europeia na vigilância desta doença.

Durante este ano continuámos a disponibilizar o rastreio neonatal da Anemia das Células Falciformes para responder a solicitações de países africanos, designadamente Angola e Moçambique.

O Despacho n.º 3653/2016 relativo aos Centros de Referência Nacionais para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo foi publicado no Despacho n.º 3653/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 50, de 11 de março. ([Anexo 1](#)).

## 2.1 Programa Nacional do Diagnóstico Precoce

### Órgãos de Coordenação

Os Órgãos de Coordenação do PNDP ao longo do seu período de funcionamento têm sofrido algumas alterações. O Despacho n.º 752/2010, de 12 de janeiro ([Anexo 2](#)) estabelece a atual composição dos Órgãos de Coordenação do PNDP, passando a existir uma Comissão Executiva e uma Comissão Técnica Nacional, para além do Presidente do Programa. Este é, por inerência, o Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Na-

cional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), I.P., podendo este delegar numa personalidade de reconhecido mérito científico.

Os órgãos de coordenação do PNDP foram nomeados nos termos do Despacho n.º 4502/2012, de 29 de março ([Anexo 3](#)). Em 2014, a Comissão Técnica Nacional foi atualizada através do Despacho n.º 7352/2015, de 26 de junho ([Anexo 4](#)).

### Composição dos Órgãos do PNDP em 2016:

Presidente	Fernando de Almeida, MD
Comissão Técnica Nacional	Alberto Caldas Afonso, MD, PhD Henrique de Barros, MD, PhD João Videira Amaral, MD, PhD Maria do Céu Machado, MD, PhD Rosa Arménia Campos, MD Rui Vaz Osório, MD
Comissão Executiva	Laura Vilarinho, PhD Luísa Diogo, MD, PhD Paulo Pinho e Costa, MD, PhD

A **Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN)** é o braço laboratorial do PNDP. Funciona no Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira do INSA, no Porto e está integrada no Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge. É composta pelo Laboratório Nacional de Rastreamentos, o Laboratório de Genética Bioquímica e o Laboratório de Genética Molecular. Nesta Unidade, para além do rastreio neonatal de cerca de 350 recém-nascidos/dia efetua-se a confirmação bioquímica/enzimática e molecular das patologias rastreadas nos casos identificados. Nesta Unidade realiza-se também o diagnóstico de cerca de 500 Doenças Hereditárias do Metabolismo a nível nacional. A Unidade de Investigação e Desenvolvimento (I&D) do Departamento de Genética Humana que funciona neste Centro no Porto apoia e desenvolve projetos no âmbito das Doenças Hereditárias do Metabolismo/Doenças Raras.

## 2.2 Painel das doenças rastreadas em 2016

As doenças sistematicamente rastreadas constituem um painel de 25 patologias: o Hipotiroidismo Congénito e as 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo, para além do rastreio da FQ que se manteve ainda como estudo-piloto ([Tabela 1](#))

**Tabela 1 – Painel das doenças integradas no PNPD**

I. Aminoacidopatias/ Doenças do Ciclo da Ureia	Fenilcetonúria / Hiperfenilalaninemias Tirosinemia tipo I Tirosinemia tipo II/III Leucínose (MSUD) Homocistinúria clássica Hipermetioninemia (def. MAT1/III) Citrulinemia tipo I Acidúria Arginino-succínica Hiperargininemia
II. 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-Metilcrotonilglicínúria (def. 3-MCC) Acidúria Malónica
III. Doenças da $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia curta (SCHAD) Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) Def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHAD)/TFP Def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD) Def. carnitina-palmitoil transferase I (CPT I) Def. carnitina-palmitoil transferase II (CPT II) / CACT Def. múltipla das desidrogenases dos ácidos gordos (MADD) / Acidúria glutárica tipo II Def. primária em carnitina (CUD)
IV. Fibrose Quística	
V. Hipotiroidismo Congénito	

### 2.3 Reunião anual da Comissão Técnica Nacional

Realizou-se no dia 24 de novembro a reunião da Comissão Técnica Nacional (CTN) do PNDP, no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), em Lisboa.

1. Aprovação da agenda
2. Aprovação da Ata 1/2015 da Reunião da CTN do PNDP
3. Apreciação do Relatório do PNDP de 2015
4. Informações sobre o Rastreio Neonatal da FQ
5. Pareceres dos grupos de trabalho sobre o alargamento do PNDP
6. Proposta de Rastreio Neonatal de SCID (*Severe Combined ImmunoDeficiency*)
7. Resultados do inquérito junto dos responsáveis dos Centros de Tratamento do PNDP
8. Aprovação do Regulamento da CTN do PNDP
9. Outros Assuntos

O relatório de atividades de 2015 foi apreciado e o seu conteúdo discutido, realçando-se o interesse da inclusão de dados clínicos, nomeadamente em termos de acompanhamento e evolução dos doentes rastreados.

O rastreio da FQ, apesar de ser consensual a sua mais-valia, ainda se mantém como estudo-piloto até completar os três anos. Foi consensual não haver necessidade do consentimento informado para o rastreio da FQ, uma vez que tal não é necessário para as restantes doenças rastreadas e porque deve prevalecer o melhor interesse da criança. Os Centros de Tratamento que estão a receber os casos rastreados são: Centro Hospitalar Lisboa-Norte (Hospital Santa Ma-

ria), Centro Hospitalar Lisboa Central (Hospital Dona Estefânia), Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Hospitalar São João e Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Relativamente ao ponto 5, recebemos uma proposta do Grupo do Glóbulo Vermelho da Sociedade Portuguesa de Hematologia (SPH) para inclusão da Drepanocitose no rastreio neonatal, assim como pedidos da Dra. Anabela Morais e da Dra. Alexandra Dias do Centro Hospitalar Lisboa Norte (Hospital Santa Maria) a reforçar o interesse de se fazer o rastreio neonatal das hemoglobinopatias. O Hospital de Amadora Sintra tem feito o rastreio das hemoglobinopatias em crianças africanas. Entre 1 janeiro de 2013 e 31 outubro de 2016, identificaram 13 doentes com anemia de células falciformes ([Anexo 5](#)).

A *International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies* (IPOPI) enviou uma proposta para inclusão da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) no PNDP, subscrita também pelos pediatras: Dr. João Farela Neves, do Centro Hospitalar de Lisboa Central, Dra. Isabel Esteves, do Centro Hospitalar de Lisboa Norte e Dra. Laura Marques, do Centro Hospitalar do Porto, em representação do Grupo Português de Imunodeficiências Primárias (GPIP) da Sociedade Portuguesa de Imunologia (SPI) ([Anexo 6](#)).

Foi avaliada a possibilidade de integração destas patologias no rastreio neonatal, tendo sido abordado o elevado custo do teste de rastreio, assim como o facto de ser uma doença com uma incidência muito baixa (2 a 3 casos/ano). Foi ainda discutido que, mesmo que o doente seja diagnosticado no rastreio, dificilmente teria acesso

imediatamente ao transplante de medula óssea, porque a lista de espera é longa. Tendo em consideração os prós e contras analisados, foi considerado que a inclusão da SCID no rastreio, não seria uma prioridade, neste momento.

No ponto 7 foi abordado e discutido a possibilidade de retirar duas doenças do rastreio – MATI/III (défice de Metionina Aminotransferase) e a 3-Metilcrotonilglicinúria. O curso destas doenças é na maioria dos casos benigno, e o impacto familiar do diagnóstico, grande. O assunto seria discutido na próxima reunião com os responsáveis dos Centros de Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

## 2.4 Acreditação de ensaios

O Instituto Português da Acreditação (IPAC) é a entidade portuguesa que reconhece formalmente a competência técnica na realização dos testes genéticos, acreditação que é reconhecida internacionalmente. A URN foi auditada este ano segundo a norma NP EN ISO 15189, a norma de acreditação para laboratórios clínicos. A primeira auditoria foi externa e efetuada pelo IPAC e realizou-se no dia 19 de maio e a segunda foi interna e realizou-se no dia 27 de outubro.

Esta acreditação é o reconhecimento da competência técnica do Instituto para realizar os testes genéticos agora acreditados - Anexo Técnico de Acreditação nº E0015\_2 ([Anexo 7](#)).

## 2.5 Novos testes

Este ano deu-se continuidade à implementação dos marcadores de segundo nível (*second tier*

*test*) aplicados ao rastreio neonatal de doenças metabólicas, definidas no âmbito do projeto “Atualização tecnológica do Programa Nacional do Diagnóstico Precoce”, financiado pelo ON.2 – Novo Norte (QREN). Procedeu-se à implementação da técnica de HPLC-MS/MS para resolução dos isómeros de C5-carnitina, que permite a separação da isovaleril/2-metilbutirilcarnitina de um interferente isobárico, que é indistinguível na abordagem habitual de rastreio das Doenças Hereditárias do Metabolismo. Este composto interferente é a pivaloilcarnitina, um derivado do ácido pivalico, um excipiente utilizado em alguns fármacos, incluindo um creme utilizado pelas mães para proteção dos mamilos, e está na origem de um número importante de falsos positivos no rastreio da acidúria isovalérica. A metodologia agora disponível para separação destes compostos isobáricos permite eliminar os falsos positivos decorrentes desta interferência, minimizando os custos e efeitos nefastos dos falsos positivos no rastreio neonatal.

Foi também implementado o doseamento da homocisteína total em amostra de sangue seco, que será um marcador de segundo nível para o rastreio da Homocistinúria e do défice em MATI/III.

Em 2014 foi aprovado em Portugal um novo medicamento para a Fenilcetonúria que provou valor terapêutico acrescentado à dieta restritiva em fenilalanina, a sapropterina “Kuvan” já comercializado na Europa conforme Despacho nº 1261/2014, de 14 de janeiro ([Anexo 8](#)). Durante este ano, demos continuidade as provas de sobrecarga com a sapropterina (Provas de Kuvan)

para determinar se os doentes com Fenilcetonúria eram “respondedores” segundo o protocolo aprovado.

## 2.6 Parcerias internacionais

Em 2016, a Unidade de Rastreio Neonatal manteve as colaborações internacionais no âmbito da Investigação e Desenvolvimento (I&D) e nos Programas de Controlo de Qualidade a seguir referidas (Tabela 2).

## 2.7 Atividade de divulgação científica

No âmbito do PNDP foram efetuadas palestras de esclarecimento sobre o rastreio neonatal destinadas a enfermeiros, professores e alunos do ensino secundário. Foram ainda realizadas visi-

tas de estudo de alunos do ensino secundário e de alunos do programa “Ciência Viva” à Unidade de Rastreio Neonatal.

Na sequência da divulgação do PNDP tiveram lugar as ações de formação “Um Dia com o Diagnóstico Precoce” nos dias 13 de abril (13ª edição) e 12 de outubro (14ª edição). Estas ações de formação realizam-se com regularidade e dirigem-se prioritariamente a profissionais de saúde envolvidos no PNDP. Têm por objetivo reforçar o conhecimento técnico-científico que suporta o rastreio, sendo abordadas especificamente questões de interesse prático para os prestadores de cuidados de saúde, sem descurar a dimensão ética, jurídica e social que lhe são inerentes. Na mesa redonda integrada nesta ação

Tabela 2 – Colaborações internacionais no âmbito da I&D e nos Programas de Controlo de Qualidade, 2016.

Tipo de rede	Designação	Entidade promotora/organizadora	Ano de início
The Region 4 Stork (R4S) Collaborative Project Laboratory Quality Improvement of Newborn Screening	International project MS/MS data NBS	Mayo Clinic, Minnesota, USA, - Region4 Genetics collaborative project www.region4genetics.org	2007
 PROGRAMA OPERACIONAL REGIONAL DO NORTE	“DESSENDAR - DEScobrir, VENcer as Doenças rARas”.	Programa Operacional NORTE2020 (NORTE-46-2015-03)	2016
Referência	Comisión de Diagnóstico Perinatal	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular	2010
Referência	Italian Quality Control Program for Neonatal Screening for Hyperphenylalaninemias	Italian Society for the Study of inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening	2009
Referência	Newborn Screening Quality Assurance Program – Proficiency testing	Center for Disease Control and Prevention - CDC	2003
Referência	Newborn Screening Quality Assurance Program – Control Quality	Center for Disease Control and Prevention - CDC	2003
Referência	NEQAS - National External Quality Assessment Scheme	UK NEQAS. The United Kingdom National External Quality Assessment Scheme	1990



foram abordados temas como a colheita de sangue, a conservação e envio das fichas “Guthrie cards”, a organização do PNDP, as patologias atualmente rastreadas, critérios de seleção entre outros assuntos.

O sucesso desta ação de formação, que já vai na sua 14ª edição, fica patente no elevado número de inscritos, que superou as três dezenas, vindos de vários pontos do País. O PNDP continuará a organizar esta ação de formação de forma a maximizar a colaboração com os diferentes serviços intervenientes no Programa, contribuindo assim para aumentar a eficiência do mesmo (Anexo 9).

A divulgação do Programa, *vulgo* “teste do pezinho” dirigida aos pais dos recém-nascidos foi efetuada nos locais de saúde onde funciona a consulta de vigilância da gravidez e/ou se processam as respetivas colheitas aos recém-nascidos (Centros de Saúde, Unidades de Saúde Familiares, Hospitais públicos e privados) através da distribuição de panfletos informativos do PNDP (Anexo 10) e da FQ (Anexo 11). Com o intuito de informar os pais sobre a possibilidade de consultar o resultado no *site* do Programa ([www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt)) foram ainda distribuídos cartazes (Anexo 12) que os incentivam a verificar a receção da ficha de rastreio no Laboratório e o resultado do teste.

### Associação de Doentes

A Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico (APOFEN) é uma Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS), de utilidade pú-

blica, e, como tal, uma organização sem fins lucrativos, em que a missão é estritamente social. O Programa tem dado a sua contribuição técnico-científica sempre que solicitado.



Presidente da Direção – Arq. Rui Barros Silva

A APOFEN congrega doentes com doenças hereditárias do metabolismo das proteínas (sendo a grande maioria identificados através do rastreio neonatal), familiares e amigos.

A APOFEN tem por objetivos contribuir para uma melhoria da qualidade de vida dos portadores de Fenilcetonúria ou outras doenças do metabolismo das proteínas; conseguir uma dieta eficaz, económica e acessível; apoiar as crianças e os jovens com patologia; estimular o convívio quer entre os doentes quer entre os familiares; promover e divulgar os novos conhecimentos científicos e experiências nessas áreas e apoiar todo o tipo de situações que venham a surgir relacionados com as doenças.

Para a realização dos seus objetivos desenvolve as seguintes ações:

- Promove a divulgação a nível nacional, de todas as informações respeitantes às doenças hereditárias do metabolismo das proteínas (DHMP) e aos métodos modernos de tratamento das doenças;

- Estabelece intercâmbio com Organizações Internacionais Congéneres;
- Presta serviços aos doentes DHMP e aos familiares diretamente relacionados, promovendo a defesa e o exercício dos respetivos direitos, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida;
- Promove a integração social das crianças e jovens DHMP com vista ao sucesso escolar e profissional adequando medidas de suporte compatíveis com a patologia”.

A APOFEN publica um boletim informativo “*Tribólicas*”, que é emitido bimestralmente onde divulga as suas atividades sociais e científicas e está disponível em [www.apofen.pt](http://www.apofen.pt) (Anexo 13). Anualmente promove um Encontro Nacional, que este ano se realizou nos dias 21, 22 e 23 de outubro, na Foz do Arelho, em Óbidos e cujo tema abordado foi “A Família”.

3

# Centros de Tratamiento



Os Centros de Referência na área de Doenças Hereditárias do Metabolismo foram definidos este ano e objeto do Despacho n.º 3653/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 50, de 11 de março, de que fazem parte os seguintes Centros Hospitalares:

- Centro Hospitalar São João, E.P.E.
- Centro Hospitalar e Universitário do Porto, E. P. E.
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
- Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E. P. E.
- Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E.

### 3.1 Reunião anual

A reunião anual da Comissão Executiva do PNDP com os Centros de Tratamento realizou-se no Hospital Pediátrico em Coimbra, no dia 21 de fevereiro de 2017, após convocatória do Presidente do Conselho Diretivo do Instituto Ricardo Jorge, e por inerência do cargo, Presidente do PNDP.

Nesta reunião de trabalho foi abordado o número de recém-nascidos estudados durante o ano (87.577) e o número de casos diagnosticados (84). Comparativamente ao ano anterior, foram rastreados mais cerca de 2.519 recém-nascidos e no total diagnosticados mais 29 casos (55 *versus* 84).

Foram discutidos ainda vários assuntos relacionados com as patologias rastreadas:

### I-Doenças Hereditárias do Metabolismo

Na parte da manhã realizou-se a reunião relativa ao rastreio Metabólico do PNDP. Estiveram presentes os seguintes especialistas em Doenças Metabólicas dos Centros de Tratamento:

- Dra. Anabela Bandeira/Dr. Manuela Almeida – Centro Hospitalar e Universitário do Porto
- Dra. Esmeralda Rodrigues/Dra. Teresa Campos – Centro Hospitalar de São João
- Doutora Luísa Diogo – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (Hospital Pediátrico de Coimbra)
- Dra. Ana Gaspar – Centro Hospitalar Lisboa Norte (Hospital Santa Maria)
- Dra. Helena Santos – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
- Dra. Sílvia Sequeira e Dra. Ana Cristina Ferreira – Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital Dona Estefânia
- Dra. Isabel Monteiro – Centro Hospitalar de Ponta Delgada
- Dra. Luísa Rodrigues – Centro Hospitalar de Ponta Delgada

Atendendo à complexidade e diversidade das Doenças Hereditárias do Metabolismo foram analisados os resultados dos estudos bioquímicos e moleculares efetuados no âmbito da confirmação diagnóstica dos 39 doentes rastreados. Os Centros de Tratamento apresentaram os aspetos clínicos dos respetivos doentes. Foram revistos os casos maternos identificados através do rastreio do recém-nascido.

Foi discutida a pertinência da exclusão do défice de MATI/III e da Metilcrotonilglicinúria do painel de doenças rastreadas. Concluiu-se pela manutenção do rastreio da 3-metilcrotonilglicinúria nos mesmos moldes pois há casos sintomáticos descritos. Quanto ao rastreio do défice de MATI/III, ficou acertado que se deve manter no painel das doenças rastreadas, mas o caso só será referenciado ao Centro de Tratamento se os níveis de metionina forem 300  $\mu\text{M}$  ou superiores na amostra de repetição e/ou se a homocisteína total estiver elevada (até agora a homocisteína total não era quantificada como segundo marcador, e o caso era referenciado se a metionina na amostra de repetição fosse superior a 50  $\mu\text{M}$ ).

### Evolução clínica dos casos rastreados

Na reunião da Comissão Técnica Nacional de 2015 foi reforçada a necessidade de se divulgar em próximo relatório de atividades a evolução clínica dos casos rastreados no PNDP, designadamente no que se refere às patologias constantes do alargamento do mesmo a partir de 2004. Nesse sentido, foi enviado aos Centros de Tratamento em março de 2016 um inquérito de base Excel<sup>®</sup> com vista a proceder à recolha dos dados dos casos de Doença Hereditária do Metabolismo rastreados entre 2004 e 2014, com os seguintes campos principais, para muitos dos quais havia lista de resposta possíveis, de modo a uniformizar essas mesmas: Centro de Tratamento (CT), diagnóstico, data de nascimento, idade gestacional, idades do 1<sup>o</sup> e 2<sup>o</sup> testes, do primeiro contacto a partir do CT, idade do bebé na altura da colheita para confirmação, clínica, idade de apresentação, tratamento específico,

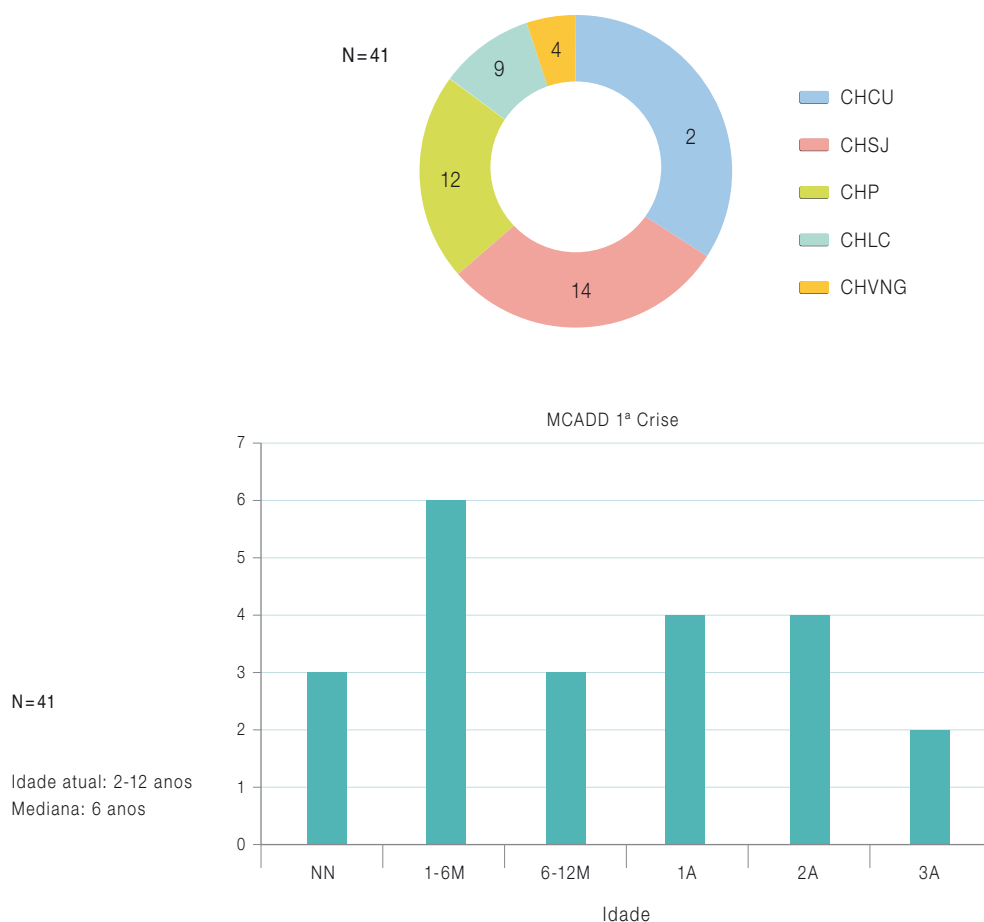
clínica crónica - especificar, clínica aguda - crises - nº de crises-especificar, idade início do tratamento, dieta, fármacos e suplementos.

Apesar de se aguardar a resposta do Centro de Tratamento que segue o maior número de doentes, foi feita a análise das respostas referentes à patologia mais frequente, défice da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) e àquelas cuja inclusão no rastreio é mais controversa, défice de MATI/III e Metil-crotonil-glicinúria. Dos 41 doentes com MCAD avaliados, um tinha falecido aos 10 meses. Os restantes (40) tinham entre 2 e 12 anos de idade (mediana: 6 anos). Vinte e três tinham tido uma crise metabólica (hipoglicémia), entre o período neonatal e os 3 anos. Três quartos fazia tratamento com carnitina e dieta normal ou com ligeira restrição de lípidos (Figura 1).

Esta figura ainda refere que em 23 doentes (56%) já foi registada uma crise e em 12 (52%) está ocorrido durante o 1<sup>o</sup> ano de vida.

Foram analisados 16 casos com défice de MATI/III, 13 dos quais seguidos no Centro Hospitalar do Porto, com idades entre os 2 e os 12 anos e estavam assintomáticos e sem necessidade de tratamento.

Dos 15 casos com o diagnóstico de Metil-crotonil-glicinúria, um tinha apresentado clínica de intoxicação aos 1,5 meses de idade e necessitando de tratamento específico, tendo emigrado com a família para o Reino Unido aos 18 meses. Dos restantes, assintomáticos, três estavam medicados com carnitina e um também com dieta de restrição proteica e mistura de aminoácidos.



**Figura 1** – Défice da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD), evolução de 41 doentes rastreados entre 2004 e 2014.

Estes resultados foram apresentados e discutidos em reunião da Comissão Técnica Nacional do PNDP em 24 de novembro deste ano em Lisboa e na reunião com os Centros de Tratamento em fevereiro de 2017, em Coimbra.

Naquelas reuniões foi proposto um inquérito a fazer aos pais, cuja implementação aguarda revisão, oportunidade e financiamento.

## II- Hipotiroidismo Congénito

Na reunião da parte da tarde foram apreciados e discutidos os 45 casos rastreados de Hipotiroi-

dismo Congénito, assim como as formas transitórias identificadas. Para além dos elementos da Comissão Executiva, estiveram presentes nesta reunião os seguintes especialistas de Endocrinologia Pediátrica dos seguintes Centros de Tratamento:

- Prof. Manuel Fontoura e Dra. Rita Santos Silva  
– Centro Hospitalar São João
- Dra. Rosa Arménia Campos – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
- Dra. Alice Mirante – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

- Dra. Lurdes Sampaio – Centro Hospitalar Lisboa Norte
- Dra. Isabel Monteiro – Centro Hospitalar de Ponta Delgada (Serviço de Neonatologia)
- Dra. Luísa Rodrigues – Centro Hospitalar de Ponta Delgada

A responsável da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), Dra. Lurdes Sampaio, disponibilizou um texto sobre o funcionamento deste Centro de Tratamento (A), assim como uma revisão sobre a segunda década de seguimento do Hipotiroidismo Congénito (B), que foi apresentado no Congresso Internacional “*Excellence in Pediatrics*” que decorreu em Londres de 8 a 10 de dezembro, para integrar neste relatório.

#### **A) CHLN – Funcionamento do Centro de Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo**

«A Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria – CHLN é Centro de Tratamento do Hipotiroidismo Congénito diagnosticado no âmbito do PNDP desde 1983. A equipa clínica é constituída atualmente por três pediatras com diferenciação em Endocrinologia Pediátrica e são-nos referenciados os casos diagnosticados a nível de toda a região Sul do país. Possuímos um protocolo de seguimento próprio, que tem vindo a ser atualizado de acordo com orientações internacionais e com o conhecimento científico recente. Logo após a referência efetuada pela Unidade de Rastreio Neonatal de um caso suspeito ou compatível, fazemos o contacto com a família para

se poder iniciar a terapêutica de substituição, tão precocemente quanto possível – neste momento, a média de início de tratamento situa-se pelos 10-12 dias de vida. A primeira consulta é geralmente agendada para os dias seguintes e o protocolo de seguimento implica consultas regulares em que é feita a vigilância clínica e laboratorial, sendo as alterações necessárias à terapêutica comunicadas posteriormente por telefone, para maior comodidade das famílias. Existe um protocolo de colaboração com a Consulta de Desenvolvimento do nosso Departamento, sendo feitas avaliações nas idades chave ou sempre que necessário. Este seguimento mantém-se ao longo de toda a idade pediátrica – neste momento até aos 18 anos - sendo feita a referência para seguimento na vida adulta conforme os casos. O diagnóstico etiológico final é geralmente efetuado através de cintigrafia tiroideia feita no nosso Serviço de Medicina Nuclear, sendo o maior número de casos correspondente a disgenésia tiroideia (tiroideia ectópica, sobretudo sub-lingual). A mudança dos valores limite para o rastreio e a melhoria dos cuidados neonatais com o aumento do número de prematuros viáveis tem trazido novos desafios e aumento dos casos referenciados. Temos procurado analisar toda esta experiência acumulada ao longo de mais de três décadas e de centenas de pacientes, de forma a melhorar os nossos cuidados e também transmiti-la na nossa atividade formativa diária de dezenas de internos e alunos.»



## B) CHLN – Revisão sobre a segunda década de seguimento do Hipotireoidismo Congénito enquanto Centro de Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo

Portuguese Neonatal Congenital Hypothyroidism Screening Program: the Second Decade

Catarina Salgado<sup>1</sup>, Sara Vaz<sup>2</sup>, Patrícia Romão<sup>1</sup>, Brígida Robalo<sup>1</sup>, Carla Pereira<sup>1</sup>, Lurdes Sampaio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Department, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal; <sup>2</sup> Pediatric Department, Divino Espírito Santo Hospital, Azores, Portugal.

**Introduction:** Congenital hypothyroidism (CH) is the most frequent congenital endocrine disorder (estimated incidence 1: 3000/4000 live births) and its early detection and prompt treatment are essential for the avoidance of serious consequences, especially cognitive disorders. Neonatal screening in Portugal has been implemented in 1981 and since 1983 our Pediatric Department is the treatment center of CH at the southern part of the country.

**Purpose:** The aim of this study is to characterize patients diagnosed with CH in the second decade of neonatal screening (1993-2002) and to evaluate clinical manifestations and prognosis according to early initiation of therapy, hormonal control and type of defect identified by scintigraphy.

**Materials and Methods:** Retrospective study of data from clinical records of patients diagnosed with CH between 1993 and 2002 followed in pediatric endocrinology pediatric ambulatory. The collected data included: risk factors for thyroid disease, early and late clinical manifestations, type of defect identified by scintigraphy, initial therapy and response. It was defined good therapeutic control if TSH < 6.3 mIU/L and total T4 > 10 mcg/dl.

**Results:** 124 children are studied, two-thirds were females, 27.4% had family history of thyroid disease, 98 have permanent CH and the most frequent type of defect identified in scintigraphy was ectopy (n = 36). Early symptoms of hypothyroidism were present in 82.3% of cases (macroglossia as the most frequent), which may be related to the fact that the beginning of treatment might still be limited by the capacity of diagnostic methods at that time. More than a half of the children had late manifestations and school failure was the most frequent (33%). The beginning of therapy before 30 days of life was associated with better hormonal control up to 3 years ( $p = 0.022$ ) and less late manifestations ( $p = 0.024$ ). A higher TSH value in the first month of therapy was associated with Page 36 of 118 Pediatrics, Cogent Medicine (2016), 3: 1265203 <http://dx.doi.org/10.1080/2331205X.2016.1265203> psychomotor developmental disorders ( $p = 0.047$ ). Agenesis of the thyroid gland was associated with a higher TSH value ( $p < 0.01$ ) and a more difficult therapeutic control up to 3 years ( $p = 0.03$ ).

**Conclusion:** Early beginning of therapy was associated with a better hormonal control and less late manifestations. School failure is the most important late manifestation, which reinforces the need of a multidisciplinary follow-up with regular psychomotor development evaluations.

## 3.2 Gestão do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos

A consulta de Nutrição do Centro Hospitalar e Universitário do Porto continua a ser responsável pela gestão, a nível nacional, do setor de distribuição de produtos dietéticos hipoproteicos, participados pelo Ministério da Saúde, para todas as Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) que deles necessitem, conforme o Despacho n° 14319/2015, de 29 de junho.

