



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA GOMES MATOS

***Doenças Hereditárias do Metabolismo: 15 anos desde
o alargamento do rastreio neonatal num Centro de
Referência em Portugal***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob orientação de:

Dr^a. ANA ISABEL BORGES FERRAZ

PROF. DOUTORA LUÍSA MARIA ABREU FREIRE DIOGO MATOS

ABRIL 2022

Artigo Científico Original

TÍTULO: Doenças Hereditárias do Metabolismo: 15 anos desde o alargamento do rastreio neonatal num Centro de Referência em Portugal

FILIAÇÃO: Rita Matos¹, Ana Ferraz², Luísa Diogo³

1- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2- Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente hospitalar, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

3- Professora Convidada de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar Graduado Sénior, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Morada Institucional: Polo III – Polo das Ciências da Saúde. Azinhaga de Santa Comba, Celas - 3000-548 Coimbra

E-mail do Autor Correspondente: rita.gomes.matos@gmail.com

ÍNDICE

<i>ABREVIATURAS</i>	4
<i>RESUMO</i>	5
<i>ABSTRACT</i>	7
<i>INTRODUÇÃO</i>	8
<i>MATERIAL E MÉTODOS</i>	11
<i>RESULTADOS</i>	12
<i>DISCUSSÃO</i>	20
<i>CONCLUSÃO</i>	26
<i>AGRADECIMENTOS</i>	27
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	28

ABREVIATURAS

AG: Ácidos gordos

CACT: Deficiência da Carnitina-acilcarnitina translocase

CIA: Comunicação interauricular

CR: Centro de Referência

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CV: Cardiovascular

DHM: Doenças hereditárias do metabolismo

HP: Hospital Pediátrico

GI: Gastrointestinal

INSA: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

LCHAD: Deficiência da desidrogenase de 3- hidroxí-acil-coA de cadeia longa

MCAD: Deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média

MS/MS: Espetrometria de massa em *tandem*

NN: Neonatal

PNRN: Programa Nacional de Rastreio Neonatal

PKU: Fenilcetonúria

RN: Recém-nascido

SU: Serviço de Urgência

RESUMO

Introdução: Em Portugal, o rastreio neonatal de doenças hereditárias do metabolismo (DHM), integrado no Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN), iniciou-se em 1979 e foi alargado em 2006, passando a incluir 24 DHM. Atualmente, a taxa de adesão ronda 100%. As DHM são doenças heterogêneas, complexas e potencialmente graves para o portador, pelo que o seu diagnóstico e o tratamento precoce, quando existe, são fundamentais para evitar a progressão da doença e potenciais complicações. O presente estudo pretende analisar os casos positivos no rastreio neonatal referenciados ao Centro de Referência de DHM do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra desde 2006.

Métodos: Estudo descritivo e retrospectivo dos casos positivos no teste de diagnóstico precoce de 2006 a 2020 (15 anos). Foram analisadas variáveis demográficas, idade de colheita dos testes de rastreio, clínica de apresentação, tratamento, complicações crónicas, seguimento em consulta de DHM e descompensações com necessidade de recorrer ao serviço de urgência (SU) de referência nos primeiros cinco anos de vida. As DHM foram divididas em três grupos: aminoacidopatias e doenças do ciclo da ureia, acidúrias orgânicas e doenças da β -oxidação dos ácidos gordos.

Resultados: Em 78 testes de rastreio neonatal positivos, 73 correspondem a DHM. O rastreio metabólico foi realizado em 100% dos casos e o estudo genético em 73,1%. A idade da colheita do primeiro teste foi em média aos 5,6 dias de vida e a de início de tratamento aos 23,9 (mediana de 15,5). A clínica de apresentação mais frequente foi a gastrointestinal (78,6%) seguida da neurológica (52,9%), mas apenas 19,2% (n=14) se encontravam sintomáticos no momento do primeiro teste positivo. A deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média foi a doença mais frequentemente detetada (24,4%). Cerca de 34,2% (n=25) dos doentes com o diagnóstico de DHM não manifestaram complicações crónicas. Os problemas do neurodesenvolvimento são os mais frequentes, presentes em 64,2%, sendo proporcionalmente mais frequentes no das acidúrias orgânicas (66,7%) e menos no das doenças da β -oxidação dos ácidos gordos (26,1%). Em 89,0% dos doentes com DHM, a base do tratamento foi uma dieta específica. A média de consultas de seguimento no primeiro ano foi de 7,5 e nos quatro anos subsequentes foi de 2,7 consultas por ano. Cerca 38,4% dos doentes recorreram, pelo menos, uma vez ao SU de referência por descompensação da doença, a maioria despoletadas por doenças infecciosas (61,1%).

Discussão e conclusão: Os resultados deste estudo mostram a importância da implementação do PNRN na região Centro de Portugal, assim como da existência de equipas multidisciplinares no acompanhamento destas doenças complexas e potencialmente fatais, reduzindo as suas

descompensações e/ou minimizando as suas consequências.

Palavras-chave: diagnóstico precoce, doenças hereditárias do metabolismo, rastreio neonatal.

ABSTRACT

Introduction: In Portugal, the newborn screening of inherited metabolic diseases (IMDs), integrated in the National Newborn Screening Program (NNSP) started in 1979 and was extended in 2006 to include 24 IMDs. It currently claims an universal coverage of almost 100%. IMDs are a very heterogeneous group of complex and potentially severe diseases for the carrier, so their early diagnosis and treatment, when there is one, are essential to prevent disease progression and potentially associated complications. This study aims to assess the cases with a positive newborn screening test, referred to one of the five Portuguese Reference Centres for IMDs since 2006.

Methods: Descriptive and retrospective study of positive cases in newborn screening test performed between 2006 and 2020. Several variables were analyzed, as demographic characteristics, age at the time of the screenings, clinical presentation, treatment, chronic complications, follow up in IMDs appointments and decompensations requiring emergency department attendance until 5 years old. IMDs were divided into three groups: amino acid disorders and urea cycle disorders, organic acidemias, and disorders of β -oxidation of fatty acids.

Results: In 78 positive newborn screening tests, 73 correspond to an IMD. Metabolic screening was performed in 100% of the cases and genetic studies in 73.1%. Age at the time of the first screening averaged 5.6 days and at treatment onset 23.9 days (15.5 median). The most frequent clinical manifestation was gastrointestinal (78.6%) followed by neurological (52.9%). Fourteen newborns (19.2%) were symptomatic at the time of the first screening test. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency was the most frequently detected disease (24.4%). About 34.2% (n=25) of patients with an IMD diagnosis did not experience chronic complications. Neurodevelopmental disabilities were the most frequent chronic complications, present in 64.2% of the patients, being more frequent in cases of organic acidemias (66.7%) and less frequent in cases of β -oxidation of fatty acids diseases (26.1%). For 89% of the patients the treatment was based on a specific diet. Follow up appointment attendance in the first year averaged 7.5, with an average of 2.7 appointments per year in the four subsequent years. About 38.4% of the patients attended the emergency department of the reference hospital at least one time due to decompensations or its risk, most being triggered by infectious diseases (61.1%).

Discussion and conclusion: This study shows NNSP's importance in the Central Region of Portugal, as well as the need of having multidisciplinary teams following up patients with complex and potentially fatal diseases, both reducing its decompensations and/or minimizing its consequences.

Key-words: early diagnosis, inherited metabolic diseases, newborn screening.

INTRODUÇÃO

Em 1908 um médico inglês, *Archibald Garrod*, usou pela primeira vez a expressão 'erro inato do metabolismo' para se referir a quatro patologias – alcaptonúria, pentosúria, cistinúria e albinismo. [1–4] Em 1934, a fenilcetonúria (PKU) foi descoberta pelo dinamarquês *Asbjorn Folling* e, cerca de 20 anos depois, o alemão Horst *Bickel* descobriu que a restrição de fenilalanina na dieta conseguia evitar o desenvolvimento de défice intelectual nestas crianças, caso o tratamento fosse instituído precocemente. A importância desta descoberta levou ao desenvolvimento do rastreio neonatal da PKU, em 1960, por *Robert Guthrie*. [3,4]

Em Portugal, o atualmente designado de Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN), vulgarmente conhecido como 'teste do pezinho', iniciou-se em 1979, com o rastreio da PKU, tendo sofrido várias alterações até aos dias de hoje. [5,6] Entre 2004 e 2006, com o advento da espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS), uma técnica de diagnóstico com elevada sensibilidade, foi realizado um estudo piloto para o alargamento do rastreio a 24 doenças hereditárias do metabolismo (DHM), implementado em todo o País desde 2006. [5,7] A MS/MS permite que, com apenas uma amostra de sangue colhido sobre papel de filtro (o conhecido *cartão de Guthrie*), se rastreie, de forma rápida, um extenso conjunto de patologias, através da análise de metabolitos (aminoácidos e acilcarnitinas). Quando o marcador de determinada doença é detetado, procede-se à realização de uma análise de confirmação que pode ser bioquímica/enzimática, dirigida a um marcador secundário mais específico, ou genética. [2,5,6,8,9]

O PNRN é um programa destinado a todos os recém-nascidos (RN) nascidos em Portugal e que visa o rastreio de doenças raras, mas com potencial deletério significativo para o portador, onde se incluem as DHM. O objetivo deste programa é que, através de um diagnóstico pré-sintomático e/ou uma terapêutica precoce, se consiga modificar significativamente a evolução natural da doença, normalmente associada a elevada morbi-mortalidade. [2,10,11] A colheita é realizada preferencialmente entre o terceiro e o sexto dias de vida. [1,6–8] Em Portugal, são rastreados, em média, 330 RN por dia. [6] O Programa já permitiu diagnosticar 853 crianças com DHM, sendo a deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) a mais frequente. [6]

Encontram-se já descritas na literatura mais de 1000 DHM, que, embora raras individualmente, têm uma incidência cumulativa a nível mundial estimada em 1:2500. [3,12,13] Em Portugal, no ano de 2020, a incidência das DHM incluídas no rastreio foi de 1:2191, com uma taxa de cobertura populacional a rondar os 100%. [6]

As DHM foram classicamente definidas por defeitos enzimáticos ou de outras proteínas que

levam à alteração de uma determinada metabólica celular e conseqüentemente ao déficit de produtos essenciais e/ou à acumulação de tóxicos, cujas conseqüências são avaliáveis com métodos laboratoriais bioquímicos. [1,2,12] Na era da genômica, as DHM foram redefinidas como as patologias em que a disrupção de uma via metabólica está envolvida na patofisiologia da doença, independentemente da presença ou não de alteração de metabolitos. [13,14]

Clinicamente, as DHM podem manifestar-se logo desde os primeiros dias de vida ou mesmo no período pré-natal. Nos RN, os sintomas associados a descompensação metabólica são, na sua maioria, inespecíficos e incluem recusa alimentar, vômitos, má progressão ou perda ponderal, letargia, hipoglicémia, hipotonia, convulsões, coma ou morte súbita “inexplicada”. [1,2,5,15–19]

As DHM do PNRN incluem aminoacidopatias, doenças do ciclo da ureia, acidúrias orgânicas e doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos (AG). As doenças dos três primeiros grupos são essencialmente distúrbios do catabolismo proteico. A clínica resulta da acumulação dos metabolitos, com intoxicação aguda ou crónica. [17,20] São doenças multissistémicas, em que os órgãos mais frequentemente afetados são o cérebro, o fígado e os rins. Os episódios agudos são normalmente desencadeados por estados catabólicos proteicos (ex: por jejum prolongado, infeção intercorrente) e/ou maior ingestão alimentar de proteínas (excedendo o tolerado em função do deficit) e podem cursar com acidose metabólica e/ou hiperamoniémia. [12,17–19,21,22] Neste grupo, destaca-se a leucínose neonatal (NN), que origina um quadro de encefalopatia tóxica grave e precoce, mesmo antes do conhecimento do resultado do rastreio, e a tirosinémia tipo 1, que é uma das causas mais frequentes de falência hepática NN/infantil. [16,17,23,24] A restrição alimentar dos aminoácidos “tóxicos” (restrição de proteínas naturais, com a suplementação de aminoácidos não tóxicos/essenciais) constituem a base do tratamento. Na tirosinémia tipo 1, o uso precoce da nitisinona previne habitualmente a falência hepática e a evolução para carcinoma. [17,19,23] Nas hiperamoniémias, o tratamento farmacológico inclui os quelantes da amónia, como o fenilbutirato de sódio e o benzoato de sódio. [2,17]. Nas acidúrias orgânicas pode haver necessidade de suplementação de carnitina pelo excesso de consumo, através da remoção urinária de acilcarnitinas. Nas descompensações, o tratamento urgente inclui, além do reforço da terapia de base, a reversão do catabolismo através da infusão de dextrose a 10-12% e lípidos endovenosos, associado ou não a insulina endovenosa. [1,6,12,15,17–19] As doenças da β -oxidação dos AG, onde se inclui a MCAD, são causadas por defeitos em enzimas envolvidas no catabolismo mitocondrial de AG de onde resulta déficit energético, com alteração secundária da cetogénese e da gliconeogénese. Em termos fisiopatológicos e clínicos pode considerar-se dois subgrupos: os défices da oxidação dos AG de cadeia média e curta (não dependentes da carnitina para o seu catabolismo mitocondrial) e os de cadeia longa (que precisam do sistema da carnitina para atravessar a membrana interna da

mitocôndria em direção à matriz, onde ocorre a β -oxidação. [1,25] A maioria cursa com acumulação de acilcarnitinas específicas e baixa da carnitina livre, exceto a deficiência primária da carnitina por defeito no seu transportador próprio, na qual a carnitina livre e as acilcarnitinas sanguíneas estão diminuídas e a excreção urinária aumentada. [17,25] A hipoglicemia (hipocetótica) do jejum prolongado é a manifestação mais típica de todos os défices da β -oxidação dos AG e configura um défice energético. No caso dos AG de cadeia longa, as acilcarnitinas de cadeia longa acumuladas são tóxicas, pelo que a clínica é habitualmente mais grave, com envolvimento cardíaco (miocardiopatia, arritmias) e músculo-esquelético (crises de rabdomiólise). [1,2,11,17,25] Estes podem apresentar-se no período NN com um quadro potencialmente fatal de cardiopatia e hepatopatia com acidose láctica grave, simulando um defeito da cadeia respiratória. [17,18,25] A evicção de períodos de jejum prolongado em todas as formas da doença e, nos defeitos de cadeia longa, uma dieta de restrição de lípidos alimentares com suplementação de triglicérides de cadeia média, melhora substancialmente o prognóstico dos doentes. [1,17,25] A suplementação com carnitina está indicada para manter níveis sanguíneos normais de carnitina livre, devendo ser usada com alguma precaução nos défices de cadeia longa pelo risco do efeito arritmogénico das acilcarnitinas de cadeia longa. [1,2,17,19] Na ausência de descompensações graves, o prognóstico destas doenças é favorável. [1,6,12,17,19]

Com o melhor conhecimento destas doenças, têm sido desenvolvidos mais e melhores produtos dietéticos que constituem a base do tratamento da maioria destas doenças e que permitem evitar possíveis défices nutricionais associados às dietas necessárias para o seu controlo. [5,6,23,24,26] A suplementação com vitaminas pode ser usada para compensar possíveis défices e em alguns casos para reforço de ação co-enzimática, embora sejam excecionais os casos de défices com resposta a esta terapêutica. [20,27,28] Outros tratamentos promissores estão a ser desenvolvidos tais como terapia génica, terapias com enzimas recombinantes e terapêuticas usando mRNA. [3,20]

O PNRN articula com os Centros de Colheita (cuidados de saúde primários ou hospital/maternidade onde ocorreu o nascimento) da gota de sangue, vulgo “teste do pezinho”, com o único laboratório nacional de rastreio NN, com sede no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), com os Centros de Tratamento, atualmente integrados nos Centros de Referência de DHM (CR-DHM), que dispõem de equipas multidisciplinares especializadas, a quem são referenciados os RN com rastreio positivo. [6,7,12,22] Esta articulação e interdisciplinaridade ditam o sucesso do Programa.

O objetivo deste estudo foi analisar os casos referenciados pelo PNRN ao CR-DHM do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), após o alargamento do rastreio (2006 a 2020 - 15 anos), avaliando as suas características clínicas, tratamento e evolução.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com base na colheita de dados clínicos de todos os casos positivos referenciados pelo PNRN entre janeiro de 2006 e dezembro de 2020 (15 anos) ao CR-DHM do CHUC, que abrange a região Centro do País.

A recolha da informação individual foi efetuada a partir da plataforma informática *SClinico*[®] e do processo físico em papel do arquivo do Hospital Pediátrico (HP).

Os dados foram coligidos de forma anonimizada para uma base de dados em *Excel*[®] para posterior avaliação estatística. Foram analisadas as seguintes variáveis: data de nascimento, género, data dos primeiro e segundo (confirmação) teste de rastreio, diagnóstico genético, doença e respetivo grupo, clínica de apresentação, idade do início do tratamento e tratamento instituído, manifestações clínicas da doença (problemas de crescimento, neurodesenvolvimento, cardiovasculares (CV), hepáticos, oftalmológicos, endócrinos, músculo-esqueléticos, etc), frequência do seguimento em consultas de DHM (inclui teleconsultas durante a pandemia de SARS-CoV2) até aos cinco anos de idade (nascidos até 2015) e das descompensações ou intercorrências com risco de descompensação da doença que motivaram o recurso ao Serviço de Urgência (SU) do HP. Não foram incluídas as intercorrências tratadas no domicílio ou noutra hospital. Na avaliação do início de tratamento foi considerado o tratamento farmacológico, nutricional e medidas gerais, como a evicção do jejum prolongado.

As informações recolhidas foram maioritariamente obtidas através da análise dos diários clínicos da consulta de Doenças Metabólicas. Foi recolhida informação desde o período NN até aos cinco anos de idade, quando aplicável (nascidos até 2015), ou até à idade no final de 2020, nos restantes.

As DHM foram agrupadas por grupos diagnósticos: aminoacidopatias e doenças do ciclo da ureia (grupo 1), acidúrias orgânicas (grupo 2) e doenças da β -oxidação mitocondrial dos AG (grupo 3). Num subgrupo de RN chegou-se ao diagnóstico de DHM não incluídas no PNRN, mas tratáveis, com base no achado de metabolitos orientadores. Noutra subgrupo de RN, as alterações metabólicas detetadas no rastreio eram devidas a doença materna não diagnosticada até à altura.

Este estudo obteve parecer favorável pela Comissão de Ética do CHUC (OBS.SF.164/2021). Foi assegurada a anonimização dos dados retirados de cada doente.

RESULTADOS

Entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2020, foram referenciados ao CR-DHM do CHUC 78 RN com rastreio NN para DHM positivo, 43 (55,1%) do sexo masculino. A colheita para o primeiro teste foi, em média, aos 5,6 dias de vida (mediana de 6; mínimo 3 e máximo 9). A distribuição da idade de colheita do primeiro teste de rastreio ao longo dos anos está representada no Gráfico 1.

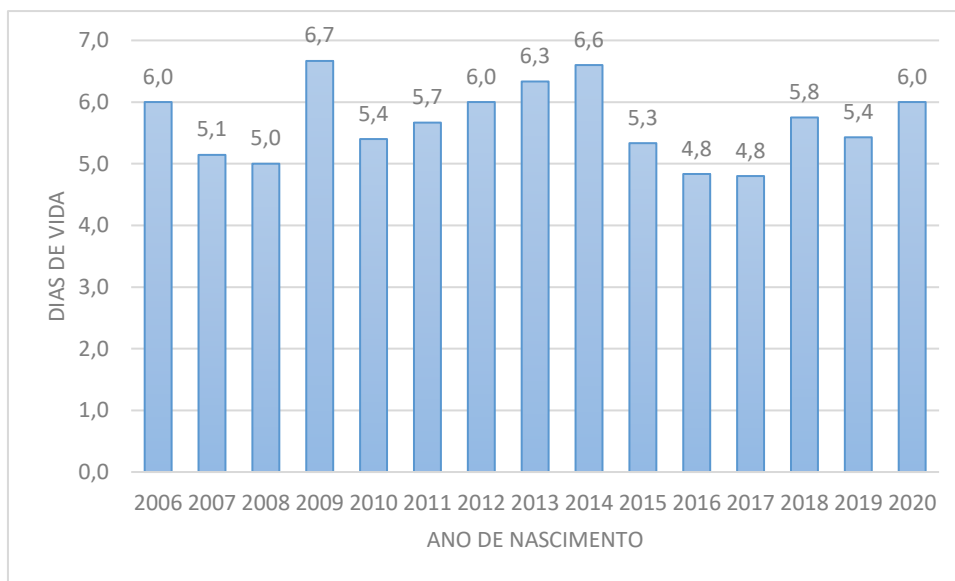


Gráfico 1 – Idade da colheita do primeiro teste de rastreio NN em dias de vida (média) (n=78).

Em 69 casos (88,5%) foi efetuado um segundo teste, para confirmação dos achados. Este foi realizado, em média, aos 19 dias de vida (mediana de 16; mínimo 3 e máximo 45). Em dois casos (2,6%), o “teste de rastreio”, realizado nos três primeiros dias de vida, confirmou os achados do diagnóstico pré-natal, realizado no contexto de DHM num irmão: fenilcetonúria e deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acil-coA de cadeia longa (LCHAD).

Foram realizados estudos metabólicos para confirmação dos achados do rastreio em todos os casos. Os estudos genéticos, feitos em 57 casos (73,1%), confirmaram sempre a doença suspeita.

Em 73 dos 78 RN com rastreio positivo (92%) foi estabelecido um diagnóstico de DHM, distribuído por: aminoacidopatias e doenças do ciclo da ureia (n=34), acidúrias orgânicas (n=15) e doenças da β -oxidação dos AG (n=23) – Tabela 1. A doença mais frequente foi a MCAD (grupo 3) com 19 casos (24,4% do total de rastreios positivos), seguida da PKU (grupo

1) com 18 doentes (23,1% do total). A acidúria metilmalônica com homocistinúria por déficit de cobalamina C/D (n=5) foi o diagnóstico mais frequente no grupo 2 (acidúrias orgânicas). O grupo 4, com seis RN (7,7% do total de 78 rastreios positivos), inclui os casos de origem materna (n=4), um caso de uma DHM não incluída no PNRN e um caso não confirmado. Os primeiros quatro casos incluem um RN com suspeita de déficit do metabolismo intracelular das cobalaminas, mas que foi causado por um déficit materno de vitamina B12, e três casos em que foi realizado o diagnóstico de DHM de novo à mãe na sequência do rastreio do filho: uma acidúria glutárica tipo 1, uma 3-metilcrotonilglicinúria e um déficit primário de carnitina. O sexto caso é de uma galactosémia clássica, uma DHM não incluída no PNRN, diagnosticado com base na deteção de aumento da tirosina (tradutor de lesão hepática), que levou ao doseamento da galactosémia no cartão do rastreio e outro de hiperfenilalaninémia transitória, sem confirmação genética de qualquer doença dos metabolismos da fenilalanina ou das biopterinas.

Catorze RN (19,2%) dos 73 doentes com rastreio positivo para uma DHM apresentaram sintomas previamente à comunicação do resultado do primeiro teste: quatro aminoacidopatias (três leucinoses e uma citrulinémia tipo I), quatro acidúrias orgânicas (duas acidúrias com défices cobalamina C, uma acidúria metilmalônica por deficiência de metilmalonil CoA mutase e uma acidúria propiónica), cinco doenças da β -oxidação dos AG (três MCAD, uma LCHAD e uma deficiência da carnitina-acilcarnitina translocase (CACT) e uma galactosémia clássica. A maioria (58,1%) tinha envolvimento de mais do que um sistema (Gráfico 2), sendo a clínica gastrointestinal (GI)/hepática a mais frequente (78,6%), traduzida sobretudo por recusa/dificuldades alimentares, por vezes com quadros de hipoglicémia, e um caso de disfunção hepática (CACT) (7,1%). A clínica neurológica, que ocorreu em 64,2% destes RN, mostrou ser variada e grave, nomeadamente com alterações do tónus, dos reflexos osteotendinosos e primitivos, convulsões, letargia e coma por hiperamoniémia. O sistema respiratório foi afetado em 21,4% dos casos, estando descritos sinais de dificuldade respiratória, hipoxémia e/ou cianose. Outras alterações, traduzidas essencialmente por quadros de acidose metabólica, ocorreram em 42,8% (n=6) dos RN sintomáticos.

Tabela 1 – DHM diagnosticadas no âmbito do PNRN em 78 casos de rastreio positivo (n=78).

Patologias	Frequência Absoluta (n)	Frequência Relativa no Grupo (%)	Frequência Relativa no Total (%)
Grupo 1	34		
AMINOACIDOPATIAS			
Fenilcetonúria	18	52,9%	23,1%
Hipermetioninémia	5	14,7%	6,4%
Leucinose	4	11,8%	5,1%
Tirosinémia tipo I	2	5,9%	2,6%
Tirosinémia tipo II	2	5,9%	2,6%
DOENÇAS DO CICLO DA UREIA			
Acidúria Arginino Succínica	1	2,9%	1,3%
Citrulinémia tipo I	2	5,9%	2,6%
Grupo 2 - ACIDÚRIAS ORGÂNICAS	15		
Acidúria glutárica tipo I	1	6,7%	1,3%
Acidúria malónica	1	6,7%	1,3%
Acidúria metilmalónica com homocistinúria com défice de cobalamina C/D	5	33,3%	6,4%
Acidúria metilmalónica por deficiência de metilmalonil CoA mutase	2	13,3%	2,6%
Acidúria propiónica	1	6,7%	1,3%
Deficiência da Holocarboxilase Sintetase	1	6,7%	1,3%
Metilcrotonilglicinúria	4	26,7%	5,1%
Grupo 3 - DOENÇAS HEREDITÁRIAS da β-OXIDAÇÃO MITOCONDRIAL dos ÁCIDOS GORDOS	23		
Deficiência da Carnitina-Acilocarnitina Translocase (CACT)	1	4,3%	1,3%
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase II	1	4,3%	1,3%
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa	1	4,3%	1,3%
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média	19	82,6%	24,4%
Deficiência na desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa	1	4,3%	1,3%
Grupo 4	6		
Galactosémia clássica	1	16,7%	1,3%
Causas Maternas	4	66,7%	5,1%
Casos não confirmados	1	16,7%	1,3%

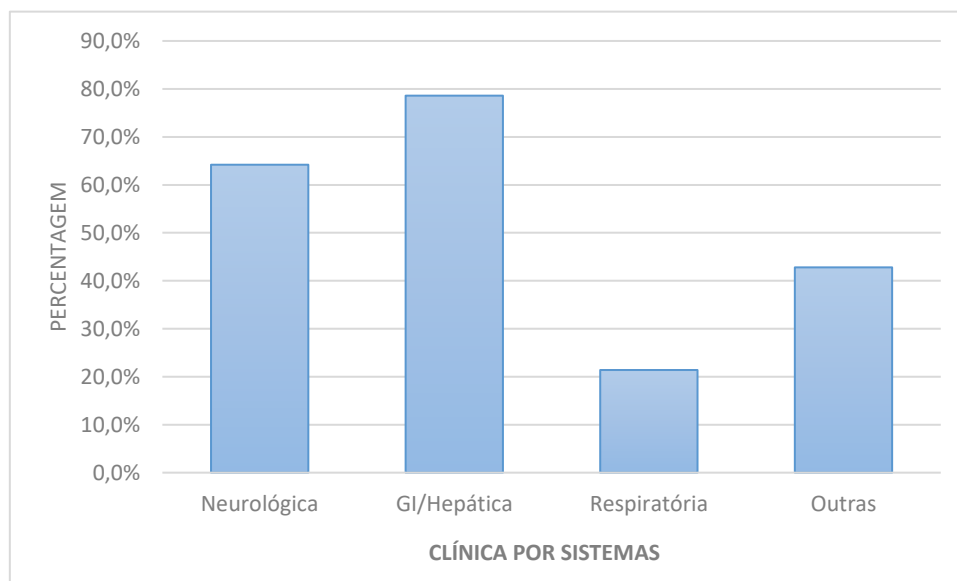


Gráfico 2 – Clínica prévia ao conhecimento do resultado positivo do primeiro teste de rastreio (n=14).

Vinte e cinco (34,2%) dos 73 doentes com o diagnóstico final de DHM não manifestaram complicações crónicas durante a evolução. Dentro deste grupo, encontram-se 44,4% das PKU (n=8), 47,3% das MCAD (n=9) e 75% das metilcrotonilglicinúrias (n=3).

Quarenta e oito (65,7%) dos 73 doentes apresentaram complicações crónicas durante a evolução, encontrando-se representadas por grupo diagnóstico, no Gráfico 3. Dentro deste grupo, 32 doentes (43,8%) apresentaram perturbações do neurodesenvolvimento, 11 doentes (15,0%) tiveram problemas de crescimento e 23 (31,5%) apresentaram outros problemas. As perturbações do neurodesenvolvimento foram as mais prevalentes em todos os grupos de doença, sendo proporcionalmente mais frequentes (66,7%) no das acidúrias orgânicas (grupo 2) e menos (26,1%) no das doenças da β -oxidação dos AG (grupo 3). O principal diagnóstico foi atraso global do desenvolvimento ou défice intelectual. Foram igualmente diagnosticadas perturbações da linguagem/fala isoladas. Cerca de 60% dos doentes com hipermetioninémia tiveram perturbação do neurodesenvolvimento. Tanto nestes como no único caso de metilcrotonilglicinúria com problema de neurodesenvolvimento, estas perturbações foram ligeiras. Um doente com acidúria metilmalónica por défice de cobalaminas teve epilepsia mioclónica. Dos 11 doentes com problemas de crescimento, a má progressão ponderal foi a complicação mais frequente (n=7) seguida de baixa estatura (n=4) e de microcefalia (n=3). A patologia hepática ocorreu em 5,9% (n=2) do grupo das aminoacidopatias: uma tirosinémia tipo I e uma acidúria arginino-sucínica.

As co-morbilidades CV, nomeadamente hipertrofia ventricular esquerda e comunicação inter-auricular (CIA), ocorreram no grupo das acidúrias orgânicas e dos défices da β -oxidação dos AG, tendo uma frequência semelhante em ambos os grupos (13,3% e 13,0%, respetivamente).

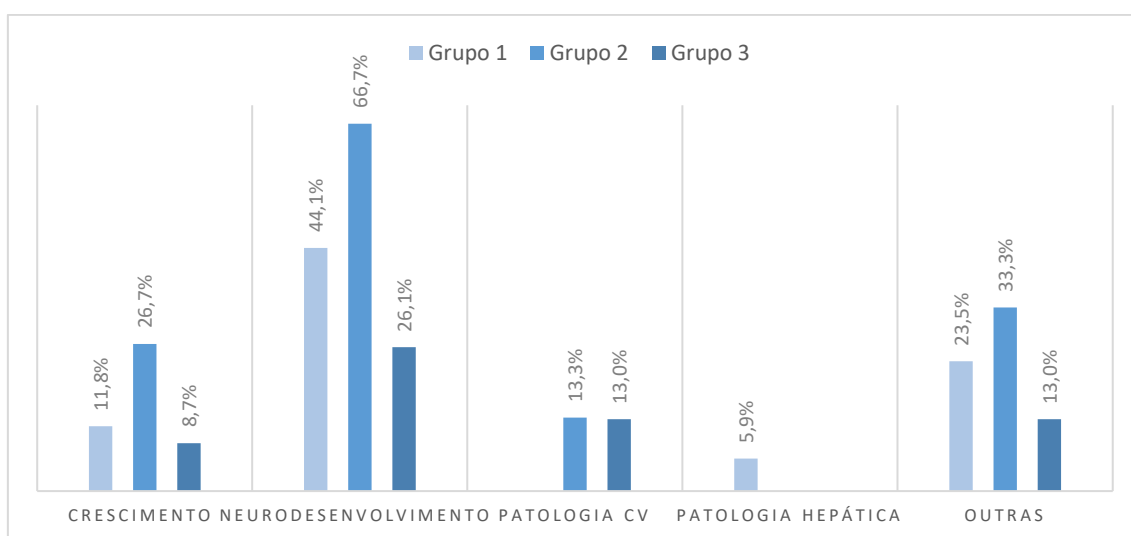


Gráfico 3 - Frequência de complicações crônicas durante a evolução nos diferentes grupos de doença (n=73).

A primeira consulta no CR-DHM dos casos com rastreio NN positivo (n=78) e o início do tratamento dietético e/ou farmacológico, quando indicado, ocorreu, em média, aos 23,9 dias de vida (mediana de 15,5; mínimo 3 e máximo 175) (Gráfico 4). O caso do extremo máximo (175 dias de vida) corresponde a uma MCAD do início do período de estudo (2006), de etnia cigana. Em 2011 temos um caso de uma hiperfenilalanémia ligeira que só foi referenciada aquando da diversificação alimentar.

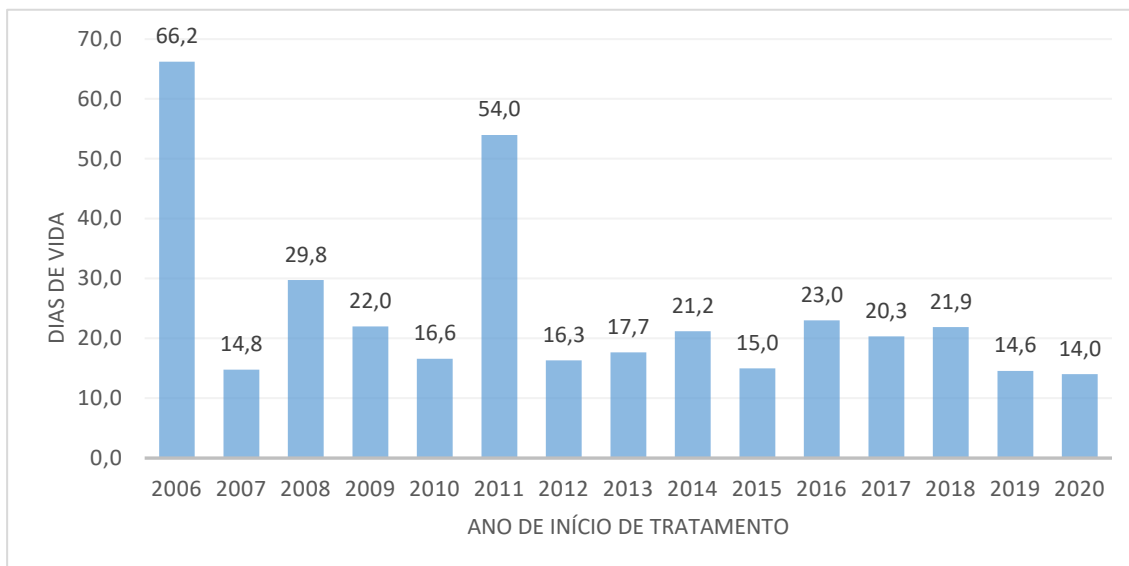


Gráfico 4 – Idade média do início do tratamento/data da primeira consulta (em dias de vida)
(n=78)

Em 65 doentes (89%) dos 73 doentes com o diagnóstico final de DHM a base do tratamento foi uma dieta específica. Nos doentes dos grupos 1 e 2, a dieta foi maioritariamente hipoproteica (91,2% e 86,7% respetivamente) com restrição dos aminoácidos cujo catabolismo está comprometido (e causa a intoxicação do organismo) e suplementação de aminoácidos não tóxicos e/ou essenciais, associada à evicção/tratamento do catabolismo (ex: de jejum prolongado, infeções). Todos os doentes com PKU fizeram suplemento de mistura de aminoácidos isenta de fenilalanina, exceto um caso de hiperfenilalaninémia ligeira. A mistura de aminoácidos restrita em leucina, isoleucina e valina foi utilizada em todos os casos de leucinose. Um dos quatro doentes com leucinose foi submetido a transplante hepático e outros dois encontravam-se em lista de espera à data do período de análise. A nitisinona foi utilizada nos doentes com tirosinémia tipo I. Os cinco doentes com hipermetioninémia (défice de metionina adenosil transferase hepática) mantiveram apenas vigilância por terem níveis controlados de metionina sob dieta normal. Nos doentes com distúrbios no ciclo da ureia (citrulinémia tipo I e acidúria arginino-succínica) foram usados quelantes de amónia (fenilbutirato e/ou benzoato) e suplemento de arginina.

No grupo 2, das acidúrias orgânicas, a dieta de restrição foi usada de modo sistemático e prolongado em todos os doentes, com exceção dos quatro casos de metilcrotonilglicinúria e dos cinco de acidúria metilmalónica por défice do metabolismo

das cobalaminas. Em 11 doentes (73,3%) do grupo 2 foi usado suplemento de carnitina. Dentro do grupo 2, 40,0% dos casos foram suplementados com vitamina B12 (acidúria metilmalónica por deficiência de metilmalonil CoA mutase e acidúria metilmalónica por défice de cobalaminas). Os défices de cobalamina fizeram ainda betaína. O metronidazol foi utilizado em 33,3% dos casos deste grupo. Outras terapêuticas foram usadas em casos/subgrupos específicos. Destaca-se um caso de défice de holocarboxilase sintetase (défice múltiplo das carboxilases), com suspeita inicial de metilcrotonilglicinúria, cujo diagnóstico foi concluído aos nove meses de idade e que respondeu bem à biotina, prescrita desde a primeira consulta.

Os doentes do grupo 3 foram controlados com evicção de jejum prolongado e administração de glicose endovenosa aquando via oral indisponível. Os com défice da oxidação dos AG de cadeia longa foram tratados com dieta de restrição de lípidos e suplemento de triglicédeos da cadeia média, além das medidas anteriores e da evicção/tratamento do catabolismo. A suplementação com carnitina foi realizada em 65,2% dos casos do grupo 3, sendo que os restantes casos eram doentes com MCAD com carnitinémia normal sem necessidade de suplemento.

No que respeita à mortalidade, dois doentes faleceram durante internamento hospitalar no período NN, altura em que o rastreio permitiu orientar o diagnóstico: um com acidúria metilmalónica por deficiência de metilmalonil CoA mutase (grupo 2) que faleceu aos 8 dias de vida com falência multiorgânica e outro com CACT (grupo 3) que faleceu subitamente aos nove dias de vida, com hiperamoniémia grave e falência cardíaca, antes de iniciar terapêutica para a doença de base.

No primeiro ano de vida, a média de consultas dos 73 doentes com DHM no CR-DHM foi de 7,6. A distribuição do número de consultas entre o segundo e quinto ano de seguimento dos doentes com diagnóstico até 2015, e que à data do fim do período do estudo tinham cinco anos de seguimento (n=51), está representado no Gráfico 5. Dos 51 doentes, foram excluídos desta análise seis (três por transferência para outro CR-DHM e os outros por dados insuficientes). Dos 45 doentes incluídos, estes tiveram em média 2,7 consultas/ano. A mediana de consultas durante quatro anos (segundo a quinto ano de seguimento) foi de 11 consultas (mínimo 3, máximo 20).

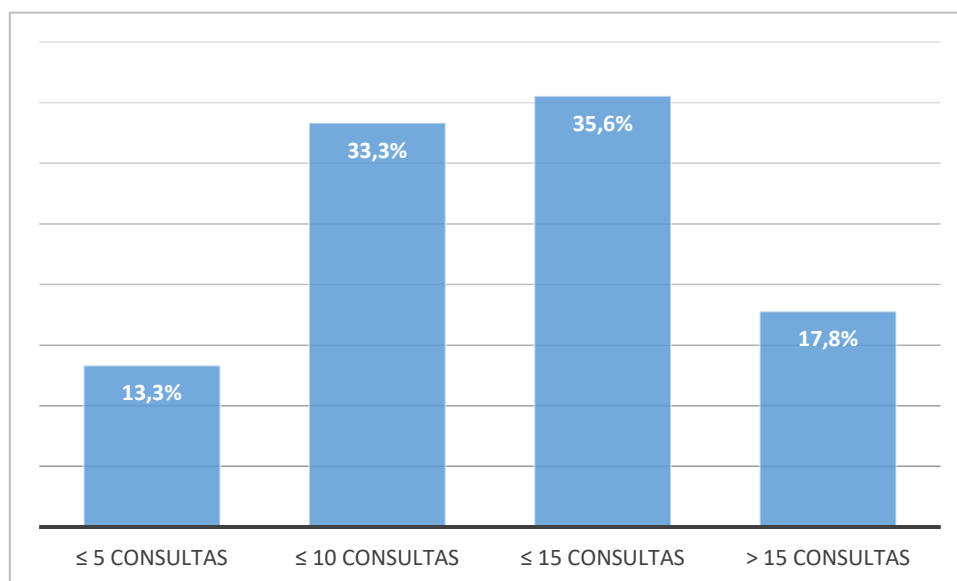


Gráfico 5 – Distribuição do número de consultas no CR-DHM entre o segundo ao quinto ano (quatro anos) de seguimento (n=45)

Relativamente aos episódios de descompensação ou risco de descompensação da doença de base com necessidade de recorrer ao SU do HP, verificou-se que 28 doentes com DHM (38,4%) recorreram, pelo menos, uma vez ao SU durante o período de estudo (média de 3,2 admissões em 5 anos; mediana 2,5; de 1 a 9 vezes). O doente com mais admissões tem uma leucínose, tendo recorrido ao SU 9 vezes em cinco anos. Na maioria dos casos (61,1%), tratou-se de uma intercorrência infecciosa, mais frequentemente infeção do trato respiratório superior, gastroenterite aguda ou outra infeção aguda habitual na infância que cursou com recusa alimentar importante. Verificaram-se três episódios de convulsões secundárias em três crianças com diagnóstico de leucínose, citrulinémia tipo I e metilcrotonilglicinúria. Um doente com tirosinémia tipo I teve insuficiência hepática aguda que evoluiu de forma favorável. Um doente com deficiência da carnitina-palmitoil transferase II teve um episódio de rabdomiólise em contexto de uma doença vírica aguda. Todos os doentes com leucínose, acidúria metilmalónica com homocistinúria por défice de cobalamina C/D, acidúria metilmalónica por deficiência de metilmalonil CoA mutase e doenças do ciclo da ureia (citrulinémia tipo I e acidúria arginino-succínica) recorreram ao SU em uma ou mais ocasiões.

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu caracterizar a realidade do PNRN no CR-DHM que abrange a região centro do Portugal. Tal como no restante território Nacional, o Programa tem, na nossa região, uma taxa de adesão de cerca de 100%. [6,7]

Após análise dos resultados, podemos concluir que a primeira colheita do teste de rastreio, um importante marcador de sucesso do Programa, [6] foi em média realizada no período recomendado: entre o terceiro e sexto dia de vida, com uma média de 5,6 dias de vida. De facto, apenas em 2009 e 2014 este intervalo não foi cumprido, tendo sido realizados, no total, 16 testes de rastreio após o sexto dia de vida na nossa amostra. Atendendo à mediana de 6 dias e ao máximo de 9 dias, pode-se considerar que ainda há margem de melhoria no que diz respeito a este parâmetro. A recomendação da realização do teste entre o terceiro e o sexto dia de vida vem desde o início do PNRN, em que sendo a PKU a DHM rastreada, foi considerado útil um período de alimentação de, pelo menos, 48h que tornasse evidente a elevação dos níveis de fenilalanina. [7,18] Para a PKU, uma doença que cursa com atraso do neurodesenvolvimento, esta metodologia tem-se revelado adequada. O alargamento a outras DHM, incluindo a leucínose NN e outras de manifestação igualmente precoce (na primeira semana de vida) e grave, veio reforçar a necessidade de se proceder ao rastreio imediato de todo o RN doente, mesmo antes do terceiro dia ou do início da alimentação, assegurando-se o transporte urgente da amostra ao Laboratório de Rastreio para processamento atempado. Esta postura tem sido muito útil na prática clínica do CR-DHM do CHUC, permitindo a adoção de medidas terapêuticas de emergência dirigidas, com redução da morbi-mortalidade.

A confirmação do resultado do primeiro teste positivo, realizada em mediana aos 16 dias após o nascimento e 10 dias após o primeiro teste, pode ser realizada no Centro de Colheita ou no CR de acordo com o resultado do primeiro teste e a suspeita diagnóstica em causa. Fatores diversos como o tempo até chegada ao Laboratório de Rastreio (habitualmente enviado dos Centros de Colheita por correio), da celeridade da realização do teste (não efetuada aos fins-de-semana e feriados), da comunicação dos resultados aos CR (imediato, via telefónica ou email) e da comunicação aos pais e da sua disponibilidade para repetir a colheita, que tem sido imediata no caso dos contactos realizados pelo nosso CR. [6,29]

As doenças atualmente incluídas no PNRN cursam com sintomas de intoxicação após um intervalo livre variável e/ou de défice energético, habitualmente com hipoglicémia,

suscetíveis de colocar a vida em risco. O seu diagnóstico atempado relaciona-se, por isso, com um aumento da sobrevivência e uma melhoria da qualidade de vida dos doentes. [2,4,9,18] A clínica de apresentação dos doentes foi semelhante à descrita na literatura. [1,9,11,18,29] A clínica GI foi a mais frequente (78,6%), seguida da clínica neurológica (64,2%). As dificuldades alimentares, a hipotonia e a encefalopatia foram os sintomas de apresentação mais frequentes na nossa amostra. Também foram descritos dois casos de convulsões secundárias não recorrentes em patologias em que esta forma de apresentação não é a mais comum, como é o caso da acidúria propiônica e citrulinemia tipo I. [18,30] Do ponto de vista analítico, a hiperamonemiemia, a acidose metabólica e a hipoglicemia foram as alterações mais frequentes. As DHM fazem parte do diagnóstico diferencial de um RN gravemente doente, a par de situações comuns, como a sépsis, designadamente as que cursam com intoxicação e/ou défices energéticos, como algumas aminoacidopatias e acidúrias orgânicas, as doenças do ciclo da ureia e os défices da oxidação dos AG de cadeia longa, que se podem traduzir com quadros de cardiopatia e hepatopatia. [11,12,17,19,22,24,31]

No que respeita à prevalência das DHM diagnosticadas no PNRN, a MCAD (n=19) e a PKU (n=18) no seu conjunto responderam por cerca de metade (51%) dos 73 casos. A incidência global da MCAD em Portugal foi estimada em 1:8.804 RN, com base num estudo retrospectivo, sendo que 75% dos doentes eram de etnia cigana. [32,33] Estudos semelhantes em Espanha e França chegaram a incidências concordantes. [33] Um estudo realizado na China, país em que o rastreio neonatal não é universal, revelou que as doenças mais frequentemente detetadas são a PKU (1:7.855) e a acidúria metilmalônica (1:12.330), com raros casos de diagnóstico de MCAD (1:138888 nados vivos). [34] Em África, um estudo revelou que a incidência global de DHM era de 1:1.443 com predomínio da acidúria propiônica (1:14.000). [35] Na Europa, a PKU é a doença mais frequente com uma incidência entre 1:4.400 a 1:10.000, sendo que a MCAD não é rastreada em todos os países. [26] De notar que no nosso país a incidência da leucínose é também maior na etnia cigana. [36] No CR-DHM 50% dos doentes com leucínose (n=10) são de etnia cigana (dados não publicados).

As DHM associam-se a várias complicações crónicas, nomeadamente ao nível do neurodesenvolvimento, crescimento e de outros órgãos e sistemas. [5,15,16,18,19,37] De entre as patologias do PNRN, a hipermetioninemia (défice de MAT I/II) e a metilcrotonilglicinúria, cujo número de casos aumentou substancialmente com o rastreio, são na sua maioria assintomáticas e têm sido consideradas por alguns autores como “não doenças”, apenas perfis bioquímicos anormais. No entanto, a primeira pode

causar hipocarnitininemia crônica e miopatia (tal como verificado na mãe de um dos casos deste estudo), e a segunda foi associada a risco CV acrescido [38] Curiosamente, três dos cinco doentes com hipermetioninemia e um dos quatro com metilcrotonilglicinúria cursaram com atraso global do neurodesenvolvimento ligeiro. O atraso do neurodesenvolvimento/défice intelectual, relativamente frequentes na população em geral, são uma manifestação inespecífica de muitas DHM, sendo difícil estabelecer com segurança o nexo causal, como nas “não doenças” acima referidas. [9,11,18,26,34] Na nossa coorte, as aminoacidopatias/doenças do ciclo da ureia e as acidúrias orgânicas são os grupos com maior prevalência de problemas de neurodesenvolvimento (44,1% e 66,7% dos doentes, respetivamente). Quando comparado com a literatura, a epilepsia foi uma complicação pouco frequente, presente apenas numa criança com acidúria metilmalónica com homocistinúria por défice de cobalamina C/D. [15,18,21] Os problemas de crescimento foram os menos frequentes em todos os grupos. A hepatopatia crónica foi registada num dos doentes com tirosinemia tipo I. [1,9,17–19,29] A patologia cardíaca foi mais comum no grupo das acidúrias orgânicas (13,3%) e nas doenças da β -oxidação dos AG (13%), o que está de acordo com a literatura. [1,9,18,37]

Um dos marcadores associados ao sucesso no PNRN é a data de início do tratamento nos recém-diagnosticados. A idade aquando da instituição do tratamento não sofreu grandes alterações ao longo dos anos, no entanto demonstra estar ligeiramente acima da média nacional. Por exemplo, no ano de 2020 a média nacional foi de 10,9 dias de vida enquanto que a do nosso estudo foi de 14,0. No ano de 2019 o início do tratamento ocorreu, em média, passado 14,6 dias no nosso estudo e 10,3 dias de vida em Portugal. [6] Esta discrepância poderá ser consequência de algum viés de análise, que não foi feita por patologia ou grupos de patologias atendendo ao pequeno tamanho da coorte. Avaliado em conjunto, os casos de referenciação ao CR-DHM com início de tratamento mais tardio justificam-se pela opção por um segundo teste de confirmação no domicílio, com doentes por vezes difíceis de localizar, como foram o caso da MCAD (etnia cigana) no início do período de estudo, e o caso de hiperfenilalaninemia ligeira de 2011, referenciado apenas aos 5 meses, aquando da diversificação alimentar. Por outro lado, as médias nacionais em comparação, englobam todos os casos do PNRN (incluindo hipotireoidismo e fibrose quística), o que pode igualmente constituir um fator de viés relevante. [6]

A expansão do PNRN trouxe novos desafios sendo um deles a abordagem em fase pré-sintomática, o que, se por um lado pode melhorar o prognóstico, por outro impõe uma

abordagem individualizada de cada doente, sendo mais difícil estabelecer *guidelines* genéricas. A ausência de manifestações clínicas também dificulta a adesão terapêutica. Todos os doentes com PKU foram tratados com dieta restrita em fenilalanina, de acordo com as *guidelines* internacionais. [17,19,26,39] A nitisinona, associada a dieta restrita em tirosina, foi o fármaco usado no tratamento dos doentes com tirosinémia tipo I. Um estudo mostrou uma taxa de sobrevivência global de 97,5% com a nitisinona. [23] Em Portugal, outro estudo demonstra que os doentes tratados com este fármaco têm um bom controlo metabólico e poucos efeitos adversos associados. [23] Nas doenças do ciclo da ureia, a base do tratamento é a dieta de restrição proteica com ou sem suplemento de aminoácidos essenciais e a suplementação de arginina, exceto na hiperargininémia, associada aos quelantes de amónia. [1,17,19,27,40] A base do tratamento da leucínose é a dieta de restrição em aminoácidos ramificados, cuja execução é muito difícil, sendo um grande desafio clínico manter estes doentes livres de descompensações metabólicas graves e encefalopatia crónica. [1,17,19,24,27] O transplante hepático tem sido advogado como uma opção terapêutica na leucínose, apesar de apenas 10-15% da enzima em falta estar localizada no fígado. [16,17,24] Nos últimos anos, os casos seguidos no CR-DHM do CHUC têm sido propostos para transplante hepático, com boa evolução até ao momento. A população com DHM representa uma porção significativa dos transplantes hepáticos pediátricos, correspondendo a cerca de 8-13%. [16] Só no primeiro ano de vida, as DHM representam 53% dos casos de falência hepática aguda, denotando uma correlação importante com patologia hepática já evidenciada no nosso estudo. [1,16,17,24] Na nossa instituição, que é Centro Nacional de Transplante Hepático Pediátrico, as DHM representam 16% das indicações para transplante, sendo a segunda etiologia mais frequente, a seguir à atresia das vias biliares (dados não publicados). As acidúrias orgânicas são doenças do catabolismo do esqueleto carbonado dos aminoácidos, pelo que a terapêutica se baseou na dieta de restrição do(s) aminoácido(s) tóxicos e na suplementação com carnitina para compensar o seu consumo necessário à eliminação dos ácidos orgânicos acumulados pela urina. A maioria dos casos da série em discussão (73,3%) fazia suplementação com carnitina, monitorizada regularmente pelos níveis plasmáticos, tal como é a prática na maioria (94%) dos CR em todo o mundo. [21] Os doentes com défice do metabolismo das cobalaminas do nosso estudo foram tratados com doses elevadas de hidroxycobalamina intramuscular e betaína oral, com ou sem ácido fólico e carnitina, de acordo com a *legis art.* [1,19,21] Nos primeiros anos do período do estudo, fez-se também restrição proteica e metronidazol para reduzir a acumulação de ácido metilmalónico, mas essa prática foi substituída pela vitamina B12 em doses elevadas. O metronidazol foi utilizado em 33,3% dos casos de acidúria

orgânica, com o objetivo de diminuir a síntese do propionato, precursor de ácido metilmalónico, pelas bactérias intestinais. [1,17–19,21,27] No grupo das doenças da β -oxidação dos AG, o tratamento baseou-se na evicção de períodos de jejum prolongado e na suplementação com carnitina, que foi realizada em 65,2%, de acordo com o preconizado. [1,17,19] O grupo quatro inclui os filhos de mães com doença metabólica. Estes RN apresentam alterações metabólicas transitórias por doença materna não diagnosticada. Tal como o nosso estudo evidencia, o prognóstico destes RN, que têm alta do CR-DHM após confirmação do normal estado metabólico, é bom. [6,29]

Os doentes com DHM são complexos e exigem uma equipa multidisciplinar para o acompanhamento durante toda a vida. No nosso estudo, a média de consultas de DHM no primeiro ano de vida foi de 7,5. Relativamente aos quatro anos subsequentes ao primeiro ano de seguimento, mais de 86,7% dos casos teve dez ou mais consultas (média de aproximadamente 2,7 consultas por ano). Importa lembrar que incluímos apenas as consultas de DHM, sendo que muitas destas crianças têm outras consultas como Nutrição, Psicologia, Oftalmologia, Neurologia e Hepatologia, entre outras. A norma da Direção Geral da Saúde de 2017 (Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referenciação de Doenças Hereditárias do Metabolismo em Idade Pediátrica e no Adulto, Norma de Orientação Clínica nº 012/2017, de 12/07/2017) estabelece que o controlo clínico destes doentes, em consulta de DHM, deve ser, pelo menos, anual. [22]

Cerca de 38% dos doentes teve um ou mais episódios de descompensação/risco de descompensação com necessidade de recorrer ao SU do HP. Isto significa que a maioria dos doentes não teve descompensações ou que estas foram prevenidas/tratadas no domicílio sob o acompanhamento da equipa médica, de enfermagem e de nutrição. Os doentes com patologias com risco de descompensação metabólica têm regimes de crise para aplicar no domicílio e em meio hospitalar. Neste contexto, a educação do doente e famílias e a divulgação das DHM entre os trabalhadores de saúde e a comunidade em geral é de extrema importância. Apesar das DHM serem doenças com grande potencial de gravidade, o grande progresso do conhecimento nesta área tem permitido que a maioria dos doentes se encontrem controlados. De notar que todos os casos de leucinose, acidúria metilmalónica (com homocistinúria por défice de cobalamina C/D e deficiência de metilmalonil CoA mutase) e doenças do ciclo da ureia apresentaram, pelo menos, uma descompensação. Estas doenças têm maior risco de descompensação metabólica, mesmo com um bom controlo terapêutico habitual. Na maioria dos casos, estes episódios diminuem de frequência com a idade. [21,24,40]

Ocorreram duas mortes (2,7%) durante o período de estudo: uma acidúria metilmalônica por deficiência de metilmalonil CoA mutase e uma CACT, com oito e nove dias de vida, respectivamente. Em ambos os casos, o rastreio foi realizado nos RN já gravemente doentes. Apesar de não permitir a sobrevivência dos doentes em causa, o rastreio foi importante para o diagnóstico da DHM fatal, vindo a permitir o adequado aconselhamento genético.

CONCLUSÃO

Estima-se que, atualmente, sejam mais de 1000 as DHM conhecidas e estudadas e o seu número tem aumentado muito nos últimos anos, com o avanço dos estudos genéticos. [3,13,14]

Apesar de raras, desde o início do rastreio em 1979, e até 2020, já foram diagnosticadas 853 crianças com DHM, com uma incidência global de 1:2.303. [6]

Em Portugal, a taxa de adesão ao PNRN é de quase 100%, o que não ocorre em todos os países. [6,7,29,34] A educação e a literacia dos pais, assim como dos profissionais de saúde, são fundamentais para a aceitação e controlo da doença. [6]

Todos os estudos pioneiros nesta área tão rica de investigação incidem em grande parte em tratamentos possivelmente curativos e não só de compensação da doença. [3,11,20] Esperam-se grandes avanços nesta temática nos próximos tempos.

O alargamento do PNRN a outras DHM além da PKU em 2006 foi um importante desafio não só para o Laboratório de Rastreio, mas também para os CR-DHM que recebem os RN com rastreio positivo. Tem havido nos últimos anos um alerta para as doenças raras, sendo a sua integração em programas de rastreio NN uma possibilidade à medida que forem aparecendo terapêuticas que modifiquem significativamente para melhor a história natural da doença. [6,29]

O prognóstico das doenças incluídas no PNRN, em especial as DHM estudadas neste trabalho, está claramente interligado com um diagnóstico precoce e um tratamento eficaz. Os resultados positivos que o nosso estudo demonstra é a prova de que um adequado diagnóstico, seguimento e tratamento regulares e controlo de possíveis complicações não evitáveis, pode melhorar muito a qualidade de vida da criança portadora de DHM e ter um impacto significativo no futuro da própria e dos que a rodeiam.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento muito especial às minhas orientadoras, Dr^a. Ana Ferraz e Prof.^a Doutora Luísa Diogo, pela dedicação a este trabalho e pelo apoio que sempre me deram ao longo da sua elaboração.

Agradeço também à Prof.^a Doutora Laura Vilarinho e restante equipa do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge pela colaboração e ajuda na recolha dos dados em falta.

Agradeço aos meus pais, à minha irmã, às minhas avós e a toda a família por me acompanharem em todo o meu percurso e estarem sempre a torcer por mim. Aos meus avós que, mesmo longe, me transmitem força quando mais preciso. Espero que estejam orgulhosos.

Um obrigada ao Francisco, pelo apoio e paciência 24 horas por dia.

À minha madrinha de curso, Leonor, agradeço a amizade e os conselhos desde o primeiro ano.

Aos meus amigos, um agradecimento especial pelo companheirismo, pela amizade e pela compreensão das minhas ausências ao longo destes seis anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ferreira CR, van Karnebeek CDM. Inborn errors of metabolism, 2019, p. 449–81. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00022-9>.
- [2] Vernon HJ. Inborn errors of metabolism: Advances in diagnosis and therapy. *JAMA Pediatr* 2015;169. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0754>.
- [3] Martins E. Inherited metabolic disorders: a century of evolution. *NASCER E CRESCER - BIRTH GROWTH Med J* 2020;29. <https://doi.org/10.25753/BirthGrowthMJ.v29.i3.20653>.
- [4] Arnold GL. Inborn errors of metabolism in the 21st century: past to present. *Ann Transl Med* 2018;6. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.36>.
- [5] Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, et al. Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Pediátrica Port* 2006.
- [6] Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P. Programa Nacional de Rastreio Neonatal – Relatório de 2020. Inst Nac Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2020.
- [7] Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, et al. Programa português de cribado neonatal. *Rev Esp Salud Publica* 2021;95.
- [8] Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9048-z>.
- [9] Kruszka P, Regier D. Inborn errors of metabolism: From preconception to adulthood. *Am Fam Physician* 2019;99.
- [10] Arélin M, Beblo S. Newborn screening of metabolic disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0456>.
- [11] Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102. <https://doi.org/10.1542/peds.102.6.e69>.
- [12] Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. *Newborn Errors of Metabolism* 2021.
- [13] Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med* 2019;21. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0022-8>.
- [14] IEMbase - Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase n.d. <http://www.iembase.org/iem-search.asp> (accessed April 4, 2022).
- [15] Ferreira CR, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. I. Movement disorders. *Mol Genet Metab* 2019;127. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.03.007>.
- [16] Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab* 2019;127. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.002>.
- [17] Rice GM, Steiner RD. Inborn errors of metabolism (metabolic disorders). *Pediatr Rev* 2016;37. <https://doi.org/10.1542/pir.2014-0122>.
- [18] Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am* 2018;65. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.002>.
- [19] Balakrishnan U. Inborn Errors of Metabolism—Approach to Diagnosis and Management in Neonates. *Indian J Pediatr* 2021;88. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03759-9>.
- [20] Rutten MGS, Rots MG, Oosterveer MH. Exploiting epigenetics for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2020;43. <https://doi.org/10.1002/jimd.12093>.
- [21] Ferreira de Almeida M. Consenso para o tratamento nutricional das acidúrias isovalérica, propiónica e metilmalónica. *Port J Pediatr* 2007;38.

- [22] Ordem dos Médicos, Departamento da Qualidade na Saúde. Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referenciação de Doenças Hereditárias do Metabolismo em Idade Pediátrica e no Adulto. 2017.
- [23] Oliveira JF, Rodrigues M, Costa C, Janeiro P, Almeida IT, Vilarinho L, et al. Tirosinemia Tipo 1: O Passado e o Presente Numa Unidade de Doenças Metabólicas Type 1 Tyrosinaemia: Past and Present in a Metabolic Disease Unit. *Acta Pediátrica Port* 2016;47.
- [24] Rocha JC, Martins E, Cabral A, Almeida MF De. Consenso para o tratamento nutricional da leucinose. *Acta Pediátrica Port* 2007;38.
- [25] J. Zschocke, G Hoffman. *Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. 2011.
- [26] Ferreira de Almeida M. Consenso para o tratamento nutricional de fenilcetonúria. *Port J Pediatr* 2007.
- [27] Alfadhel M, Al-Thihli K, Moubayed H, Eyaid W, Al-Jeraisy M. Drug treatment of inborn errors of metabolism: A systematic review. *Arch Dis Child* 2013;98. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303131>.
- [28] Stockler-Ipsiroglu S, Potter BK, Yuskiv N, Tingley K, Patterson M, van Karnebeek C. Developments in evidence creation for treatments of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2021;44. <https://doi.org/10.1002/jimd.12315>.
- [29] Fabie NA V., Pappas KB, Feldman GL. The Current State of Newborn Screening in the United States. *Pediatr Clin North Am* 2019;66. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.007>.
- [30] Ficiocioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: When to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatr Neurol* 2011;45. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.07.006>.
- [31] Ramos L, Cunha M, Vicente L, Velho S, Canha J, Pragana L, et al. Leucinose Neonatal. Experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra. *Port J Pediatr* 1999.
- [32] Pinho e Costa P, Vilarinho L. Incidência da deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) em Portugal. *Repositório Científico Do Inst Nac Saúde* 2014.
- [33] Ventura F V., Leandro P, Luz A, Rivera IA, Silva MFB, Ramos R, et al. Retrospective study of the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Portugal. *Clin Genet* 2014;85. <https://doi.org/10.1111/cge.12227>.
- [34] Deng K, Zhu J, Yu E, Xiang L, Yuan X, Yao Y, et al. Incidence of inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry in China: A census of over seven million newborns between 2016 and 2017. *J Med Screen* 2021;28. <https://doi.org/10.1177/0969141320973690>.
- [35] Therrell BL, Padilla CD. Newborn screening in the developing countries. *Curr Opin Pediatr* 2018;30. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000683>.
- [36] Quental S, Macedo-Ribeiro S, Matos R, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, et al. Molecular and structural analyses of maple syrup urine disease and identification of a founder mutation in a Portuguese Gypsy community. *Mol Genet Metab* 2008;94. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.02.008>.
- [37] Ferreira CR, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. IV. Metabolic cardiovascular disease. *Mol Genet Metab* 2021;132:112–8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.12.290>.
- [38] Martins E, Marcão A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency in Portugal: High frequency of a dominantly inherited form in a small area of douro high lands. *JIMD Rep.*, vol. 6, 2012. https://doi.org/10.1007/8904_2011_124.
- [39] Ferreira F, Sousa L, Azevedo Carmen, Neiva R, Fonseca H, Marcão A, et al. Fenilcetonúria em Portugal: 40 anos de rastreio neonatal (1979-2019). *Repositório Científico Do Inst Nac Saúde* 2020.
- [40] Rocha JC, Sequeira S, Cabral A, Almeida MF De. Consenso para o tratamento nutricional das Doenças do Ciclo da Ureia. *Acta Pediátrica Port* 2009;40.

