

FORUM

CONSELHOS CIENTÍFICOS  
DOS LABORATÓRIOS DO ESTADO

25

Outubro de 2021

Auditório do LNEC em Lisboa

**SEMINÁRIO**

**A INVESTIGAÇÃO NOS  
LABORATÓRIOS DO ESTADO  
E A CONSTRUÇÃO DE UMA  
SOCIEDADE SEGURA E  
MAIS RESILIENTE**

# Programa Nacional do Rastreo Neonatal Para Doenças Raras

Ana Marcão



REPÚBLICA  
PORTUGUESA

instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge





## Programa de Rastreio Neonatal

- Programa integrado de saúde pública, sistemático, e destinado a todos os recém-nascidos com nascimento em Portugal.

- Objetivo Principal: diagnóstico pré-sintomático de forma a instituir terapia precoce, com claros benefícios para o RN.

# Programa Nacional de Rastreio Neonatal

Despacho de 13 abril de 1981 – criação da Primeira Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce e do Centro Coordenador Nacional  
Despacho nº 752/2010 – Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

## Despacho n.º 7276/2019, de 6 de agosto. Aprovação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal

São objetivos específicos do Programa:

- a) Rastrear e diagnosticar precocemente, na criança, doenças hereditárias ou não, cujo tratamento evite atraso mental, doença física irreversível ou a morte;
- b) Encaminhar os doentes identificados para os Centros de Tratamento da rede nacional;
- c) Contribuir para a gestão integrada dos cuidados e a resposta às necessidades desses doentes e das suas famílias;
- d) Promover a investigação nessas doenças e a disseminação do conhecimento;
- e) Desenvolver intervenções que melhorem o conhecimento das doenças identificadas pelo rastreio na comunidade e entre os profissionais de saúde.

# Investigação em Doenças Raras

J Inher Metab Dis (2010) 33 (Suppl 3):S133–S138  
DOI 10.1007/s10545-010-9048-z

RESEARCH REPORT

## Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry

Laura Vilarinho · Hugo Rocha · Carmen Sousa · Ana Marcão · Helena Fonseca · Mário Bogas · Rui



Available online at www.sciencedirect.com  
ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism 93 (2008) 475–480

Molecular Genetics and Metabolism

www.elsevier.com/locate/ymgme

Brief Communication

Spectrum of *MMACHC* mutations in Italian and Portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type

Célia Nogueira <sup>a,1</sup>, Chiara Aiello <sup>b,1</sup>, Roberto Cerone <sup>c</sup>, Esmeralda Martins <sup>d</sup>, Ubaldo Caruso <sup>e</sup>, Isabella Moroni <sup>e</sup>, Cristiano Rizzo <sup>b</sup>, Luísa Diogo <sup>f</sup>, Elisa Leão <sup>g</sup>, Patrícia Matias <sup>h</sup>, Patrícia Pereira <sup>h</sup>, Mónica Castejón <sup>g</sup>, António

JIMD Reports

DOI 10.1007/8904\_2014\_400

RESEARCH REPORT

## Newborn Screening for Homocystinuria Revealed a High Frequency of MAT I/III Deficiency in Iberian Peninsula

Ana Marcão · Maria L. Couce · Célia Nogueira · Helena Fonseca · Filipa Ferreira · José M. Fraga · M. Dolores Bóveda · Laura Vilarinho

European Journal of Pediatrics  
https://doi.org/10.1007/s00431-018-0331-5-2

ORIGINAL ARTICLE



## Follow-up of fatty acid $\beta$ -oxidation disorders in expanded newborn screening era

Patrícia Janeiro <sup>1</sup>, Rita Jotta <sup>2</sup>, Ruben Ramos <sup>3</sup>, Cristina Florindo <sup>3</sup>, Fátima V. Ventura <sup>3</sup>, Laura Vilarinho <sup>4</sup>, Isabel Tavares de Almeida <sup>3</sup>, Ana Gaspar <sup>1</sup>



International Journal of Neonatal Screening



Article

## Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies

Ana Marcão <sup>1,4</sup>, Celeste Barreto <sup>2,4,5</sup>, Luísa Pereira <sup>2</sup>, Luísa Guedes Vaz <sup>3</sup>, José Cavaco <sup>4</sup>, Ana Casimiro <sup>4</sup>, Miguel Félix <sup>5</sup>, Teresa Reis Silva <sup>5</sup>, Telma Barbosa <sup>6</sup>, Cristina Freitas <sup>7</sup>, Sidónia Nunes <sup>7</sup>, Verónica Fátima <sup>8</sup>, Lúcia Lopes <sup>1</sup>, Margarida Amaro <sup>8,4</sup> and Laura Vi

ACTA MÉDICA PORTUGUESA 1992; 5:131-134

METABOLISMO

C  
I V

JIMD Reports  
DOI 10.1007/8904\_2011\_124

RESEARCH REPORT

## RASTREIO NACIONAL DA FENILCETONÚRIA, HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO E HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRARRENAIS

R. VAZ OSÓRIO, LAURA VILARINHO, J. PIRES SOARES

bjhr research paper

## Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference

Stephan Lobitz <sup>1,2</sup>, Paul Telfer <sup>3</sup>, Hema Gela <sup>4</sup>, Bichr Allaf <sup>5</sup>, Michael Angastlitsch <sup>6</sup>, Carolina Backman Johansson <sup>7</sup>, Catherine Budenz <sup>8</sup>, Celeste Berto <sup>9</sup>, Marcell J. Bours <sup>10</sup>, Duran Causan <sup>11</sup>, Matthew Charlton <sup>12</sup>, Cathy Coppinger <sup>13</sup>, Yvonne David <sup>14</sup>, Marianne de Montalembert <sup>15</sup>, Patrick Ducrotoy <sup>16</sup>, Elena Dulín <sup>17</sup>, Ralph Fingerhut <sup>18</sup>, Claudia Frömmel <sup>19</sup>, Luísa Garcia-Morin <sup>20</sup>, Béatrice Gué- s <sup>21</sup>, Ute Holtkamp <sup>18</sup>, Baba Inusa <sup>22</sup>, hn James <sup>23</sup>, Marina Kleanthous <sup>24</sup>

Summary

Sickle Cell Disease (SCD) is an increasing global health problem and presents significant challenges to European health care systems. Newborn screening (NBS) for SCD enables early initiation of preventive measures and has contributed to a reduction in childhood mortality from SCD. Policies and methodologies for NBS vary in different countries, and this might have consequences for the quality of care and clinical outcomes for SCD across Europe. A two-day Pan-European consensus conference was held in Berlin in April 2017 in order to appraise the current status of NBS for SCD and to develop consensus-based statements on indications and methodology for NBS for SCD in Europe. More than 50 SCD experts from

Med Screen OnlineFirst, published on June 1, 2016 as doi:10.1177/0969141316641149

J Med Screen  
0(0) 1-6  
© The Author(s) 2016  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions  
DOI: 10.1177/096914131664114  
msc.sagepub.com  
SAGE

## Picture of cobalamin C/D defects after newborn screening era

larcão, H Rocha, C Sousa, H Fonseca, C Valongo

Eur J Pediatr (2008) 187:509–513  
DOI 10.1007/s00431-007-0556-2

ORIGINAL PAPER

## Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I

Paula Garcia · Esmeralda Martins · Luísa Diogo · Hugo Rocha · Ana Marcão · Célia Nogueira · L Vilarinho

JIMD Reports  
DOI 10.1007/8904\_2011\_124

RESEARCH REPORT

## Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiency in Portugal: High Frequency of a Dominantly Inherited Form in a Small Area of Douro High Lands

E Martins · A Marcão · A Bandeira · H Fonseca · C Nogueira · L Vilarinho



biomedicines



Case Report

## Role of RNA in Molecular Diagnosis of MADD Patients

Célia Nogueira <sup>1,2</sup>, Lisbeth Silva <sup>1</sup>, Ana Marcão <sup>3</sup>, Carmen Sousa <sup>2</sup>, Helena Fonseca <sup>2</sup>, Hugo Rocha <sup>2</sup>, Teresa Campos <sup>3</sup>, Elisa Leão Teles <sup>3</sup>, Esmeralda Rodrigues <sup>3</sup>, Patrícia Janeiro <sup>4</sup>, Ana Gaspar <sup>4</sup> and Laura Vilarinho <sup>1,2\*</sup>

GUIDELINES

## Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency

Martina Huemer <sup>1,2,3</sup>, Daria Diodato <sup>4</sup>, Bernd Schwalm <sup>5</sup>, Manuel Schiff <sup>6,7,8</sup>, Anabela Bandeira <sup>9</sup>, Jean-François Bousquet <sup>10,11</sup>, Alberto Burlina <sup>11</sup>, Roberto Cerone <sup>12</sup>, Maria L. Couce <sup>13</sup>, Angeles Garcia-Cazorla <sup>14</sup>, Giancarlo la Marca <sup>15</sup>, Elisabetta Poggioli <sup>16</sup>, Laura Vilarinho <sup>17</sup>, James D. Westfeldt-Adam <sup>18,19</sup>, Viktor Kozlich <sup>20</sup>, Henk Blom <sup>21</sup>, Matthias R. Baumgartner <sup>12</sup>, Carlo Dionisi-Vici <sup>22</sup>

European Journal of Pediatrics (2019) 178:21–32  
https://doi.org/10.1007/s00431-018-03292-x

REVIEW



## Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence

# Divulgação e informação sobre o Rastreo Neonatal



## O teste do pezinho na internet

Sabia que

agora pode ver na internet se a ficha com o sangue do seu filho já chegou ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e se os resultados do rastreio estão normais?

E se não tiver acesso à internet?

Apresente no Centro de Saúde o talão que lhe entregaram na altura da colheita, e aí será ajudado.



Programa Nacional de Rastreio Neonatal  
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4000-055 Porto  
[www.diagnostico precoce.pt](http://www.diagnostico precoce.pt)

### teste do pezinho o que é?

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce diagnostica doenças nas primeiras semanas de vida do bebé, tratando-as precocemente.

**Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce**

**Instituto Nacional de Saúde**  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4000-055 Porto

Local da formação:  
Centro de Saúde Pública **Doutor Gonçalves Ferreira**  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4000-055 Porto

N 41° 8' 39,23"  
W 8° 36' 19,75"

**Pré-inscrição** na Plataforma de Formação do INSA  
<http://formex.insa.pt>

**Inscrição** no valor de €20 (vinte euros), o pagamento é efetuado por transferência bancária para o NIB 0781 0112 0000000405 61. A inscrição será confirmada pelo Gabinete de Formação após recepção do comprovativo da transferência.

**Data limite de inscrição** 15 de Outubro de 2021

**Contactos**

**Instituto Nacional de Saúde**  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4000-055 Porto

**Instituto Nacional de Saúde**  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4000-055 Porto

**Um dia com o**

### Teste do pezinho o que é?

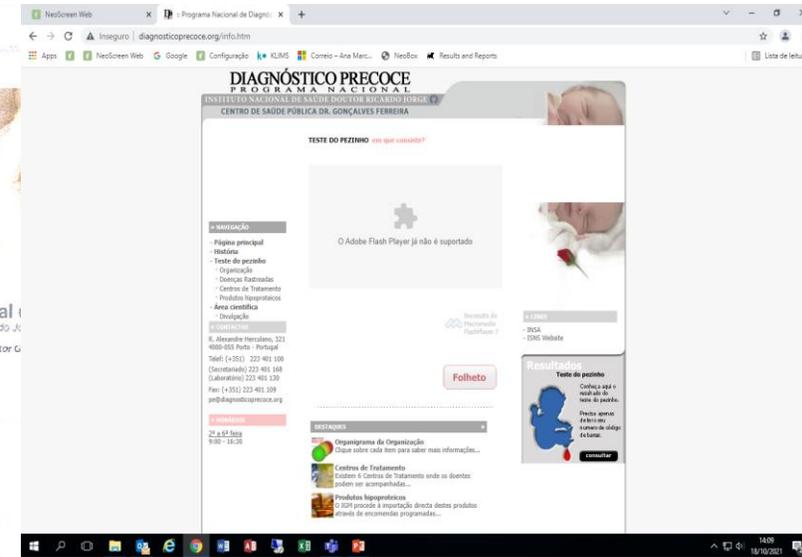
O Programa Nacional de Rastreio Neonatal diagnostica doenças nas primeiras semanas de vida do bebé, tratando-as precocemente.

**Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce**

**Instituto Nacional de Saúde**  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4000-055 Porto

**Um dia com o**

**O que é o rastreio neonatal?  
Que doenças se diagnosticam?  
Como devem proceder os pais?  
Os pais são avisados dos resultados?  
Que resultados esperar?  
Obrigatório?**



### Programa Nacional de Rastreio Neonatal

**Relatório 2019**

Comissão Executiva do Programa  
Laura Vilarento, Paula Garcia, Paulo Pinho e Costa



# Cartão para colheita de amostra para Rastreo Neonatal



2022-08-31

LOT 7153019/W171

903™

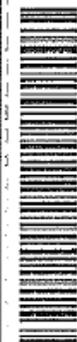


ISN 5201900063300

DGH URN-IM21\_03

Papel de filtro  
certificado para  
rastreo neonatal

PROGRAMA NACIONAL DO RASTREIO NEONATAL	
Se esta colheita for uma repetição, assinale com uma cruz <input type="checkbox"/>	
Nome da Mãe _____	
Endereço _____	
C. Postal _____	
Localidade _____	
Nascimento _____	Idade Gestacional _____
Colheita _____	Peso _____
Alimentação - Peito <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/>	Ictericia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Medicação <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Qual _____	Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Local de Colheita _____	Gêmeos <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º
Seg. Soc. <input type="checkbox"/> ADSE <input type="checkbox"/>	
Nº Beneficiário _____	
Nº Utente _____	
Local de Colheita _____ Distrito _____	
 COLABORE CONNOSCO no pezinho do bebé pode estar o seu futuro	ENVIAR PARA: INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE Unidade de Rastreo Neonatal, Metabolismo e Genética Rua Alexandre Herculano, 321 4000-055 Porto Telef. 223 401 168 / 18 / 70



ISN 5201900063300

Para os Pais  
NOTA: CONSERVE ESTE TALÃO  
Confirme a receção de ficha e o  
resultado do teste do seu filho em  
[www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt) duas semanas  
após a colheita, com este número de código  
de barras e o seu número de telefone de contacto.

- ✓ Cartões para colheita da amostra e folhetos informativos são enviados gratuitamente para todos os centros de colheita
- ✓ Código de barras único e número de telefone permitem acesso ao resultado

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

# Colheita de amostra para o Rastreo Neonatal

## Quando?

Entre o 3º e o 6º dia de vida do RN, assegurando 48h de alimentação adequada à sua idade gestacional/peso.

Preferencialmente no  
3º dia de vida

## Como?

Nas zonas laterais do pé do RN, junto ao calcanhar  
Utilizando lanceta adequada ao rastreo neonatal  
Colher diretamente para o cartão de Guthrie

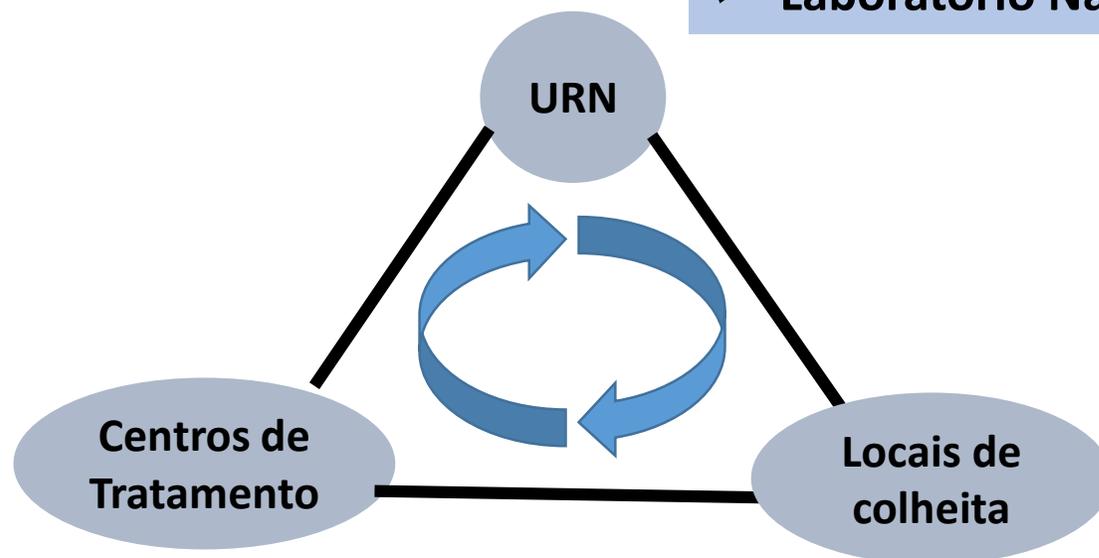


# Organização do Programa Nacional de Rastreio Neonatal

- ✓ Presidente (Presidente do INSA)
- ✓ Comissão Técnica Nacional
- ✓ Comissão Executiva

- ✓ Rastreio voluntário
- ✓ Consentimento informado implícito

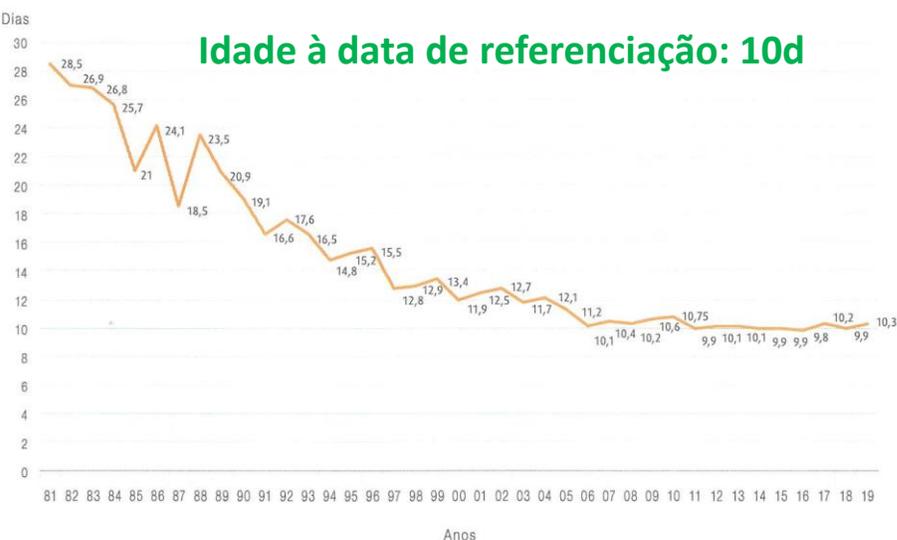
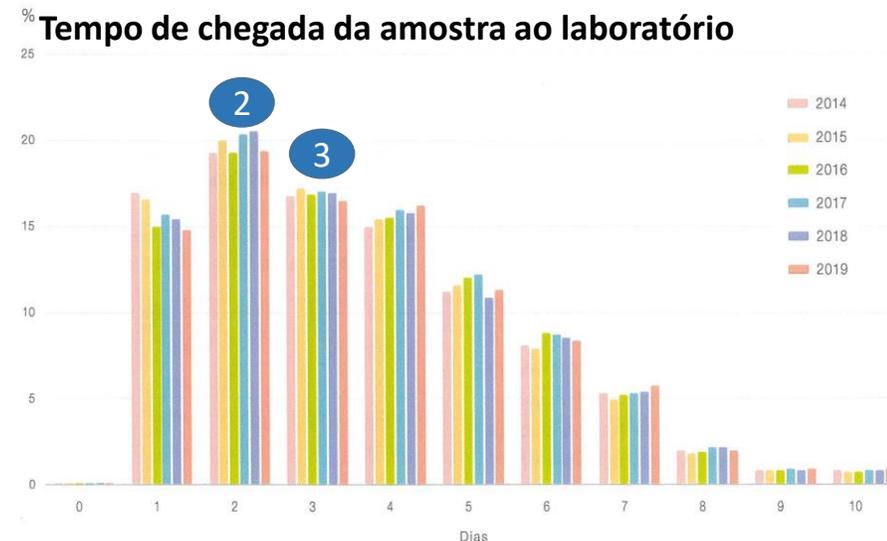
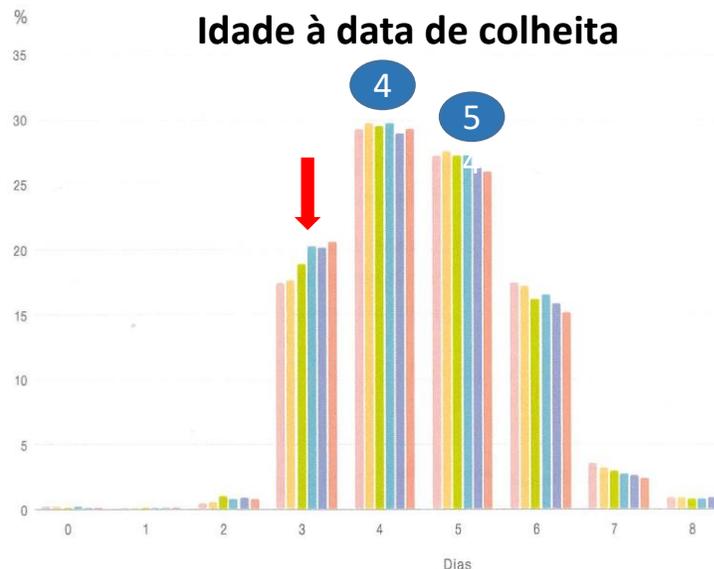
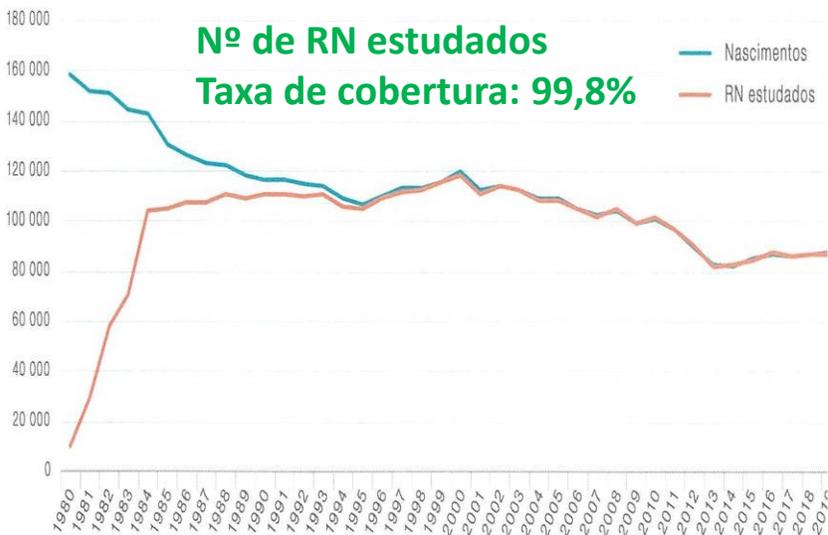
- ✓ Laboratório Nacional (350 RN/d) – INSA Porto



- ✓ Unidades de Saúde Familiar
- ✓ Hospitais Públicos
- ✓ Hospitais /Clínicas particulares

- ✓ Hospitais Centrais com consulta especializada
- ✓ Centros de Referência (FQ, DHM)

# Indicadores do Programa Nacional de Rastreio Neonatal



- ✓ Prevalência ao nascimento das patologias rastreadas
- ✓ Taxa de falsos positivos (pedidos de repetição) e falsos negativos

- Avaliação externa da qualidade
- Revisão regular de cut-offs e algoritmos de rastreio
- Implementação de testes de segunda linha

- Relatório anual do Programa
- Reunião anual da comissão Técnica Nacional
- Colaboração com associações de doentes

- Visualização de resultados na internet
- Avaliação de satisfação

# Que patologias rastrear? - Critérios de Wilson-Jungner



# Hipotiroidismo Congénito

**Hipoatividade e hipotonia**

**Macroglossia**

**Atraso de desenvolvimento /baixa estatura**

**Atraso mental severo e irrecuperável**

**Alterações neurológicas irreversíveis**

**Prevalência em Portugal: 1:2 867 RN**

**Tratamento: levotiroxina oral (L-tiroxina - T4)**

**Baixa percentagem de casos  
com origem genética**

**Método de rastreio: determinação do TSH ↑ e T4 ↓ por imunoensaio de fluorescência (Delphia®)**

# Doenças Hereditárias do Metabolismo

Doenças genéticas com prevalência muito variável (>1: 10 000/ <1: 500 000)  
Elevada heterogeneidade genética e fenotípica (bioquímica e clínica)  
(24 patologias distintas)

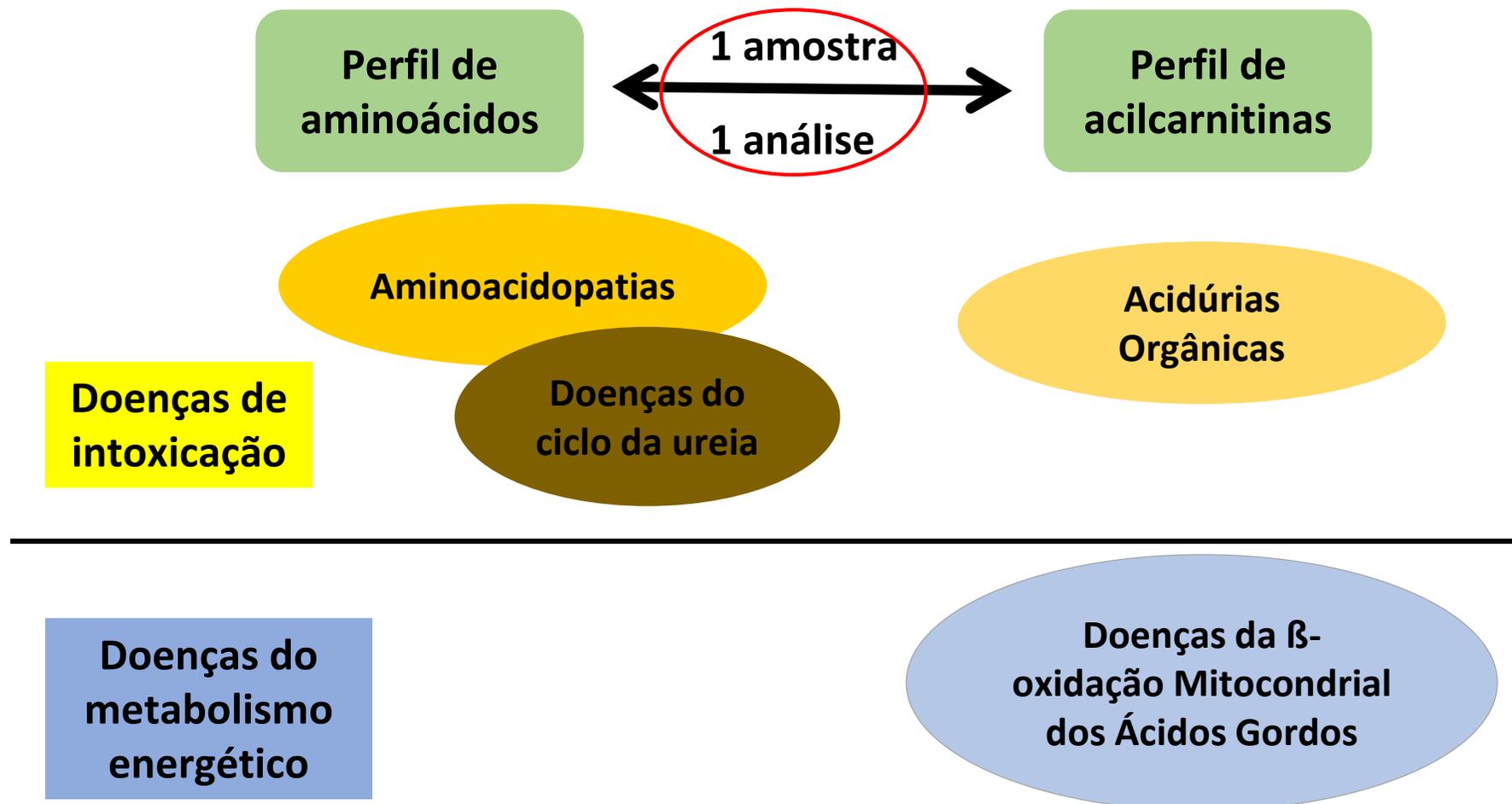
Prevalência total em Portugal - 1: 2 303 RN

Tratamento: Doenças de intoxicação (aminoacidopatias, ciclo da ureia, acidúrias orgânicas)  
**Restrição proteica (produtos hipoproteicos)**

Doenças do metabolismo energético ( $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos)  
**Evitar situações de elevado consumo energético (jejum prolongado, exercício físico intenso, stress metabólico)**  
**Fornecer substratos energéticos alternativos**

# Rastreo de Doenças Hereditárias do Metabolismo

Método: análise por ms/ms de derivados butilados de aminoácidos e acilcarnitinas



# Doenças Hereditárias do Metabolismo

## -Fenilcetonúria (PKU) / Hiperfenilalaninemias

- Tirosinemia Tipo I
- Tirosinemia Tipo II
- Leucinose (MSUD)
- Homocistinúria Clássica
- Hipermetioninemia (Déf. MAT)

## -- Citrulinemia Tipo I

- Acidúria Arginino-Succínica
- Hiperargininemia

## -- Acidúria Propiónica (PA)

- Acidúria Metilmalónica (MMA: Mut-, Def Cbl C/D)
- Acidúria Isovalérica (IVA)
- Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)
- Acidúria Glutárica Tipo I (GA I)
- 3-Metilcrotonilglicinúria (Déf. 3-MCC)
- Acidúria Malónica

## - Def. da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCADD)

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

Aminoacidopatias

Doenças do ciclo da ureia

Acidúrias Orgânicas

Doenças da  $\beta$ -oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos

# Fibrose Quística

Doença genética (elevada frequência na população caucasiana)  
Elevada concentração de ião  $\text{Cl}^-$  no suor (Teste do suor)  
Elevada heterogeneidade genética e fenotípica  
Clínica multissistémica, com evolução progressiva e irreversível:  
Infeções respiratórias recorrentes (falência cardio-respiratória)  
Insuficiência pancreática: atraso de desenvolvimento /baixo peso  
Insuficiência hepática e perturbações gastro-intestinais

Prevalência em Portugal - 1: 9 318 RN

Tratamento: Prevenção de infeções respiratórias  
Suplementação alimentar  
Terapia específica dirigida aos órgãos afetados  
Terapia genética personalizada (Kalydeco, Orkambi, Kaftrio)



Método de rastreio: determinação do IRT↑ e PAP↑ por imunoensaio de fluorescência (Delphia®, Dynabio)

## Drepanocitose – Em implementação (maio de 2021)

Doença genética caracterizada por fenómenos de vaso-oclusão associados aos eritrócitos em forma de foice, típicos desta patologia.

Doença fatal: anemia hemolítica, fenómenos cardio-vasculares, crises agudas de dor, sequestração esplénica, disfunção renal e cardiopulmonar, elevada suscetibilidade a infeções.

Fenótipo HbSS é o mais frequente (Glu6Val – gene HBB- cadeia  $\beta$  da hemoglobina).

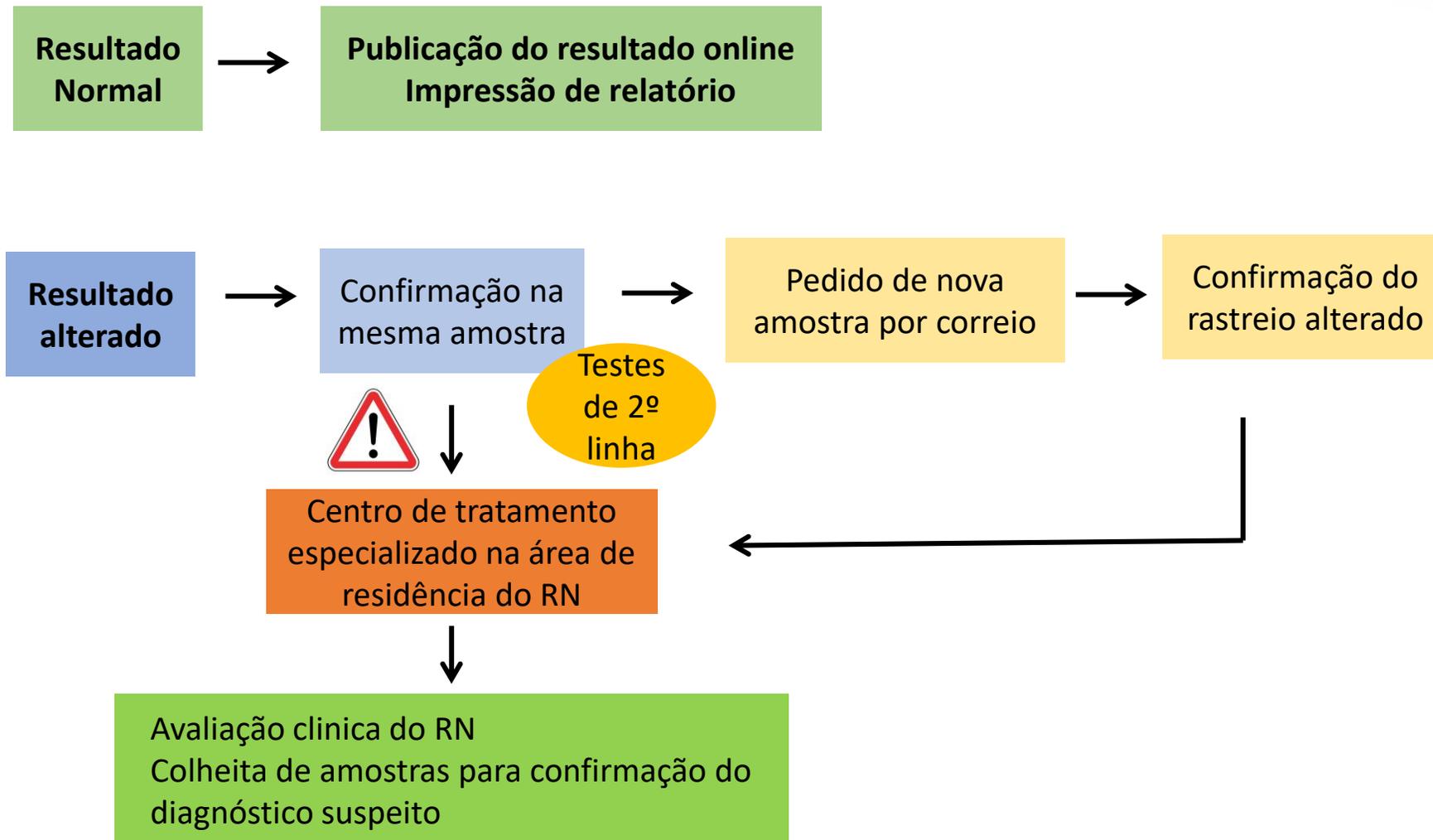
Muito frequente em zonas endémicas da malária (Índia, África, Mediterrâneo). Distribuída mundialmente devido a fenómenos de migração (300 000 RN ano com drepanocitose).

Tratamento: prevenção de infeções (vacinação), prevenção de fenómenos cardio-vasculares, controlo das crises agudas de dor (transfusões crónicas, hidroxycarbamida).

Aprox. 15 000 RN estudados – 14 doentes  
(amostra regional: Lisboa e Setúbal)

Método de rastreio: separação das diferentes formas da hemoglobina por eletroforese capilar

# Resultados do Rastreio Neonatal



# Programa Nacional de Rastreamento Neonatal – Resultados Globais

PKU	HC		DHM (24)		FQ	Drepanocitose		SMA HCSR	
1979	1981	**	2004	2009	2013	*	2018	2021	2022

Patologia	RN rastreados	Doentes	Incidência
PKU	3 890 677	356	1: 10 929
HC	3 858 535	1 346	1: 2 867
DHM	1 336 539	814	1: 2 303
FQ	531 120	57	1: 9 318
Drep.	15 000	14	—

## Incidência Global

1: 1 123

- \* Implementação de testes de 2ª linha (DHM)
- \*\* Estudos Piloto (FQ, Hiperp.Congénita Sup.Renais, Def. Biotinidase)

# O Rastreio Neonatal no Presente

## **Avanço tecnológico**

- **Novos métodos e estratégias de rastreio**
- **Tratamentos mais efetivos**



**Aumento do nº de patologias rastreadas**  
**Implementação do rastreio num número crescente de países**  
**Heterogeneidade dos programas de rastreio**



**Necessidade de harmonização global do rastreio**



**Recomendações internacionais**



# O Rastreamento Neonatal no Presente

**Que doenças rastrear?**

**Implicações éticas, sociais, legais, culturais e religiosas dos programas de rastreamento neonatal**

**Que algoritmos de rastreamento utilizar?**

**Envolvimento de decisores políticos, especialistas em saúde, associações de pais e doentes na implementação dos programas de rastreamento neonatal**

**Gestão de informação  
Gestão de bases de dados  
Proteção de dados**

**Gestão de amostras excedentárias**

**Programas de rastreamento devem ser integrados e dinâmicos: rastreamento, confirmação, aconselhamento das famílias, tratamento em centros especializados, investigação, divulgação e disseminação de conhecimento, avaliação.**

# O Futuro do Rastreio Neonatal



Perfis metabólicos?  
Perfis genómicos ?

**NBS should always ensure “more good than harm”**

FORUM

CONSELHOS CIENTÍFICOS  
DOS LABORATÓRIOS DO ESTADO

25

Outubro de 2021

Auditório do LNEC em Lisboa

**SEMINÁRIO**

**A INVESTIGAÇÃO NOS  
LABORATÓRIOS DO ESTADO  
E A CONSTRUÇÃO DE UMA  
SOCIEDADE SEGURA E  
MAIS RESILIENTE**

Obrigado!

Ana Marcão

[ana.marcao@insa.min-saude.pt](mailto:ana.marcao@insa.min-saude.pt)



REPÚBLICA  
PORTUGUESA

instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge

