

RASTREIO NACIONAL DA FENILCETONÚRIA, HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO E HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRARRENAIS

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

Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães. Porto.

RESUMO

O rastreio da fenilcetonúria (PKU) e do hipotiroidismo congénito (HC) iniciou-se em Portugal em fins de 1979, e até ao final de 1990 foram detectados 59 casos de PKU e 227 de H.C. A precocidade de início de tratamento e o desenvolvimento psico-motor até agora verificados, apontam globalmente para um desenvolvimento normal destas crianças. Foi feito um rastreio experimental da hiperplasia congénita das suprarrenais em 100.000 recém-nascidos, tendo-se concluído que, nas condições actuais, não é de manter esse rastreio a nível nacional. Está em curso um trabalho semelhante em relação à deficiência em biotinidase, e à fibrose quística do pâncreas. São discutidos os resultados obtidos bem como a relação custos/benefícios.

SUMMARY

National screening for phenylketonuria, congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia

In Portugal the screening for phenylketonuria (PKU) and congenital hypothyroidism (CH) was begun towards the end of 1979, and by 1990 59 cases of PKU and 227 cases of CH had been detected. The early initiation of treatment and the observed mental and motor development, point towards a normal development in these children. A trial screen for congenital adrenal hyperplasia was carried out in 100.000 newborns, from which it was concluded that, under the present conditions, screening at a national level is not justified. A similar study is currently being undertaken for biotinidase deficiency and cystic fibrosis. The results are discussed, as are the cost/benefits evaluations.

INTRODUÇÃO

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce iniciou-se nos finais de 1979 com o rastreio da fenilcetonúria. Em 1981 passou a incluir também o rastreio do hipotiroidismo congénito.

Durante o ano de 1987 procedeu-se ao rastreio experimental da hiperplasia congénita das suprarrenais.

Em 1990 iniciou-se, como estudo piloto, o rastreio da mucoviscidose e da deficiência em biotinidase.

Ao fim de 10 anos de actividade pensamos ser oportuno publicar e discutir os resultados até hoje obtidos nos rastreios efectuados bem como o número de casos detectados são, como é evidente significativamente diferentes.

DESENVOLVIMENTO E RESULTADOS DO PROGRAMA

Fenilcetonúria — O rastreio sistemático da fenilcetonúria iniciou-se em Portugal em fins de 1979¹. Os resultados obtidos até 1985, incluindo os protocolos de dieta e controlo utilizados nos Centros de Tratamento do Porto e Lisboa encontram-se já publicados^{2,3}. A organização do programa de rastreio² não sofreu alterações significativas desde então, mas os resultados alcançados em termos de cobertura a nível nacional bem como o número de casos detectados são, como é evidente significativamente diferentes.

Desde 1979 até ao fim de 1990 foram estudados 924.966 recém-nascidos, tendo sido detectados 59 casos, com uma frequência de 1/15.700 (Quadro 1).

QUADRO 1 — Número de recém-nascidos estudados e frequência do Hipotiroidismo Congénito e Fenilcetonúria em Portugal

	R.N. estudados	Casos	Frequência
HC	892.721	227	1/ 3.900
PKU	924.966	59	1/15.700

A distribuição geográfica dos casos detectados está representada na Figura 1.

Foram encontrados ainda 14 casos de hiperfenilalaninemia moderada, 107 casos de hiperfenilalaninemia transitória e 1 caso de hiperfenilalaninemia maligna. Registou-se um falso positivo, e não temos conhecimento de nenhum falso negativo.

Hipotiroidismo Congénito — O rastreio desta afecção iniciou-se em Setembro de 1981 estando já publicados os resultados obtidos até 1987⁴, bem como o estudo do desenvolvimento motor e cognitivo destas crianças⁵.

Até ao fim de 1990 foram rastreados 892.721 recém-nascidos, tendo sido detectados 227 casos, com uma frequência de 1/3.900 (Quadro 1). A distribuição dos casos detectados está representada na Figura 2.

Foram encontrados 172 casos de hipotiroidismo transitório, o que traduz uma frequência de 1/5.190. Na maioria dos casos não foi detectada a causa provável, embora algumas situações se possam atribuir à prematuridade, ingestão materna de produtos iodados no final da gravidez e uso de desinfetantes iodados durante o trabalho de parto ou para

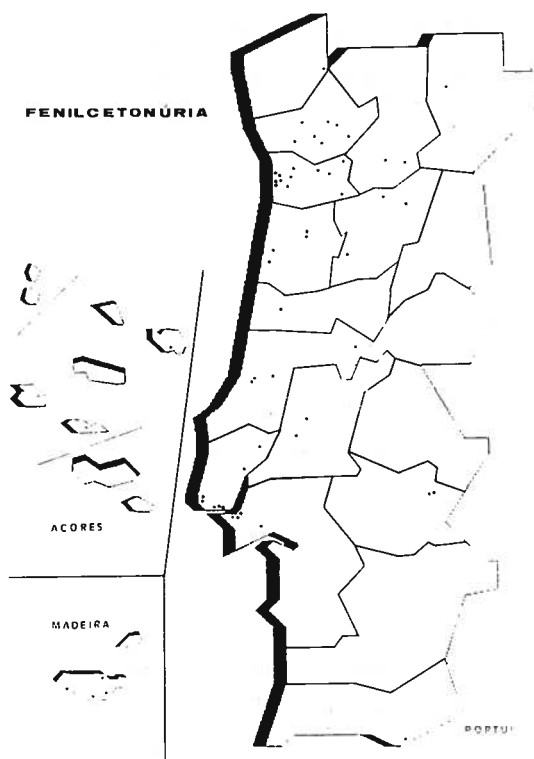


Fig. 1 — Distribuição dos casos de fenilcetonúria detectados no rastreio.

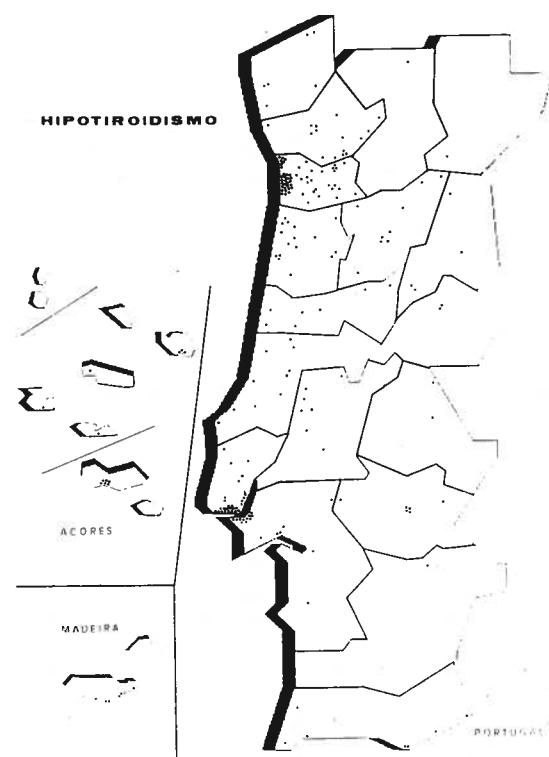


Fig. 2 — Distribuição dos casos de hipotiroidismo congénito detectados no rastreio.

limpeza do cordão umbilical. Há a referir 2 falsos negativos, e 1 caso de hipotiroidismo de origem hipofisária, não detectável no rastreio.

Considerando em conjunto os casos de fenilcetonúria e de hipotiroidismo congénito, verificámos que a data média de início de tratamento foi em 1990 de 19,1 dias, sendo de 25,8 dias nos primeiros 5 anos de rastreio (1980 a 1984) e de 21,5 dias nos 5 anos seguintes (1985 a 1989) (Fig. 3).

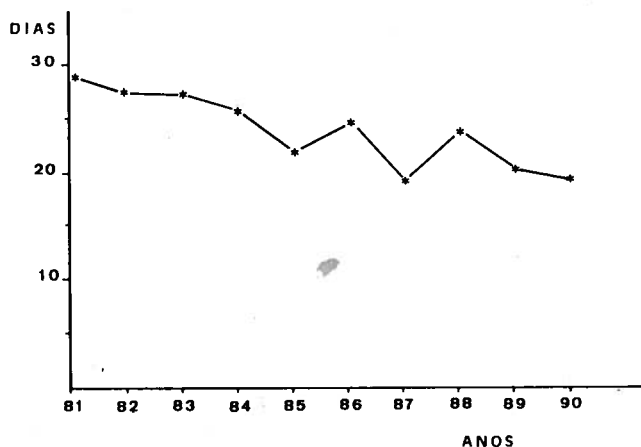


Fig. 3 — Evolução da idade média de início do tratamento nos casos detectados de fenilcetonúria e hipotiroidismo congénito.

A evolução da taxa de cobertura a nível nacional, para o rastreio destas duas doenças está representada no quadro 2 e é actualmente de cerca de 95%.

Hiperplasia Congénita das Suprarrenais (H.C.S.) — Durante os anos de 1986/87 procedeu-se ao rastreio experimental da H.C.S. em 100.000 recém-nascidos^{6,7} aproveitando para esse estudo toda a organização montada para o rastreio da fenilcetonúria e do hipotiroidismo congénito.

Estabeleceu-se como valor de chamada uma concentração plasmática de 17-hidroxiprogesterona ≥ 30 ng/ml tendo-se encontrado 21 recém-nascidos nessas condições. Em 7 confirmou-se o diagnóstico de H.C.S., com uma incidência de 1/14.300.

Dos 14 restantes 9 eram prematuros e 5 nasceram de partos de termo.

Novos Rastreios — Estamos actualmente a proceder a um estudo experimental da deficiência em biotinidase e da fibrose quística do pâncreas, numa tentativa de avaliar a sua frequência e a relação custos/benefícios, tendo em vista a possibilidade de introdução do seu rastreio sistemático em

QUADRO 2 — Evolução da taxa de cobertura do rastreio da Fenilcetonúria e do Hipotiroidismo Congénito

Cobertura geral do país	%
1980	6,4
1981	19,1
1982	37,9
1983	43,6
1984	73,4
1985	80,4
1986	85,0
1987	87,5
1988	91,1
1989	92,1
1990	95,2

Portugal. A deficiência em biotinidase foi já estudada em 60.000 recém-nascidos, e a fibrose quística do pâncreas em 8.000.

DISCUSSÃO

Fenilcetonúria e Hipotiroidismo Congénito — A utilidade do rastreio da fenilcetonúria e do hipotiroidismo congénito não é hoje contestada por nenhum Serviço de Saúde, e a relação custo/benefícios é extremamente favorável, estimando-se que fica 14 a 60 vezes mais barato estabelecer um plano de prevenção, do que suportar a carga social das deficiências provocadas por estas afecções⁵.

A nível nacional, e ao discutirmos a actual organização do rastreio devemos considerar os seguintes aspectos:

Taxa de cobertura, tempo de resposta e resultados obtidos com o tratamento. A análise destes três parâmetros vai permitir-nos avaliar a eficácia do sistema.

A taxa de cobertura desejável é evidentemente 100%, número relativamente fácil de atingir em países com tempos prolongados de internamento pós-parto, mas muito difícil de conseguir em Portugal, uma vez que as mães têm alta, em média, 48/72 horas após-parto. Como a colheita de sangue no recém-nascido é feita posteriormente, compete às Maternidades e Hospitais informar as mães da existência do rastreio, encaminhando-as para o Centro de Saúde mais próximo, onde habitualmente são efectuadas as colheitas.

Neste trajecto *perdem-se* sempre algumas crianças e a única forma de tornar o problema seria antecipar a colheita para o 2.º/3.º dia de vida, transferindo essa responsabilidade dos Centros de Saúde para as Maternidades.

Temos porém muitas dúvidas que mesmo assim se conseguisse melhorar a taxa de cobertura actual, primeiro porque cerca de 5% dos partos ainda se realizam fora das Maternidades e Hospitais e segundo porque os pais já estão de tal maneira habituados ao esquema actual que esta mudança poderia trazer no mínimo alguma perturbação ao sistema. Uma colheita nessa altura iria, ainda que encurtando a data de intervenção, aumentar o número de falsos positivos de hipotiroidismo congénito e falsos negativos de fenilcetonúria.

Segundo vários autores⁹⁻¹², se o início do tratamento ocorrer nas primeiras quatro semanas de vida, quer nos casos de fenilcetonúria quer nos de hipotiroidismo congénito, a probabilidade de se conseguir um Q.I. dentro dos parâmetros considerados normais é praticamente de 100%. A partir dessa data a probabilidade baixa exponencialmente, sendo inferior a 60% a partir das 6/7 semanas de vida.

Acresce estar actualmente estabelecido que nas situações de hipotiroidismo congénito com T4 neonatal inferior a 1 µg/dl, há toda a vantagem em iniciar o tratamento o mais precocemente possível^{5,13}.

O nosso actual tempo de resposta deve pois ser considerado bom, embora houvesse vantagens óbvias em conseguir encurtá-lo de alguns dias.

A eficácia do tratamento merece como é evidente um estudo muito especial uma vez que, em última análise, é o parâmetro que permite afirmar da validade ou não de todo o programa.

É um trabalho demorado, uma vez que só ao longo dos anos a avaliação do desenvolvimento físico e cognitivo destas crianças pode ser apreciado. Neste momento com 286 crianças rastreadas e com idades oscilando entre um mês e 10 anos estamos já em condições de fazer esse estudo, com base nos habituais testes de avaliação de QD/QI (escalas de Brunet-Lézine, Wechsler e NEMI).

Os resultados obtidos nas crianças com hipotiroidismo congénito foram já publicados⁵ e permitem-nos afirmar que a normalização dos valores séricos da T4 antes do 1.º mês de vida possibilitou a todas estas crianças um desenvolvimento psíquico, motor e intelectual dentro dos padrões considerados normais.

Um estudo equivalente está a ser feito nas crianças fenilcetonúricas e os resultados preliminares apontam para conclusões semelhantes.

O passo seguinte, será o estudo do comportamento destas crianças na escola, comparando o seu aproveitamento escolar com o dos seus colegas de trabalho. É um estudo a desenvolver em colaboração com os respectivos professores, e que, embora já iniciado só nos permitirá chegar a qualquer conclusão dentro de 2 a 3 anos.

Hiperplasia Congénita das Suprarrenais — A conclusão a tirar do estudo experimental efectuado em Portugal^{6,7} é de que o rastreio é perfeitamente exequível, uma vez que a utilização de mais uma pastilha de sangue a partir das fichas de colheita não põe qualquer problema; a técnica de doseamento de 17-OHP é simples e apresenta resultados satisfatórios.

Em relação aos 7 casos detectados, só em 2 o rastreio se antecipou ao diagnóstico clínico, sendo unicamente confirmativo nos outros 5. A frequência de 1/14.300 permite incluir a H.C.S. no grupo de doenças rastreáveis, e o preço por análise* torna perfeitamente suportáveis os custos do rastreio em qualquer Programa de Saúde Pública.

Porém, a nosso ver, os benefícios obtidos não justificam actualmente a institucionalização deste rastreio no nosso País. A melhoria ultimamente verificada da assistência médica ao recém-nascido, bem como a existência de bons testes de diagnóstico, permitem que a grande maioria dos casos possa ser diagnosticada antes do resultado do rastreio ser comunicado. Esta opinião sendo partilhada por outros autores^{14,15} não tem contudo o consenso geral. Em França, por exemplo, Farriaux¹⁶ aconselha em princípio a execução do rastreio, pondo embora como condição uma resposta até ao 12.º dia de vida. Entre nós, esse objectivo não é de momento realizável, uma vez que o nosso tempo de intervenção, como já foi referido, é de cerca de 19 dias.

Fibrose Quística do Pâncreas — A falta de tratamento específico parece à primeira vista excluir esta doença do grupo das doenças rastreáveis.

Contudo alguns factores existem que, a nosso ver, aconselham a que se proceda a um estudo piloto semelhante ao que se fez com a H.C.S. Trata-se da doença genética mais frequente em todo o Mundo. Admitindo-se que em Portugal essa frequência seja de 1/2.500 a 1/3.000, deverão nascer anualmente cerca de 50 crianças com esta afecção no nosso País. A institucionalização dum diagnóstico precoce, permite, em princípio baixar a taxa de hospitalização em cerca de 20 dias por doente nos primeiros 2 anos de vida¹⁷. O internamento dum criança com F.Q.P. custa actualmente cerca de 20.000 escudos/dia. 50 crianças com 20 dias de internamento, representam portanto cerca de 20.000 contos/ano com despesas hospitalares.

Os custos reais do rastreio, incluindo reagentes, pessoal e equipamento é de cerca de 200 escudos por análise. Como nascem em Portugal cerca de 100.000 crianças/ano, a relação custo/benefícios está bem equilibrada.

O diagnóstico precoce irá ainda melhorar consideravelmente a qualidade e esperança de vida destas crianças, além de possibilitar aos pais o recurso a uma consulta de aconselhamento genético e eventualmente de diagnóstico pré-natal, antes do nascimento dum segundo filho. Acresce que a recente descoberta do gene da F.Q.P.^{18,19} bem como da proteína mutante responsável pelas alterações metabólicas²⁰, abre óptimas perspectivas para uma próxima descoberta do tratamento e eventual cura desta doença.

* 90/100 escudos.

BIBLIOGRAFIA

1. MAGALHÃES J., OSÓRIO R.: O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. *Jornal do Médico* 1984; CXV: 322-5.
2. OSÓRIO R., ALVES J.: Rastreio e tratamento da Fenilcetonúria em Portugal. *Rev Port Pediatr* 1987; 18: 33-34.
3. CABRAL A., PORTELA R., TASSO T., EUSÉBIO F., GUILHERME A., LAPA L., ALMEIDA J., SILVEIRA C., LEVY M.: Fenilcetonúria — Desenvolvimento Físico e Mental de crianças Fenilcetonúricas tratadas precocemente. *Acta Méd Port* 1989; 1: 1-5.
4. OSÓRIO R., SOARES P.: Rastreio e tratamento do Hipotirodismo Congénito em Portugal. *Arq Medicina* 1987; 1: 309-15.
5. CARMONA C., SOARES P., OSÓRIO R.: Estudo do desenvolvimento psicomotor e cognitivo de crianças com hipotirodismo congénito tratado precocemente. *Arq Med* 1990; 3: 255-58.
6. OSÓRIO R., VILARINHO L.: Dépistage experimental de l'Hyperplasie Congenitale des Surrenales. *La Dèpeche* 1989; 14: 15-20.
7. OSÓRIO R., VILARINHO L.: Assesment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal Based on an Antibody Coated Tube RIA for 17 α -OH-Progesterone. *Clin Chem* 1989; 35: 2338-9.
8. LA BERGER C.: Organization and cost benefits of mass screening programs. *New York Raven Press* 1980; 189-97.
9. KLEIN R.: Effects of neonatal screening for Hypothyroidism. Prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *The Lancet* 1981; 14: 1095-1098.
10. ILLIG R., LARGO R., QIN Q., TORRESANI T., ROCHICCIOLI P., LARSON A.: Mental development in Congenital Hypothyroidism after neonatal screening. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1050-1055.
11. RAPPOPORT D., SAUDUBRAY J., OGIER H., HATT A., BERGES J., DEPOND T., CHARPENTIER C., FRÉZAL J.: Devenir psychologique et resultats scolaires de trente-trois enfants hyperphenylalaninémiques depistés tôt. *Arch Fr Pediatr* 1983; 40: 273-9.
12. WAISBREN S., MAHON B., SCHNELL R., HARVEY L.: Predictors of Intelligence Quocient and Intelligence Quocient change in persons treated for phenilketonuria early in life. *Pediatrics* 1987; 79 (3): 351-55.
13. MURPHY G., HULSE J.A., JACKSON D.: Early treated hypothyroidism development at 3 years. *Archives of Disease in Childhood* 1986; 61: 761-765.
14. VIRDI N., GREEN A.: Congenital Adrenal Hyperplasia in Birmingham. A retrospective Analysis (1958-1985). *J Inher Metab Dis* 9 suppl 1986; 1: 152-155.
15. VIRDI N., RAYNER P., RUDD B., GREEN A.: Should we screen for congenital adrenal hyperplasia? A review of 117 cases. *Arch Dis Child* 1987; 62: 659-662.
16. FARRIAUX J.: Le Dépistage Neonatal de l'Hyperplasie Congenitale des Surrenales. *Rapport de l'Université de Lille* 1986; 11-25.
17. WELCHEN B., CHALMER G.: Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *The Lancet* 1985; 14: 1319-21.
18. TSUI L., et al.: Cystic fibrosis progress in mapping the disease locus using polymorphic DNA markers. *Cytog Cell Genet* 1985; 39: 299-301.
19. ROBERTS L.: The race for the cystic fibrosis gene. *Science* 1988; 240: 141-144.
20. GOOSSENS M.: La decouverte du gène de la mucoviscidose. *Medicine/Sciences*, 1989; 5: 589-592.

Pedido de Separatas:

R. Vaz Osório

Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães

Pr. Pedro Nunes, 74

4000 Porto