

Prevalência ao nascimento dos défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos na Península Ibérica

Hugo Rocha¹, Daisy Castiñeiras², Carmen Delgado³, José Egea⁴, Raquel Yahyaoui⁵, Yolanda González⁶, Manuel Conde³, Inmaculada González⁴, Inmaculada Rueda⁵, Luis Rello⁶, Laura Vilarinho¹, José Cocho²

hugo.rocha@insa.min-saude.pt

(1) Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana, INSA.

(2) Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

(3) Unidad de Metabolopatías, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

(4) Laboratorio de Metabolopatías. Centro de Bioquímica y Genética Clínica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

(5) Laboratorio de Metabolopatías, Carlos Haya University Hospital (Málaga).

(6) Unidad de Metabolopatías. Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

Introdução

A β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos é uma via metabólica chave na produção de energia, nomeadamente em situações de jejum e de stress metabólico (1, 2). Para que todo o processo decorra de uma forma eficaz, mais de 25 proteínas têm de desempenhar a sua função de uma forma coordenada, sendo que deficiências em cerca de quinze delas estão associadas a doenças humanas (2, 3). Os défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos são um grupo de doenças metabólicas, com um modo de transmissão autossómico recessivo, que podem apresentar fenótipos clínicos bastante heterogéneos que afetam fundamentalmente o coração, o fígado e o músculo esquelético (3). Alguns doentes podem ter uma apresentação multissistémica grave, que pode incluir a morte no período neonatal, enquanto outros podem apresentar crises de hipoglicemia hipocetótica durante períodos de doença (febre), episódios de rabdomiólise provocados por exercício físico vigoroso, ou ainda manter-se assintomáticos (4). Supõem-se que a fisiopatologia se deva fundamentalmente à deficiente produção de energia, à acumulação de intermediários metabólicos tóxicos ou de proteínas mutadas, e em alguns casos à depleção de carnitina. O aparecimento dos sintomas é em muitas situações despoletado por situações de stress, como o jejum ou infeções (5). O tratamento assenta

fundamentalmente em evitar o jejum prolongado, e em alguns casos na suplementação com carnitina, riboflavina ou coenzima Q10 (6) e geralmente conduz a uma diminuição da mortalidade e morbilidade associadas a este grupo de patologias, nomeadamente quando este se inicia num período pré-sintomático (7). A existência de um tratamento eficaz, associado à existência de um método de deteção pré-sintomática, faz deste grupo de doenças um objetivo primordial dos Programas de Rastreio Neonatal.

Os Programas de Rastreio Neonatal, para além de programas de saúde pública, que visam evitar a progressão da doença nas crianças, através da institucionalização precoce de tratamento, são igualmente fontes privilegiadas de dados epidemiológicos sobre as doenças rastreadas. Com base em dados de programas de rastreio neonatal, estima-se que este grupo de patologias tenha uma prevalência ao nascimento de aproximadamente 1:9.000 recém-nascidos, embora estejam reportadas diferenças significativas entre vários grupos populacionais (tabela 1). Com o intuito de estimar a prevalência ao nascimento dos diferentes défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos na Península Ibérica e compara-los com o publicado para outras populações, foram neste trabalho recolhidos dados de vários Programas de Rastreio Neonatal Ibéricos. Um melhor conhecimento dos dados epidemiológicos das doenças rastreadas possibilita não só um melhor conhecimento da sua história natural, mas também definir estratégias mais eficazes em termos de saúde pública.

Objetivo

Determinar a prevalência ao nascimento dos défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos na Península Ibérica.

Materiais e métodos

O presente estudo inclui dados do rastreio metabólico por espectrometria de massa em tandem de 1.672.286 recém-nascidos da Península Ibérica (812.902 portugueses e 859.384 espanhóis) (tabela 1). Os dados são de seis programas de Rastreio Neonatal, o programa português e de cinco programas espanhóis (Galiza, Múrcia, Andaluzia oriental, Andaluzia ocidental e Aragão/La Rioja). Os programas participantes são todos programas de saúde pública bem implementados e que rastreiam todos os recém-nascidos das suas

Tabela 1: Número de défices da β -oxidação dos ácidos gordos detetados nos Programas de Rastreio Neonatal participantes e respetivas prevalências ao nascimento estimadas, assim como os dados disponíveis na bibliografia para outras populações.

Região	Recém-nascidos rastreados	Défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos																
		SCADD		MCADD		VLCADD		LCHADD		MADD		CPT1		CPT2		CUD		Total
Península Ibérica																		
Portugal	812.902	not screened		97	1/8.380	8	1/101.613	7	1/116.129	3	1/270.967	2	1/406.451	3	1/270.967	8	1/101.613	1/6.351
Galiza	278.371	5	1/55.674	14	1/19.884	0	0	3	1/92.790	0	0	0	0	0	0	0	0	1/12.653
Múrcia	124.942	1	1/124.942	3	1/41.647	0	0	2	1/62.471	1	1/124.942	0	0	0	0	1	1/124.942	1/15.618
Andaluzia ocidental	272.462	3	1/90.981	15	1/18.196	0	0	0	0	1	1/272.462	1	1/272.462	0	0	1	1/272.462	1/12.997
Aragão/La Rioja	54.901	1	1/54.901	3	1/18.300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/13.725
Andaluzia oriental	128.228	3	1/42.743	8	1/16.029	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1/42.743	2	1/60.114	1/8.014
Total	1.672.286	13	1/66.106	140	1/11.945	8	1/209.036	12	1/139.357	5	1/334.457	3	1/557.429	6	1/278.714	11	1/139.357	1/7.914
		IC 95% (1/113.111 - 1/38.634)		IC 95% (1/14.093 - 1/10.122)		IC 95% (1/415.522 - 1/105.923)		IC 95% (1/243.603 - 1/79.720)		IC 95% (1/783.014 - 1/142.860)		IC 95% (1/1.639.060 - 1/189.576)		IC 95% (1/608.135 - 1/127.737)		IC 95% (1/272.250 - 1/84.891)		IC 95% (1/9.054 - 1/6.916)
Áustria (9)	622.489	1/155.622		1/24.900		1/88.927		1/69.165		1/311.245		0		0		1/311.245		1/12.704
Alemanha (10)	583.555 ^a /1.084.195 ^b	1/64.839 ^a		1/14.080 ^b		1/180.699 ^b		1/216.839 ^b		1/194.517 ^a		1/1.084.195 ^b		1/1.084.195 ^b		1/194.518 ^a		1/9.198
Dinamarca (11)	190.287 ^a /504.049 ^b /363.538	1/190.287 ^a		1/9.164 ^b		1/168.016 ^b		1/168.016 ^b		0		1/363.538		0		1/100.810 ^b		1/7.691
Itália ^a	640.707	1/27.857		1/22.882		1/45.765		1/640.707		0		1/640.707		1/640.707		1/128.141		1/8.777
Grécia (12)	45.000	0		1/45.000		0		0		0		0		0		0		1/45.000
Suíça (13)	57.000			1/11.500														
Reino Unido (14)	1.500.000			1/10.204														
Bélgica (15)	120.000			1/15.000														
Holanda (16)	182.850			1/9.624														
EUA																		
Nova Inglaterra (17)	164.000	1/32.800		1/16.400		1/164.000		0		0		0		1/164.000		0		1/9.647
Carolina do norte (18)	944.078	1/118.010		1/12.933		1/78.673		1/314.693		0		0		1/472.039		0		1/9.633
Califórnia (19)	353.894	1/19.661		1/27.223		1/353.894		1/353.894		1/176.947		0		0		0		1/10.111
Michigan ^b	708.257	1/16.097		1/13.620		1/88.532		1/708.257		1/354.129		0		1/708.257		1/354.129		1/6.439
Japão (15)	102.000			1/51.000														
Arábia Saudita (20)	237.812			1/18.293														
Austrália (21)	362.000	1/72.400		1/21.294		1/120.667		0		0		0		0		1/120.667		1/12.929

^a Os dados de Itália foram extraídos dos relatórios nacionais de rastreio neonatal de 2006 a 2012 (http://www.simmesn.it/documents/rt_screening/index.html; consult. dez. 2013); ^b Os dados do estado do Michigan foram extraídos dos relatórios do Programa de 2006 a 2011 (http://www.michigan.gov/mistudentaid/0,4612,7-128-2942_1950-233593--,00.html; consult. set. 2013).

VLCADD – Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa; LCHADD – Défice da desidrogenase dos ácidos gordos 3-hidroxilados de cadeia longa; MADD – Défice múltiplo das desidrogenases; MCADD – Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média; SCADD – Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia curta; CPT1 – Deficiência em carnitina palmitoiltransferase 1; CPT2 – Deficiência em carnitina palmitoiltransferase 2; CUD – Défice primário em carnitina.



artigos breves_ n. 8

regiões. No seu conjunto, os programas participantes rastreiam 46.2% de todos os recém-nascidos anuais da Península Ibérica. A deteção de recém-nascidos afetados com défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos é efetuada em todos os programas de acordo com as melhores práticas internacionais, através da análise de perfis de acilcarnitinas em cartão de Guthrie. A confirmação de todos os casos identificados foi efetuada através de estudos moleculares e/ou enzimáticos.

_Resultados e discussão

Analisando as prevalências ao nascimento verificadas (tabela 1), torna-se claro que a prevalência conjunta dos diferentes défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, é em Portugal (1/6.351) o dobro da observada em Espanha (1/12.104). Se efetuarmos a comparação excluindo a deficiência na desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia curta (SCADD), não rastreada em Portugal, a diferença é ainda superior (1/6.351 *versus* 1/14.817). Sem dúvida que a deficiência na desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCADD) é quem mais contribui para esta diferença, com uma prevalência ao nascimento de 1/8.380 (IC 95%; 1/10.221 a 1/6.869), a mais elevada de entre as populações com dados publicados. Esta elevada prevalência da MCADD em Portugal pode ser justificada pelo facto da grande maioria dos doentes (>90%) ser de origem cigana, uma comunidade caracterizada por elevados níveis de consanguinidade. O mesmo é observado em Espanha, mas não na mesma proporção. Esta é uma diferença epidemiológica significativa entre os doentes com MCADD da Península Ibérica em comparação com os outros países Europeus, onde os doentes na sua maioria não são de etnia cigana (8).

No seu conjunto, a Península Ibérica apresenta uma prevalência ao nascimento dos défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos de 1/7.914, uma das mais elevadas da Europa, apenas comparável à da Dinamarca e aos dados reportados para o estado do Michigan nos EUA.

_Conclusão

Em conclusão, Portugal apresenta a maior prevalência ao nascimento para défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos reportada até à data. A Península Ibérica no seu todo apresenta uma prevalência alinhada com o que se encontra reportado para outras populações caucasianas, mas exibindo dos valores mais altos publicados.

Considerando as vantagens decorrentes do rastreio, e do consequente início de uma terapia precoce num período pré-sintomático, dos défices da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, os presentes resultados evidenciam a vantagem de rastrear todos os recém-nascidos da Península Ibérica para este grupo de doenças.

Artigo adaptado de: Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, et al. Birth Prevalence of Fatty Acid β -Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep.* 2014;16:89-94. [LINK](#)

Referências bibliográficas:

- (1) Bartlett K, Eaton S. Mitochondrial beta-oxidation. *Eur J Biochem.* 2004;271(3):462-9.
- (2) Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):469-77. [LINK](#)
- (3) Kompore M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15(3):140-9.
- (4) Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):501-6.
- (5) Olpin SE. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(4):645-58.
- (6) Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):555-61.
- (7) Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):795-803.
- (8) Khalid JM, Oerton J, Cortina-Borja M, et al.; UK Collaborative Study of Newborn Screening for MCADD. Ethnicity of children with homozygous c.985A>G medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: findings from screening approximately 1.1 million newborn infants. *J Med Screen.* 2008;15(3):112-7.
- (9) Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, et al. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(21-22):607-13.
- (10) Lindner M, Gramer G, Haegge G, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases-report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):44. [LINK](#)
- (11) Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland-experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):281-93.
- (12) Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S341-8.



artigos breves_ n. 8

- (13) Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a global perspective. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):370-7.
- (14) Oerton J, Khalid JM, Besley G, et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies. *J Med Screen.* 2011;18(4):173-81.
- (15) Bodamer O, Pollitt RJ. Newborn screening and MCAD. Workshop results 37th European metabolic group meeting, Prague, Milupa, Friedrichsdorf, 2005.
- (16) Derks TG, Boer TS, van Assen A, et al. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(1):88-96.
- (17) Zytkevich TH, Fitzgerald EF, Marsden D, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem.* 2001;47(11):1945-55. [LINK](#)
- (18) Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(1):76-85.
- (19) Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S261-9. [LINK](#)
- (20) Al-Hassnan ZN, Imtiaz F, Al-Amoudi M, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Saudi Arabia: incidence, genotype, and preventive implications. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S263-7.
- (21) Wilcken B, Wiley V, Hammond J, et al. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2304-12. [LINK](#)