

Vigilância de síndromes com anomalias congénitas que afetam múltiplos sistemas: dados do Registo Nacional de Anomalias Congénitas para os anos 2000 a 2013

Surveillance of syndromes with congenital anomalies affecting multiple systems: data from Portuguese National Registry between 2000 and 2013

Paula Braz, Ausenda Machado, Carlos Matias Dias

paula.braz@insa.min-saude.pt

Departamento de Epidemiologia, INSA.

_Resumo

O Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) recebe notificações da ocorrência de anomalias congénitas diagnosticadas até ao final do 1º mês de vida, algumas das quais são raras. Foi realizado um estudo observacional, transversal, com a finalidade de descrever a epidemiologia dos registos de anomalias congénitas que constituem uma síndrome genética rara, utilizando os dados do RENAC entre 2000-2013. Observou-se uma prevalência de 1,17 casos/10 000 nascimentos de indivíduos com síndrome genética rara com anomalias que afetam múltiplos sistemas. Estas patologias representam um pequeno grupo do universo das doenças raras. No total das síndromes estudadas (n=171), a maior frequência observou-se no grupo de síndromes que afetam predominantemente o aspeto da face (50,9%) e, neste grupo, destacam-se a Sequência de Pierre Robin (26,3%) e a Síndrome de Goldenhar (11,7%). No grupo de outras síndromes genéticas, a Síndrome de DiGeorge foi diagnosticada em 12,3% dos casos. Dada a inexistência de um registo nacional de doenças raras, os dados do RENAC podem contribuir para avaliar a prevalência de algumas destas doenças. Contudo para uma melhor vigilância de algumas doenças raras, o prazo de registo será alargado até ao ano de idade de modo a permitir que situações mais complexas possam ser identificadas e registadas.

_Abstract

The Portuguese National Registry of Congenital Anomalies (RENAC) receives notification of the occurrence of congenital anomalies detected at the end of the 1st month of life and some of them are rare. An observational, descriptive, cross-sectional study using data from RENAC between 2000-2013 was conducted with the purpose of describing the epidemiology of cases with rare genetic syndromes affecting multiple systems. There was a prevalence of 1.17 cases/10 000 births of individuals with rare genetic syndromes with congenital malformation affecting multiple systems, a small group of syndromes in the rare diseases field. Considering all genetic syndromes notified (n=171), 50.9% of cases were observed in the sub-group of congenital malformation syndromes predominantly affecting facial appearance. Within this subgroup Pierre Robin Sequence was diagnosed in 26.3 % of cases and the Goldenhar syndrome in 11.7%. In another sub-group, DiGeorge syndrome was diagnosed in 12.3% of cases. Given that at the moment there is no national rare diseases registry, RENAC data are useful for assessing the prevalence of some rare diseases. To improve rare diseases' surveillance, notification to RENAC will be extended until the end of the 1st year of life in order to allow more complex situations to be identified and registered.

_Introdução

Uma doença rara é uma patologia que afeta um pequeno número de pessoas quando comparado com a população geral. Na Europa, uma doença é considerada rara quando afeta 1 indivíduo em 2000 pessoas (1). Cerca de 80% das doenças raras têm origem genética, podendo envolver um ou vários genes, ou origem cromossómica (1,2).

O Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) é um registo nosológico de base populacional que recebe notificações da ocorrência de anomalias congénitas detetadas na fase pré-natal e até aos 28 dias de vida do recém-nascido, no Continente e Regiões Autónomas (3). Muitas das anomalias, isoladas ou associadas em síndromes, notificadas ao RENAC, inserem-se na categoria de doenças raras e a sua classificação está distribuída pelos vários capítulos da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (4), em que um dos capítulos inclui um subgrupo que engloba as síndromes com anomalias congénitas que afetam múltiplos sistemas.

Em Portugal não existe legislação que obrigue à notificação dos indivíduos portadores de anomalias congénitas ou de doença rara, pelo que o RENAC tem procurado obter informação que permita fazer uma avaliação o mais rigorosa possível da situação portuguesa no campo das anomalias congénitas.

_Objetivo

Este estudo teve como finalidade descrever em Portugal para o período de 2000-2013, os casos de portadores de uma síndrome genética rara com anomalias congénitas que afetam múltiplos sistemas, notificados ao RENAC.

Material e métodos

Realizou-se um estudo epidemiológico observacional, descritivo, transversal, tendo como base de análise as notificações ao RENAC de nascimentos com algumas das síndromes genéticas raras com anomalias congénitas afetando múltiplos sistemas, no período de 2000 a 2013. A recolha de informação foi realizada com o apoio de um questionário recebido periodicamente pelo Registo Central por via informática, através da internet, ou em suporte em papel. Utilizando a CID-10 foi considerado neste estudo o grupo “Q87 - Outras síndromes com anomalias congénitas que afetam múltiplos sistemas” que inclui os subgrupos: “Síndromes afetando predominantemente o aspeto da face” (Q87.0), “Síndromes associadas predominantemente com baixa estatura” (Q87.1), “Síndromes afetando predominantemente os membros” (Q87.2), “Síndromes congénitas associadas a excesso de crescimento” e “Síndrome de Marfan” (Q87.3 e Q87.4) e “Outras síndromes especificadas não classificadas em outro local” (Q87.5 onde se incluiu a Síndrome de DiGeorge D82.1).

A taxa de prevalência foi calculada considerando o número de nascimentos com pelo menos uma síndrome de entre os grupos em estudo, ocorridos em cada 10000 nascimentos, durante os anos em estudo.

A frequência de casos com síndromes foi calculada considerando o número total de anomalias notificadas no período em estudo.

Resultados

No período compreendido entre 2000 e 2013 foram enviadas ao RENAC 171 notificações de nascimentos com síndromes genéticas raras, os quais incluíam anomalias congénitas que afetavam múltiplos órgãos e sistemas, o que corresponde a uma prevalência de 1,17 casos por 10000 nascimentos, distribuídos de acordo com os subgrupos da CID-10 e apresentados na [tabela 1](#).

Tabela 1: Distribuição das frequências das notificações de síndromes com anomalias congénitas que afetam múltiplos sistemas, de acordo com a CID-10, recebidas pelo RENAC entre 2000 e 2013.

| Síndromes com anomalias congénitas que afetam múltiplos sistemas (Q87) | | |
|--|-----------|-------------|
| Síndromes afetando predominantemente o aspeto da face | n | % |
| Síndrome de Apert (Q87.01) | | 4,1 |
| Síndrome de Fraser (Q87.02) | | 2,3 |
| Síndrome de Goldenhar (Q87.04) | | 11,7 |
| Síndrome de Moebius (Q87.06) | | 1,2 |
| Sequência de Pierre Robin (Q87.08) | | 26,3 |
| Síndrome de Treacher-Collins (Q87.0A) | | 3 |
| Síndrome de Pena-Shokeir (Q87.0E) | | 2,3 |
| Total | 87 | 50,9 |
| Síndromes associados predominantemente a baixa estatura | n | % |
| Síndrome de Cornelia de Lange (Q87.12) | | 1,7 |
| Síndrome de Noonan (Q87.14) | | 3,5 |
| Síndrome de Prader-Willi (Q87.15) | | 2,9 |
| Síndrome de Russel-Silver (Q87.17) | | 0,6 |
| Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (Q87.19) | | 1,2 |
| Total | 17 | 9,9 |
| Síndromes afetando predominantemente os membros | n | % |
| Síndrome de Holt-Oram (Q87.20) | | 1,2 |
| Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber (Q87.21) | | 2,9 |
| Síndrome de unha-rótula (Q87.22) | | 0,6 |
| Síndrome de Rubinstein-Tayby (Q87.23) | | 0,6 |
| Sirenomelia (Q87.24) | | 4,1 |
| Síndrome de TAR (Q87.25) | | 1,7 |
| Associação de VATER/VACTERL (Q87.26) | | 6,4 |
| Total | 30 | 17,5 |
| Síndromes congénitas associadas a excesso de crescimento | n | % |
| Síndrome de Beckwith-Wiedemann (Q87.30) | | 3,5 |
| Síndrome de Sotos (Q87.31) | | 1,2 |
| Síndrome de Marfan (Q87.4) | | 0,6 |
| Total | 9 | 5,3 |
| Outras síndromes especificadas não classificadas em outro local | n | % |
| Síndrome de Alport (Q87.80) | | 0,6 |
| Síndrome de Zellweger (Q87.83) | | 2,9 |
| Síndrome de Williams (Q87.84) | | 0,6 |
| Síndrome de DiGeorge (D82.1) | | 12,3 |
| Total | 28 | 16,4 |

artigos breves_ n. 2

Este grupo de patologias representa 1,1% de todas as anomalias congénitas registadas no RENAC durante o período em estudo. Nestas observou-se que 50,9% das síndromes notificadas estavam incluídas no grupo de “Síndromes que afetam predominantemente o aspeto da face”, evidenciando-se, neste grupo, a Sequencia de Pierre Robin (26,3%) e a Síndrome de Goldenhar (11,7%). No grupo de “Outras síndromes genéticas especificadas não classificadas em outro local”, a Síndrome de DiGeorge foi diagnosticada em 12,3% dos casos reportados ao RENAC.

Neste grupo de síndromes genéticas raras enviados ao RENAC, 95,5% dos nascimentos foram simples, tendo 83,6% das gestações terminado no nascimento de uma criança viva. Em 12,9% das gestações os progenitores optaram pela interrupção médica da gravidez devido à deteção pré-natal de anomalias graves no feto. A primeira anomalia foi detetada ao nascer em 53,2% dos casos, em 7,6% dos recém-nascidos o diagnóstico de patologia surgiu durante a primeira semana de vida e em 2,9% este diagnóstico aconteceu durante o primeiro mês de vida (tabela 2).

Avaliada a presença de consanguinidade nos progenitores, observou-se que 76,6% dos casais não tinha qualquer grau de parentesco.

_Discussão

A variedade fenotípica de muitas das síndromes genéticas incluídas no grupo em estudo e a ausência de exames complementares específicos podem constituir motivos que dificultem o diagnóstico destas síndromes na fase pré-natal, ou durante o primeiro mês de vida, período máximo de registo de casos na metodologia utilizada pelo RENAC (3). A possibilidade de se poder confirmar a suspeita de Síndrome de Noonan através da presença da mutação PTPN 11 e a Síndrome de DiGeorge pela presença da microdeleção do cromossoma 22q11.2, pode facilitar um diagnóstico precoce a tempo de permitir o registo no RENAC, isto é até ao final do período neo-natal. A Síndrome de Goldenhar, devido ao conjunto conhecido de anomalias congénitas presentes nesta doença rara, sobretudo a dismorfia facial característica, também permite um diagnóstico mais precoce.

Tabela 2: Distribuição das frequências das notificações de síndromes com anomalias congénitas que afetam múltiplos sistemas, de acordo com o tipo de nascimento, resultado da gestação, identificação da 1ª anomalia, sobrevivência para além de uma semana e consanguinidade dos pais, recebidas pelo RENAC entre 2000 e 2013.

| Tipo de nascimento | n | % |
|--|------------|------------|
| Simplex | 161 | 95,5 |
| Duplo | 9 | 4,0 |
| Tripló | 1 | 0,2 |
| Total | 171 | 100 |
| Resultado da gestação | n | % |
| Nado-vivo | 143 | 83,4 |
| Interrupção de gravidez | 22 | 12,9 |
| Feto-morto | 4 | 2,3 |
| Aborto espontâneo | 2 | 1,2 |
| Total | 171 | 100 |
| Identificação da 1ª anomalias congénitas | n | % |
| Diagnóstico pré-natal | 59 | 34,5 |
| Ao nascer | 91 | 53,2 |
| Até 1 semana de vida | 13 | 7,6 |
| Entre 1 e 4 semanas de vida | 5 | 2,9 |
| Na autópsia | 3 | 1,8 |
| Total | 171 | 100 |
| Sobrevivência para além de 1 semana | n | % |
| Sim | 132 | 77,2 |
| Não | 27 | 15,8 |
| Desconhecido | 12 | 7,0 |
| Total | 171 | 100 |
| Consanguinidade dos pais | n | % |
| Sim | 8 | 4,7 |
| Não | 131 | 76,6 |
| Desconhecido | 32 | 18,7 |
| Total | 171 | 100 |

Comparando os dados do RENAC com os do registo europeu de anomalias congénitas - EUROCAT - para idêntico período de tempo, verifica-se em Portugal uma menor prevalência deste grupo de síndromes genéticas, diferença que pode ser explicada pelo facto de o registo de anomalias congénitas ser efetuado até ao final do primeiro ano de vida na maioria dos países europeus (4).

Assim, na ausência de um registo nacional de doenças raras, os dados do RENAC podem contribuir para a estimativa da prevalência e estudo destas patologias a nível nacional. O alargamento, em preparação, do registo das anomalias congénitas pelo RENAC até ao ano de idade, permitirá uma harmonização dos dados ao nível europeu e ainda que situações mais complexas possam ser diagnosticadas e registadas.

Agradecimentos:

A todos os médicos que nos serviços hospitalares do Continente e Regiões Autónomas participaram no Registo Nacional de Anomalias Congénitas com as notificações dos casos por si diagnosticados ao longo dos anos 2000 a 2013.

Referências bibliográficas:

- (1) European Organisation for Rare Diseases. Rare Diseases: understanding this Public Health Priority. Paris: EURORDIS, 2015.
www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf
- (2) Orphanet. 2014 Activity report, May 2015 (V1.3) [Em linha]. [consult. 19/4/2016].
www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/ActivityReport2014.pdf
- (3) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Registo Nacional de Anomalias Congénitas [Em linha]. [consult. 19/4/2016].
www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Unidades/UnInstrObser/Paginas/RENAC.aspx
- (4) Organização Mundial de Saúde ; trad. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). 10ª revisão. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1999-2003 (3 vols.). Versão port.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)
- (5) EUROCAT-European surveillance of congenital anomalies. [Em linha]. [consult. 19/4/2016].www.eurocat-network.eu/