

Benefícios do Rastreo Neonatal nas Doenças da β -oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos

Esmeralda Martins¹, Anabela Bandeira¹, Hugo Rocha², Ana Marcão², Laura Vilarinho²

RESUMO

Objectivos: Avaliar o contributo do diagnóstico precoce na redução da pesada morbilidade e mortalidade que se associa aos defeitos da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos.

Método: Avaliação clínica e bioquímica retrospectiva dos doentes com defeitos da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos (défice em desidrogenases dos ácidos gordos de cadeia média - MCAD, défice em desidrogenases dos ácidos gordos de cadeia longa - LCHAD e défice múltiplo das desidrogenases dos ácidos gordos - MADD), diagnosticados de forma assintomática pelo rastreo metabólico neonatal alargado, ou diagnosticados previamente em fase sintomática. Registou-se idade de diagnóstico e de início de tratamento, primeiros sintomas, clínica à data de diagnóstico, descompensações e evolução.

Resultados: Foram identificados e incluídos 11 doentes com doenças hereditárias do metabolismo nomeadamente: cinco doentes com MCAD, três com LCHAD e três com MADD. Em seis doentes o diagnóstico foi sintomático. Nestes, as primeiras manifestações da doença ocorreram entre o primeiro dia e o ano de idade, havendo registo de vários episódios de descompensação antes do diagnóstico. Neste grupo de doentes a mortalidade foi de 66%. Nos restantes cinco doentes o rastreo neonatal efectuado entre o 3º e o 6º dia de vida possibilitou um diagnóstico precoce. A mortalidade nestes foi nula e estão clinicamente assintomáticos, não havendo internamentos por descompensação grave.

Conclusões: O diagnóstico pré-sintomático e o início de um tratamento capaz de prevenir ou minimizar o impacto das situações de descompensação aguda e as complicações a longo prazo reduzem de forma efectiva a mortalidade e a morbilidade.

Palavras-chave: Doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos; rastreo neonatal; diagnóstico pré-sintomático; diagnóstico sintomático; diagnóstico precoce

Nascer e Crescer 2009; 18(4): 246-251

INTRODUÇÃO

O rastreo neonatal constitui um dos maiores programas de medicina preventiva nos países ocidentais. Com início em meados da década de 70 tem como objectivo detectar, em estado pré-sintomático, doenças para as quais existe tratamento, reduzindo assim a sua morbilidade e mortalidade. Na última década a aplicação da espectrometria de massa em tandem (MS/MS) ao rastreo neonatal veio tornar possível o diagnóstico simultâneo de um grande número de doenças metabólicas hereditárias a partir da ficha de diagnóstico precoce já utilizada, sem aumentar a quantidade de sangue colhido ao recém-nascido (RN)^(1,2,3,4).

Com o aumento significativo do número de doenças passíveis de serem rastreadas e com a possibilidade de novos tratamentos, a tendência é para alargar o espectro e incluir novas patologias. É importante, no entanto, que esta expansão seja rigorosamente monitorizada avaliando os benefícios (melhoria da morbilidade, mortalidade e qualidade de vida) e inevitavelmente os custos^(3,5,6,7).

Para a fenilcetonúria, primeira doença metabólica a ser rastreada, é consensual e inquestionável neste momento a vantagem clínica e económica do rastreo⁽²⁾. Para o novo grupo de DHM detectadas precocemente por MS/MS, os benefícios são claros para o défice em desidrogenases dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD), sendo ainda alvo de discussão para as restantes doenças^(5,7,8,9).

A identificação e quantificação por MS/MS de metabolitos marcadores das doenças e as razões entre eles permitem identificar mais de 30 doenças que podem dividir-se em 3 grandes grupos: aminoacidopatias, acidurias orgânicas e defeitos da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos^(10,11).

Os defeitos da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos têm uma incidência individual que varia entre 1:8.000 e 1:100.000, constituindo o grupo mais frequentemente de patologias detectadas no rastreo^(10,12). Os ácidos gordos são a maior reserva de energia do organismo e têm um papel crucial durante períodos de jejum ou de maior *stress* metabólico fornecendo 80% da energia utilizada pelo coração, fígado e músculo-esquelético. Sob o ponto de vista clínico estas doenças podem apresentar-se de forma aguda com hipoglicemia hipocetótica, acidose metabólica, hiperamoniémia, letargia, cardiomiopatia, insuficiência hepática, morte súbita, rhabdomiólise ou mais tardiamente com miopatia, neuropatia e retinopatia. A clínica aguda surge em períodos de gasto energético aumentado como jejum prolongado, febre ou outras situações de *stress* metabólico e é caracterizada por uma elevada mortalidade (superior a 50% nos diagnósticos sintomáticos)^(10,13).

No nosso país o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce iniciou-se em

¹ Unidade Metabolismo, Unid. Maria Pia, CHP

² Centro de Genética Médica - INSA, Porto

1979 com o rastreio da Fenilcetonúria, passando em 1981 a incluir o rastreio do hipotiroidismo congénito. Em 2005, após um estudo piloto, foi iniciado o rastreio neonatal alargado que actualmente incluiu 25 doenças^(11,14).

O objectivo deste trabalho é avaliar o contributo do diagnóstico precoce na redução da pesada morbilidade e mortalidade que se associa aos defeitos da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, referindo a nossa experiência e fazendo simultaneamente uma revisão dos estudos que estão a ser publicados sobre evolução destes doentes. Inclui doentes com défice em MCAD, com défice nas desidrogenases dos ácidos gordos de cadeia longa (LCHAD) e ainda com défice múltiplo das desidrogenases dos ácidos gordos (MADD; aciduria glutárica tipo II), todas com um modo de transmissão autossómica recessiva.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Local: Hospital Pediátrico de nível III.

Crítérios de inclusão: doentes com defeitos da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos (MCAD, LCHAD E MADD) diagnosticados sintomaticamente ou com diagnóstico pré sintomático pelo rastreio metabólico neonatal. Todos os casos em seguimento que cumpriam os critérios estabelecidos foram incluídos no estudo.

Métodos: Estudo retrospectivo com recolha de dados a partir do processo clínico. Foi avaliada a história familiar, idade e forma de apresentação nos sintomáticos, idade de diagnóstico e de início de tratamento, adesão à terapêutica, número de episódios e gravidade das descompensações e evolução que incluiu o crescimento e desenvolvimento, morbilidade e mortalidade.

RESULTADOS

Foram incluídos 11 doentes, seis com diagnóstico sintomático (2 MCAD, 2 LCHAD e 2 MADD) e cinco doentes do rastreio (3 MCAD, 1 LCHAD e 2 MADD), referenciados nos Quadros I, II e III.

Na história familiar destes casos foi documentada consanguinidade em duas das onze famílias, havendo o registo de quatro irmãos previamente falecidos com a mesma patologia do caso índice. Uma família era de etnia cigana e as restantes de origem caucasiana.

Há ainda a referir em dois casos uma gestação complicada com partos prematuros: um quadro de HELLP (hemólise, elevação das transaminases e trombocitopenia) num doente com LCHAD e uma pré-eclampsia num caso de MADD.

Os cinco pacientes diagnosticados no rastreio neonatal estavam assintomáticos à data do diagnóstico e iniciaram tratamento entre o sexto e o décimo sétimo

dia de vida. Actualmente, têm entre 7 meses e 3 anos de idade e permanecem assintomáticos com um crescimento, exame neurológico e desenvolvimento normais. Há o registo de seis internamentos para fluidoterapia endovenosa durante intercorrências infecciosas com vômitos ou recusa alimentar evitando descompensações graves da doença.

Nos seis doentes com diagnóstico sintomático a apresentação na altura do diagnóstico foi variável em gravidade e idade de início. Nos casos com MCAD a clínica manifestou-se aos 7 e 15 meses de idade com sonolência, letargia, alterações hepáticas e hipoglicemia. Um dos doentes faleceu no primeiro episódio. O outro foi diagnosticado aos dois anos, no segundo episódio de descompensação. Este tem actualmente 17 anos de idade, um crescimento e desenvolvimento cognitivo normal não tendo voltado a fazer episódios de descompensação após o diagnóstico (Quadro I).

Nos LCHAD os dois doentes sintomáticos, diagnosticados aos 9 e 18 meses apresentavam miocardiopatias graves com insuficiência cardíaca, hepatomegalia, alterações da função hepática e hipotonia. Faleceram durante infecções respiratórias, uma e três semanas após o diagnóstico, respectivamente. Um deles esteve parcialmente assintomático até à data do diagnóstico, o outro manifestou-

Quadro I – Doentes com défice em MCAD

	Diagnóstico sintomático 1	Diagnóstico sintomático 2	Rastreio neonatal 1	Rastreio neonatal 2	Rastreio neonatal 3
Sexo	Masculino	Feminino	Masculino	Masculino	Feminino
Idade diagnóstico	2 anos	7 meses	9 dias	6 dias	5 dias
Sintomas	Episódios recorrentes de coma	Episódio <i>Reye-like</i>	ausência de sintomas	ausência de sintomas	ausência de sintomas
Diagnóstico molecular	A985G/A985G	A985G/A985G	A985G/A985G	A985G/A985G	C653G/A985G
Internamentos/descompensação	2	1	2	1	0
Idade actual	18 anos	Faleceu 7 meses	3 anos	2 anos	2 anos
Crescimento	Normal	-	Normal	Normal	Normal
Desenvolvimento	Normal	-	Normal	Normal	Normal
Hx familiar	-	Irmão falecido Consanguinidade	-	-	-

se no período neonatal com hipoglicemia (Quadro II).

Dos dois doentes com diagnóstico sintomático na MADD um teve apresentação neonatal com dismorfia facial, convulsões e hepatomegalia associados a acidose metabólica e hipoglicemia graves, e o outro mais tardiamente como um quadro de vômitos cíclicos, letargia, acidose metabólica e alterações da função hepática que motivaram múltiplos internamentos entre o primeiro ano de vida e o início de tratamento aos 10 anos de idade (Quadro III).

Em todos os doentes o diagnóstico bioquímico foi confirmado por estudo enzimático e/ou molecular.

Nos MCAD foi efectuado o diagnóstico bioquímico através do perfil de acilcarnitinas (com elevação de octanoilcarnitina (C8), decanoilcarnitina (C10) e relação C8/C10 nos casos rastreados), e em todos os casos a cromatografia de ácidos orgânicos urinários demonstrou um aumento da hexanoilglicina e dos ácidos dicarboxílicos. Todos os doentes apresentaram a mutação clássica em homozigotia (A985G) e o quinto doente

uma heterozigotia composta com uma mutação nova (A985G/C653G).

Na LCHAD o diagnóstico foi efectuado pelas alterações nas acilcarnitinas no doente rastreado (elevação de 3-hidroxihexadecanoilcarnitina C16OH e 3-hidroxi-octadecanoilcarnitina C18OH) e nos restantes casos pela elevação dos 3-hidroxicarboxílicos no perfil cromatográfico de ácidos orgânicos urinários. A mutação mais comum, G1528C foi detectada em homozigotia, em todos os doentes.

Para a MADD, dois doentes apresentaram o perfil bioquímico típico, com

Quadro II – Doentes com défices em LCHAD

	Diagnóstico sintomático 1	Diagnóstico sintomático 2	Rastreio neonatal 1
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino
Idade diagnóstico	18 meses	9 meses	5 dias
Sintomas	Miocardiopatia Hepatopatia Má evolução estatus-ponderal	Miocardiopatia hipertrófica	Prematuridade por HELLP
Diagnóstico molecular	G1528C/ G1528C	G1528C/G1528C	G1528C/ G1528C
Internamentos/ descompensação	4	1	0
Idade actual	Faleceu 18 meses	Faleceu 9 meses	6 meses
Crescimento	-	-	Normal
Desenvolvimento	-	-	Normal
Hx familiar	Consanguinidade Irmão falecido	-	-

Quadro III – Doentes com défice em MADD

	Diagnóstico sintomático 1	Diagnóstico sintomático 2	Rastreio neonatal 1
Sexo	Masculino	Feminino	Masculino
Idade diagnóstico	4 dias	10 anos	7 dias
Sintomas	Dismorfia facial Hipotonia, hepatomegalia, convulsões, coma	vômitos recorrentes, letargia	ausência de sintomas
Alterações bioquímicas	Hipoglicemia, Acidose metabólica, Hiperamoníemia	↑transaminases, Acidose metabólica, Cetose	↑ intermitente CK
Diagnóstico molecular	p.X618QextX14/ X618QextX14	p.R191C/R191C	p.R155G/P534L
Internamentos/ descompensação	1	10	0
Idade actual	Faleceu em 5 dias	18 anos	3 anos
Crescimento	-	Normal	Normal
Desenvolvimento	-	Dificuldades aprendizagem	Normal
Hx familiar	2 irmãos Falecidos	-	-

presença de glutárico e metabolitos da oxidação dos ácidos gordos, e numa doente as alterações foram evidentes apenas durante as descompensações. Este diagnóstico foi confirmado pelo estudo molecular com heterogeneidade genotípica que está registada no Quadro III.

Globalmente os sete doentes em seguimento, 2 com diagnóstico sintomático e 5 com diagnóstico assintomático, cumprem tratamento. Todos têm indicação de evitar períodos de jejum longo fazendo reforço de ingestão de hidratos de carbono durante períodos de maior stress metabólico como por exemplo nas intercorrências infecciosas. Na LCHAD fazem tratamento dietético com restrição no aporte em triglicerídeos de cadeia longa que são substituídos pelo aporte em triglicerídeos de cadeia média. Na MADD a terapêutica consiste numa dieta restrita em proteínas e gorduras e suplementos de carnitina.

DISCUSSÃO

O painel das doenças rastreadas com a utilização de *tandem mass* não é consensual nos vários países. Na União Europeia actualmente existe uma heterogeneidade considerável nos programas de rastreio neonatal. Em 2007, 13 dos países europeus ainda não tinham iniciado o rastreio neonatal alargado (nestes inclui-se por exemplo a França). Nos 9 países que utilizam o *tandem mass* o número de doenças rastreadas varia entre 2 e 23⁽¹⁵⁾. É consensual no entanto, em todos estes países, que o sucesso do *screening* passa por um *follow-up* clínico a longo prazo e que apenas este pode fornecer evidência suficiente acerca das doenças que tem ganho efectivo ao serem rastreadas^(16,17,18).

Em Portugal, a frequência das doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, após início do rastreio alargado é de 1/7.000, sendo a MCAD, 1/9.977 mais frequente que a fenilcetonúria, 1/10.082 (Relatório Diagnóstico Precoce 2008).

A MCAD é efectivamente a doença mais frequentemente incluída nos novos programas de rastreio e cuja incidência se veio a tornar duas a três vezes superior à do diagnóstico sintomático^(9,19). Este

facto permitiu fazer estudos comparativos com um número significativo de doentes, onde estão registadas as vantagens económicas e os ganhos em morbilidade e mortalidade^(20,21). A mortalidade que era de cerca de 20% a 30% no primeiro episódio do diagnóstico sintomático reduziu significativamente, estando calculado que a mortalidade e a morbilidade grave reduzem cerca de 90% nos casos tratados precocemente^(22, 23). Na nossa casuística, enquanto nos doentes sintomáticos a mortalidade foi de 50%, nos rastreados não houve episódios de descompensação graves e a mortalidade é nula.

Por outro lado para a LCHAD e MADD os trabalhos de avaliação da evolução e estudos comparativos com doentes sintomáticos são exíguos em parte pela raridade destas patologias⁽¹¹⁾.

Um trabalho multicêntrico efectuado com 75 doentes com defeitos da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos de cadeia longa⁽²⁴⁾, nomeadamente LCHAD, o início de um tratamento adequado nos doentes assintomáticos, previne as descompensações agudas que se associam a elevada mortalidade e morbilidade bem como as complicações da doença a longo prazo como a miocardiopatia. Em relação a outras complicações irreversíveis mais tardias como a retinopatia e a neuropatia periférica, que podem surgir mais tardiamente, em 43% e 21% dos doentes respectivamente, o trabalho não é conclusivo uma vez que estes doentes assintomáticos têm uma idade inferior a 6 anos. Este efeito benéfico de um tratamento precoce na miocardiopatia mas duvidoso a longo prazo para a retinopatia e neuropatia periférica é também referido noutros trabalhos⁽¹³⁾. Nos nossos doentes sintomáticos a miocardiopatia com insuficiência cardíaca severa foi o factor determinante na morte durante intercorrência infecciosa pouco tempo após o diagnóstico e que poderia provavelmente ter sido evitada com um início precoce de tratamento.

A aciduria glutárica tipo II (MADD), é caracterizada por uma grande heterogeneidade clínica que é evidente nos nossos doentes sintomáticos, um com apresentação severa e morte precoce ao terceiro dia de vida e outro de apresentação mais

tardia e menos grave com má evolução ponderal, vômitos cíclicos e hepatopatia. O doente do rastreio está clinicamente assintomático, mas apresenta uma ligeira elevação flutuante da CK. Nesta doença o tratamento das formas menos graves com carnitina e terapêutica dietética é efectivo, fica a dúvida em relação ao tratamento pré-sintomático nas formas mais graves onde a mortalidade é elevada, mesmo nos doentes rastreados^(25,26).

A avaliação da qualidade de vida nos doentes rastreados, passa também pelo impacto da doença na família, devendo os cálculos incluir os ganhos da informação genética e de um diagnóstico pré-natal. Em todas estas famílias foi feito o respectivo aconselhamento genético e posteriormente foi efectuado o diagnóstico pré-natal em três gravidezes.

A implementação recente do rastreio alargado faz com que várias questões estejam ainda por responder, nomeadamente evolução a longo prazo e o tratamento nos casos identificados bioquimicamente e cujas consequências fisiológicas não estão bem esclarecidas. Assim, neste momento, todos os esforços no sentido de definição do espectro de doença, a história natural e a resposta ao tratamento a longo termo deve idealmente ser feita no maior número possível de doentes⁽²⁷⁾, sendo de relevo todas as casuísticas relativas a estas doenças.

Comentário: O rastreio neonatal é fundamental nas doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos. Embora o grupo avaliado neste trabalho seja pequeno, nos doentes sintomáticos a mortalidade é significativamente maior (4/6) comparativamente aos casos rastreados onde a mortalidade é nula. A morbilidade é também maior com múltiplos internamentos por episódios de descompensação, antes do diagnóstico etiológico nos casos sintomáticos.

A possibilidade de um aconselhamento genético e de um rastreio familiar é também fundamental. Nestas 11 famílias há a referir, previamente ao diagnóstico dos sintomáticos, a morte de quatro irmãos no período neonatal ou durante episódios febris que tinham provavelmente a mesma doença.

EFFECTIVENESS OF NEWBORN SCREENING FOR MITOCHONDRIAL FATTY ACID OXIDATION DISORDERS

ABSTRACT

Aims: To evaluate the contribution of neonatal screening in morbidity and mortality of beta mitochondrial fatty-acid oxidation.

Methods: Retrospective clinical and biochemical evaluation of patients with mitochondrial fatty acid oxidation disorders (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency - MCAD, long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency - LCHAD and multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiencies - MADD). Analysis of age at diagnosis, clinical presentation and evolution, therapy effectiveness, number of acute episodes and physical and cognitive development.

Results: We identified 11 patients with mitochondrial fatty acid oxidation disorders: 5 with MCAD; 3 with LCHAD and 3 with MADD. In six cases, the diagnosis was made by clinical symptoms and the median age at diagnosis was 2.7 years. Before the diagnosis, two of them had multiple hospitalizations for acute episodes and the mortality was 66%.

In five patients, neonatal screening, between the 3rd and 6th day of life, made the diagnosis. In this group, all patients are clinically well, without episodes of decompensation.

Conclusions: In this evaluation we verified that neonatal screening allowed a decrease of mortality and morbidity in mitochondrial fatty acid disorders.

Key-words: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders; neonatal screening; asymptomatic diagnosis; symptomatic diagnosis

Nascer e Crescer 2009; 18(4): 246-251

BIBLIOGRAFIA

1. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348;23: 2304-12.
2. Leonard J, Dezateux C, Screening for inherited metabolic disease in newborn infants using tandem mass spectrometry. *BMJ*. 2002; 354: 4-5.
3. Wilcken B. Mini-symposium: Newborn screening for inborn errors of metabolism – clinical effectiveness. *J. Inherit. Metab.* 2006: 366-9.
4. Announcement. The Society for Inherited Metabolic Disorders – statement on newborn screening and treatment of individuals with inborn errors of metabolism detected by newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004: 83 1-2
5. Pandor A, Eastham J, Beberley C, Chilcott J, Painsley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2004: 12 (8): 1-150.
6. Wilcken B. The consequences of extended newborn screening programmes: Do we know who needs treatment? *Inherit. Metab.* 2008:173-177
7. Liebl B, Ratzel U, Roscher A, von Kries R. Data required for the evaluation of newborn screening programmes. *Eur J Pediatr* 2003: 162
8. Waisbren S, Read C, Ampola M, Brewster T, et al. Newborn screening compared to clinical identification of biochemical genetic disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2002:25: 599-560.
9. Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Maier E, et al. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. *Mol Genet Metab.* 2005:
10. Shekhawat P.S, Matern D, Strauss AW. Fetal fatty acid disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr. Research* 2005: 57 78R-88R.
11. Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, Vaz Osório R *Acta Port. Ped.* 2006: 186-91.
12. Saudubray JM, Martin D, De Lony P, Touaty G, Poggi-Travert F et al Recognition and management of fatty acid oxidation defects: A series of 107 patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999:22: 488-502.
13. Stanley C, Bennett M, Mayatepek. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways in Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Inborn metabolic diseases – diagnosis and treatment. 4ª Ed . Berlin Springer 2006: 175 - 196
14. Vaz Osório R, 25 anos de história do rastreio neonatal em Portugal. Mesa Redonda - Rastreio Neonatal. XL Conferencias de Genética. 2004.
15. Bodamer OA, Hoffmann GF, Linder M, Expanded newborn screening in Europe 2007. *Inherit. Metab.* 2007: 30 – 449-444
16. Exploring barriers to long-term follow-up in newborn screening. *Genet. Med* 2006: 9- 563-570
17. Howell RR, Engelson G. Structures for clinical follow-up: newborn screening. *J. Inherit. Metab. Dis* 2007: 30: 600-605
18. James PM, Levy HL. The clinical aspects of newborn screening by tandem mass spectrometry. *Research Reviews*. 2006:12. 246-254
19. Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A global perspective. *Inherit. Metab.* 2006: 29: 370-377
20. Haas H, Chaplin M, Joy P, Wiley V, Black C, Wilcken B. Healthcare use and costs of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: screening versus no screening. *J. Pediatr* 2007:108-10
21. van der Hilst CS, Derks TH, Reijngoud DJ, Smitt GP, TenVergert EM Cost-effectiveness of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of the Netherlands. *J. Pediatr* 2007:115-20
22. Ratzel U, Arenz S, Maier E, et al. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. *Mol*

- Genet Metab 2005:157-159
23. Liebl B, Niennstiel-Ratzel U, Roscher A, von Kries R Data required for the evaluation of newborn screening programmes. Eur J Pediatr 2003 162: S57-S61
24. Spiekeroetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M et al Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. J Inherit. Metab. 2009:1125-9
25. Vockley J. Glutaric aciduria type 2 and newborn screening: Commentary. Molec Genetics and Metabolism 2008: 5-6

26. Angle B, Bueton B. Risk of sudden death and acute life-threatening events in patients with glutaric aciduria type II. Molec Genetics and Metabolism 2008: 36-39
27. Pollit R J. Introducing new screens: why are we all doing different things? J. Inherit. Metab. Dis 2007: 243-249

CORRESPONDÊNCIA

Esmeralda Martins
Unidade Metabolismo
Unidade Maria Pia, CHP
Rua da Boavista, 87, 4050-111 Porto
Telefone: 226 089 900
esmeraldamartins@portugalmail.pt

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dr^a Dulce Quelhas da Unidade de Bioquímica Genética e às técnicas Carmen Sousa e Helena Fonseca da Unidade de Rastreio Neonatal pelo apoio técnico, assim como às técnicas Luzia Leitão e Altina Ramos pela realização dos estudos moleculares.

Agradecem ainda à Comissão de Fomento pela bolsa "Avaliação dos benefícios clínicos e sócio-económicos do rastreio neonatal nas doenças metabólicas hereditárias", que apoiou e financiou este estudo.