

1º CURSO DE FORMAÇÃO PARA INTERNOS

2011 - 2012



ISBN : 978-989-97167-6-6

No ano da abertura do novo Hospital Pediátrico de Coimbra, iniciamos também um novo modelo de formação, com o 1º Curso de Formação para Internos: 2011-2012. Trata-se de um evento com sessões clínicas teóricas e teórico-práticas, com apresentação e discussão de temas gerais de pediatria médica e cirúrgica e com avaliação de conhecimentos.

O objectivo é proporcionar formação pediátrica geral, coordenada e sequenciada, conjugando a experiência dos formadores e a juventude dos formandos.

O público-alvo são internos de programas de formação específica e internos do ano comum.

Desenvolver-se-á ao longo de dois anos, dividido em 9 módulos. Cada módulo é composto por 8 sessões, com duração de 1 hora e 30 minutos cada, o que corresponde a um período de formação total de 108 horas.

Pretende-se, com a compilação de todas as sessões em formato digital, e - book, obter uma forma atraente de divulgar os conteúdos, para melhor memorização.

Deixamos um agradecimento especial a todos os coordenadores e formadores, ao secretariado e aos formandos, a quem desejamos que este bloco de ensino, para eles desenhado, se converta em momentos de proveitosa aprendizagem.

Entidade Organizadora

Direcção do Internato Médico

Comissão de Internos

Centro de Investigação e Formação Clínica

Hospital Pediátrico de Coimbra

Comissão Organizadora e Científica

Celeste Bento

Fernanda Rodrigues

Guiomar Oliveira

Maria Francelina Lopes

Manuel João Brito

> **Neuroimagem em Pediatria**

Ricardo Veiga, Rui Pais

> **Breve abordagem sobre a história da Pedopsiquiatria em Portugal e na Região Centro
O estado da arte e a identidade do pedopsiquiatra Promoção e prevenção da Saúde Mental Infantil:
- Do normal ao patológico - A vinculação segura como factor de protecção no desenvolvimento
da psicopatologia**

Beatriz Pena - Luísa Veiga

> **Da epidemiologia à genética do comportamento - Distúrbios emocionais, distúrbios
do comportamento e distúrbios mistos - Distúrbios pervasivos do desenvolvimento**

Mário Jorge Loureiro

> **Adolescência:**

- Desenvolvimento normal e patológico - Ser adolescente no século XXI

José Garrido

> **Cromossomopatias: avaliação microscópica e molecular**

Fabiana Ramos

> **Hereditariedade mendeliana e não mendeliana**

Joaquim Sá

> **Aconselhamento genético**

Lina Ramos

> **Doenças hereditárias do metabolismo – da suspeita diagnóstica à terapêutica**

Paula Garcia

Neuroimagem em Pediatria

Ricardo Veiga
Rui Pais

O Neurorradiologista...



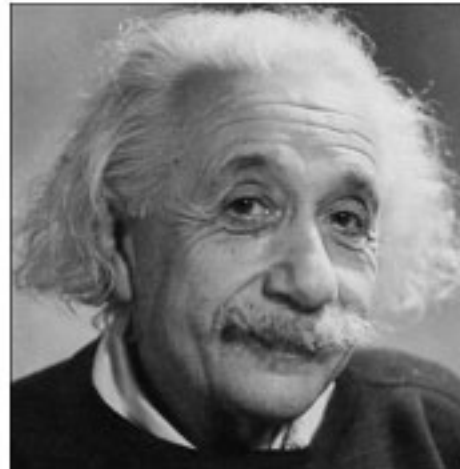
visto pelo paciente



como vê o paciente



visto por outros médicos



como se vê

Modalidades

Tomografia Computorizada

Ressonância Magnética

Radiologia convencional
Eco-TF
Angiografia convencional

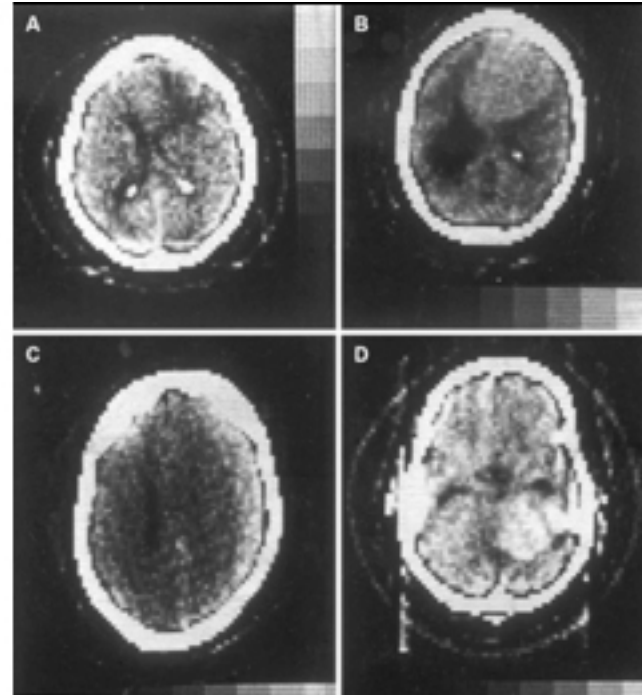
Tomografia Computorizada

Princípios técnicos

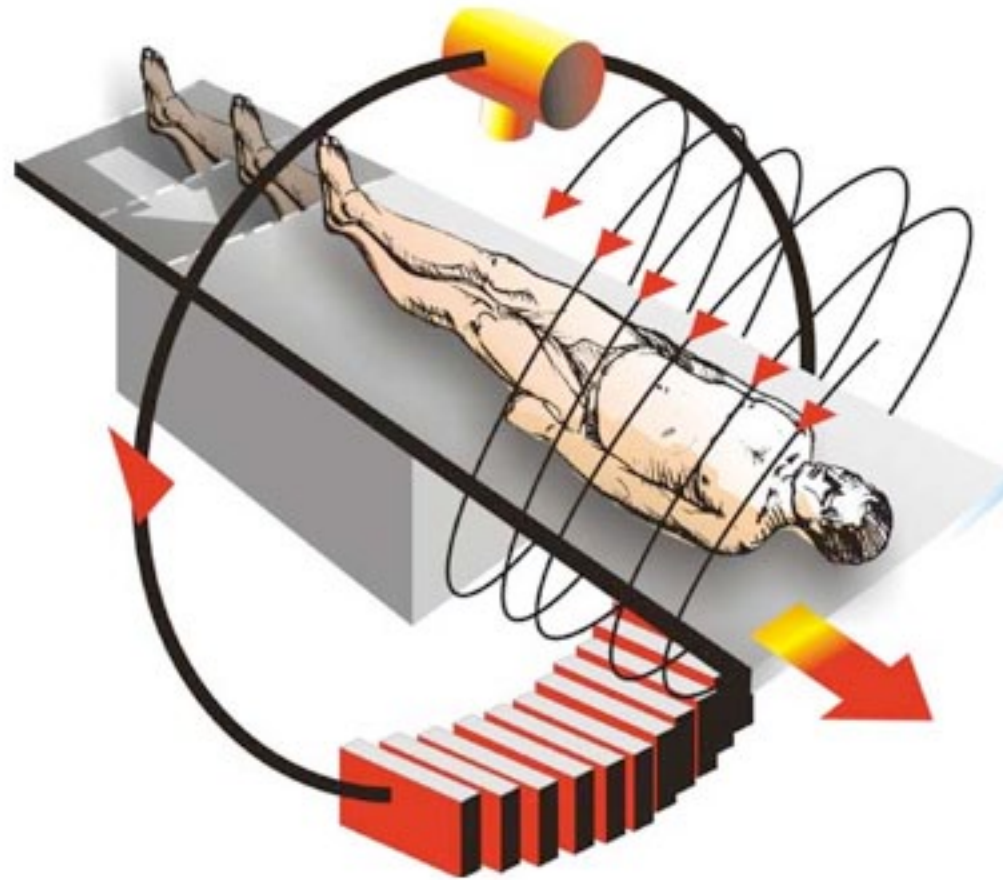
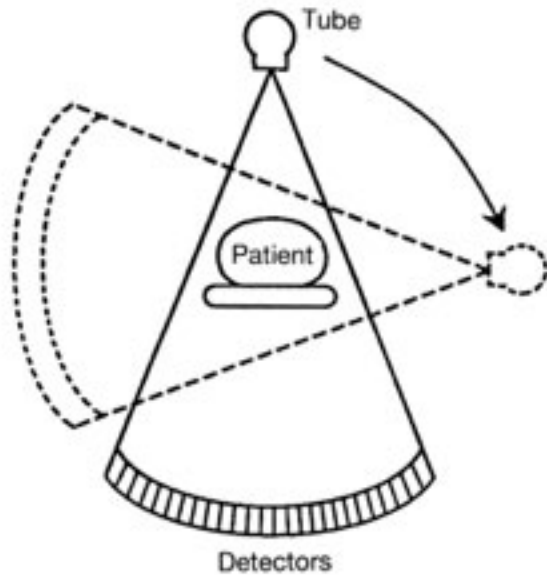
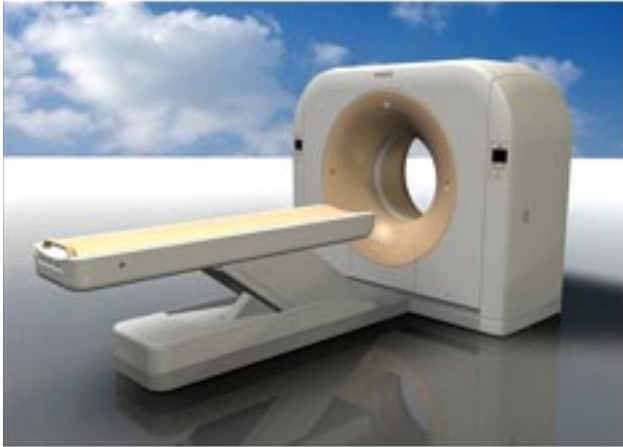
Interpretação da imagem

TC

1972: Sir Godfrey Hounsfield (EMI)



TC



TC

Vantagens:

Rapidez

Acessibilidade

Preço

Rapidez (10-20 s)
(Claustrofobia / Crianças)

Detalhe ósseo

TC

Desvantagens:

Definição / contraste do tecido não ósseo (artefactos)

Radiação X



- ▶ 1 TC = 200-500 Rx Torax
- ▶ 25 A: Aumento 0,01-0,1% risco de morte por neoplasia maligna

Type of Radiation (dose in mSv) [†]	Equivalent Period of Natural Background Radiation [†]	Estimated Lifetime Risk of dying from cancer that results from a <u>single exposure</u> [‡]
Airport Security x-ray scanner ²³ (~0.0001 mSv)	less than one hour	Almost 0 (less than 1 in 100,000,000)
7 hour airplane flight [‡] (~0.03 mSv)	a few days	Almost 0 (1 in 1,000,000 – 100,000)
Chest x-ray [‡] (~0.1 mSv)	~ one week	Almost 0 (1 in 1,000,000 – 100,000)
Mammogram ²⁷ (~0.4 mSv)	a few months (~2 months)	1 in 100,000 to 10,000
CT of chest ²⁷ (~7 mSv)	a few years (~2.3 years)	1 in 10,000 to 1,000
Fluoroscopy: colon (barium enema) ²⁷ (~8 mSv)	a few years (~2.7 years)	1 in 10,000 to 1,000
CT of heart (angiography) ²⁷ (~10 mSv)	a few years (~5.3 years)	1 in 10,000 to 1,000
PET scan, whole body [‡] (~14 mSv)	a few years (~4.6 years)	1 in 10,000 to 1,000
Fluoroscopy: kidneys, ureters and bladder [‡] (~15 mSv)	a few years (~5 years)	1 in 10,000 to 1,000
Whole-body CT scan [‡] (~22.5 mSv)	several years (~7.5 years)	1 in 1,000
Nuclear Medicine: Cardiac stress-rest test (thallium) ²⁷ (~40.7 mSv)	many years (~13.6 years)	~2 in 1,000
Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement ²⁷ (~70 mSv)	many years (~23.3 years)	1 in 100 – 1,000
Lifetime risk of cancer death NOT caused by radiation ^{‡‡}		1 in 5

TC

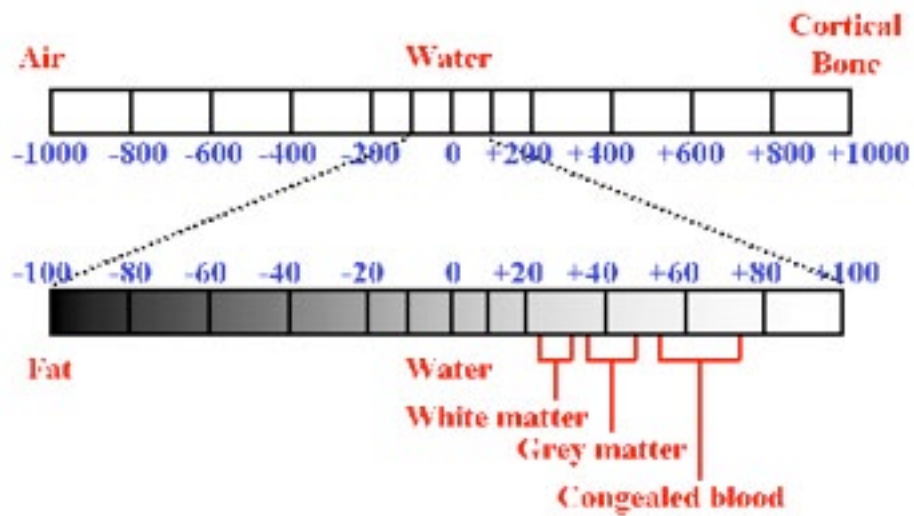
Na população pediátrica

- ▶ Consideravelmente mais susceptíveis que os adultos à radiação X
- ▶ Maior esperança de vida, logo maior “janela” de oportunidade para o dano por radiação
- ▶ Dose maior que a necessária se usados protocolos não adaptados

Imagem em TC

Unidades de Hounsfield

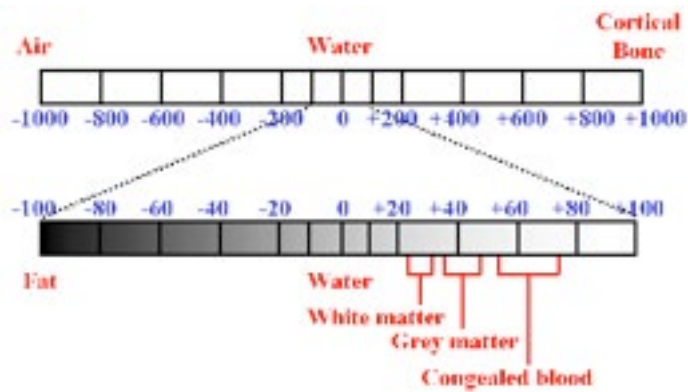
- Densidade da água = 0, densidade do ar = -1000



Densidades

Unidades de Hounsfield

- Densidade da água = 0, densidade do ar = -1000



Interpretação da imagem

Simetria

Vias de LCR

Substância branca/cinzenta

Água

Sangue

Lesões ocupando espaço

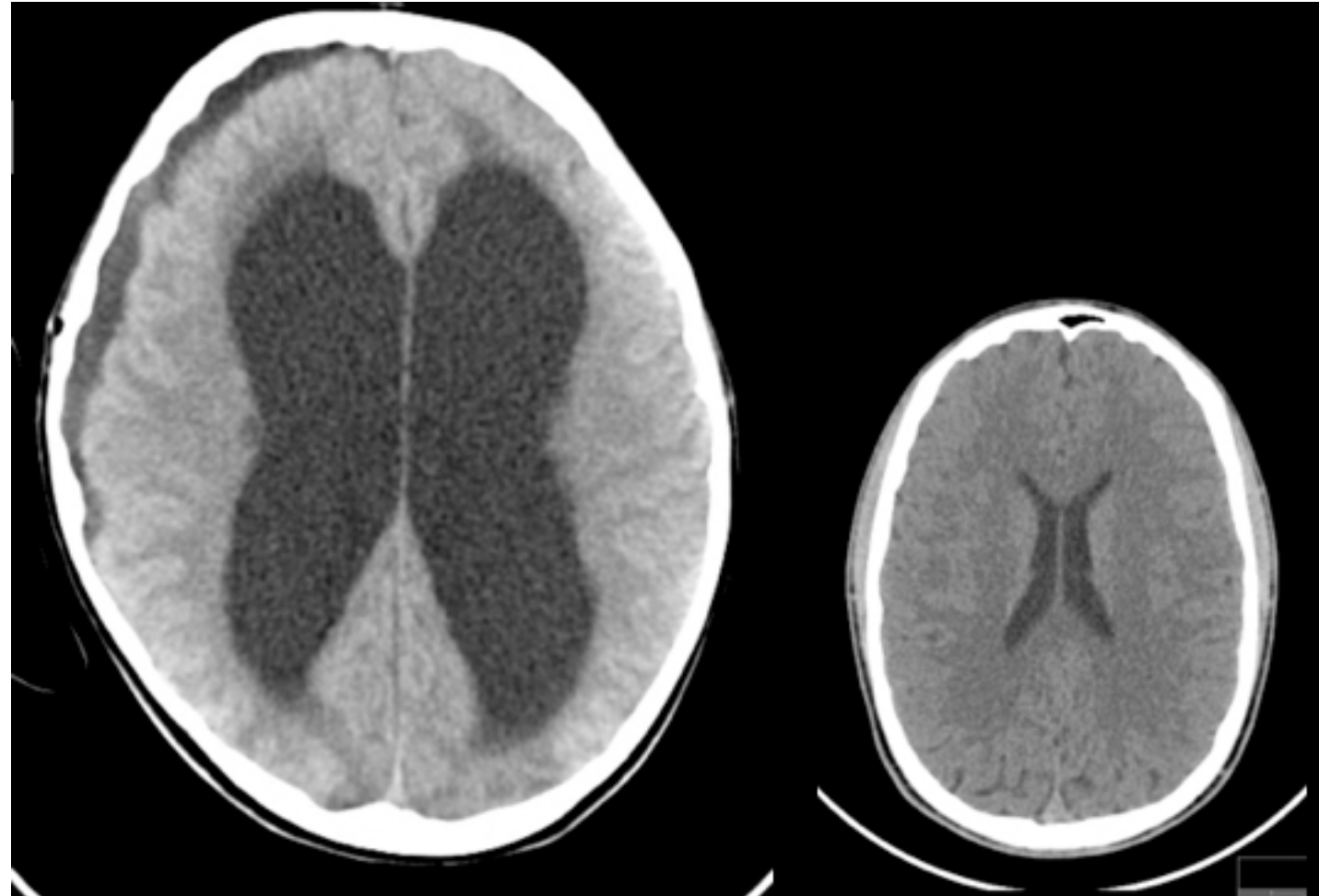


Interpretação da imagem

Simetria

Vias de LCR

Substância branca/cinzenta

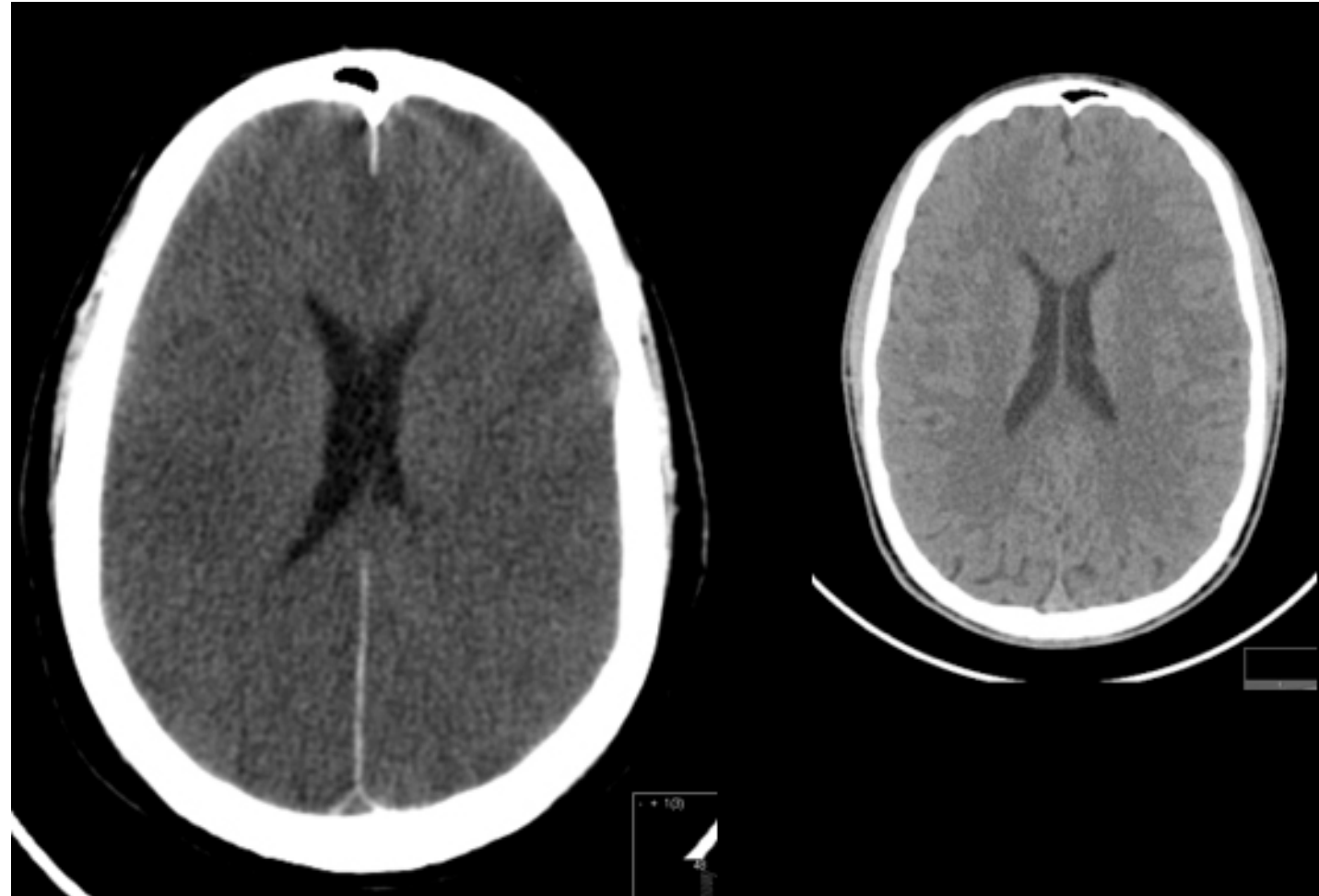


Interpretação da imagem

Simetria

Vias de LCR

Substância branca/cinzenta

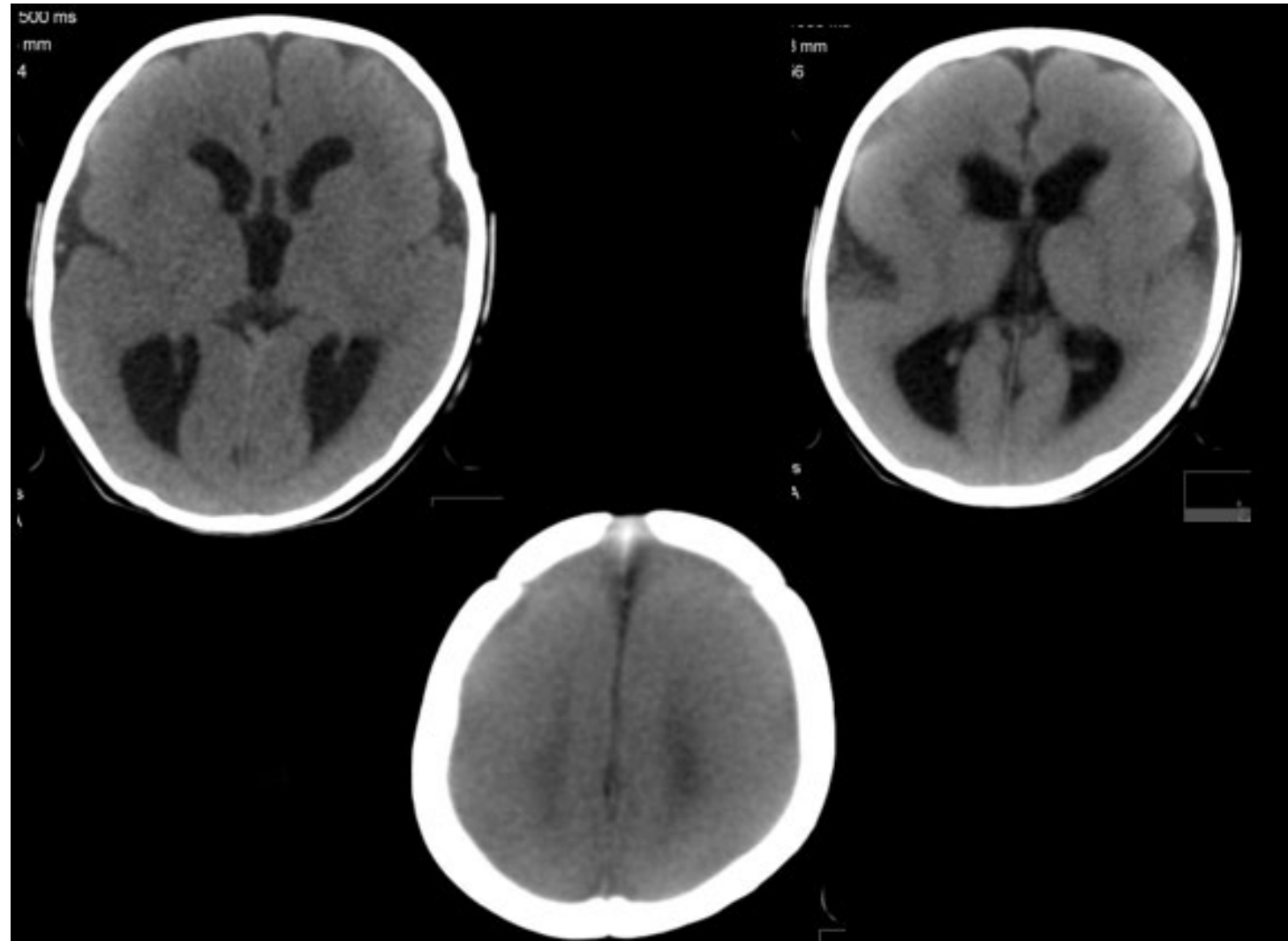


Interpretação da imagem

Simetria

Vias de LCR

Substância branca/cinzenta



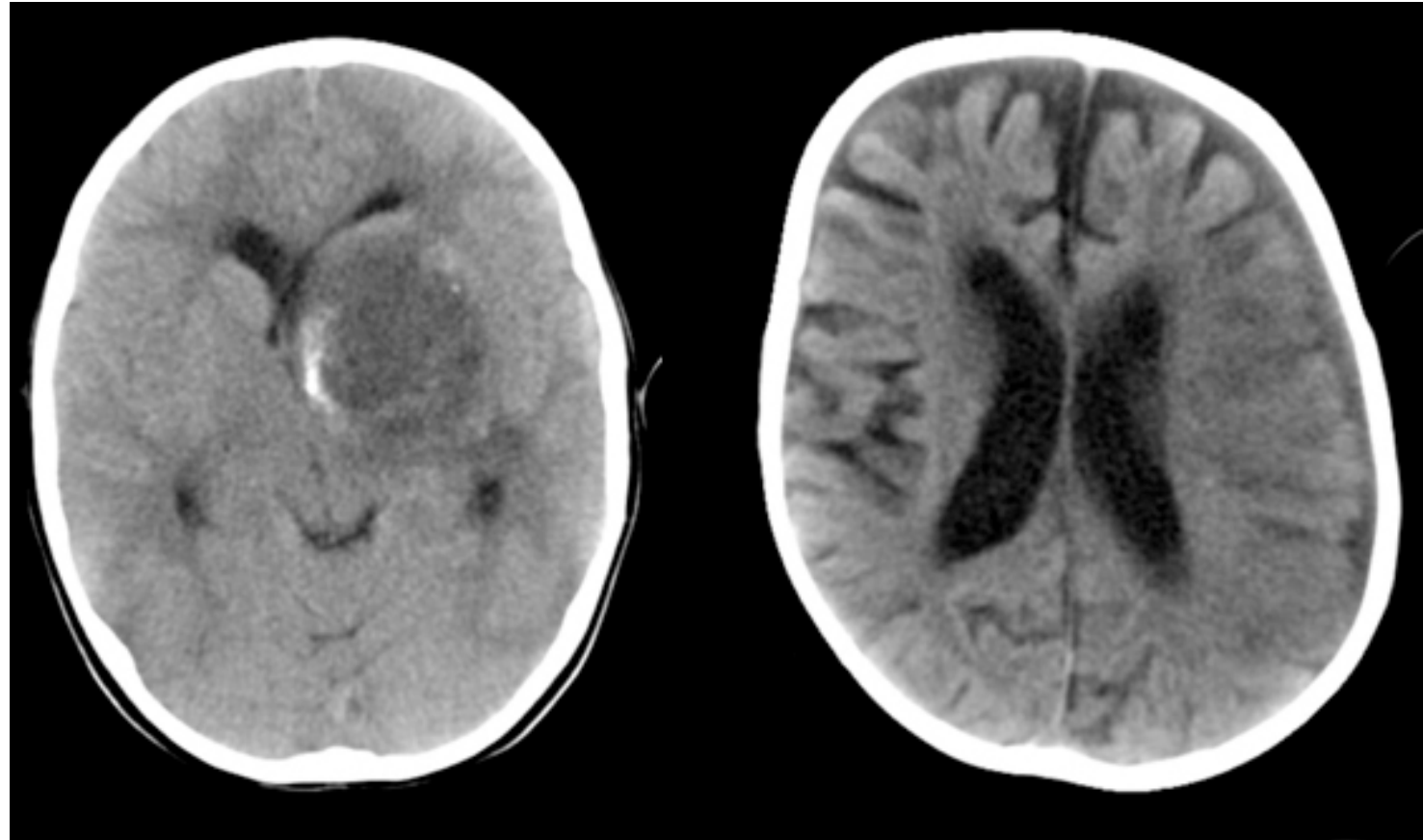
Imagens cedidas por Dr. Rui Pedro Pais

Interpretação da imagem

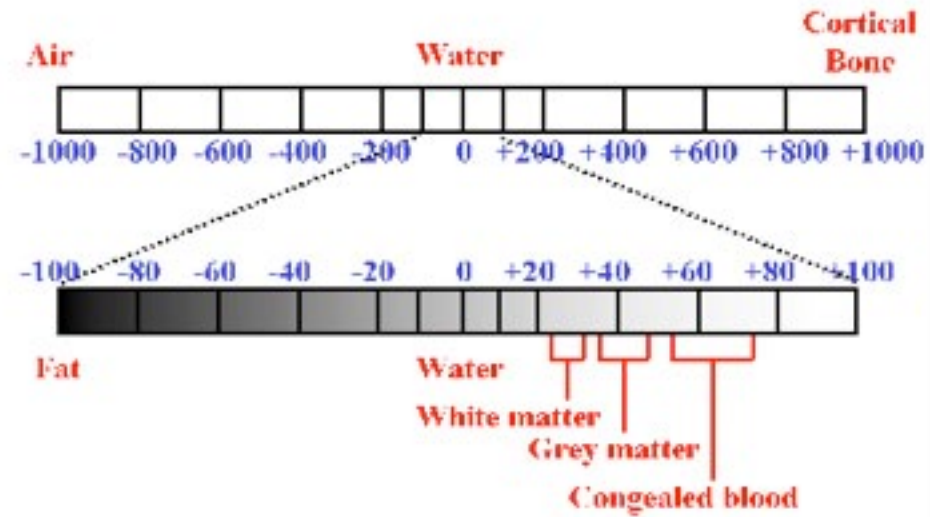
Simetria

Vias de LCR

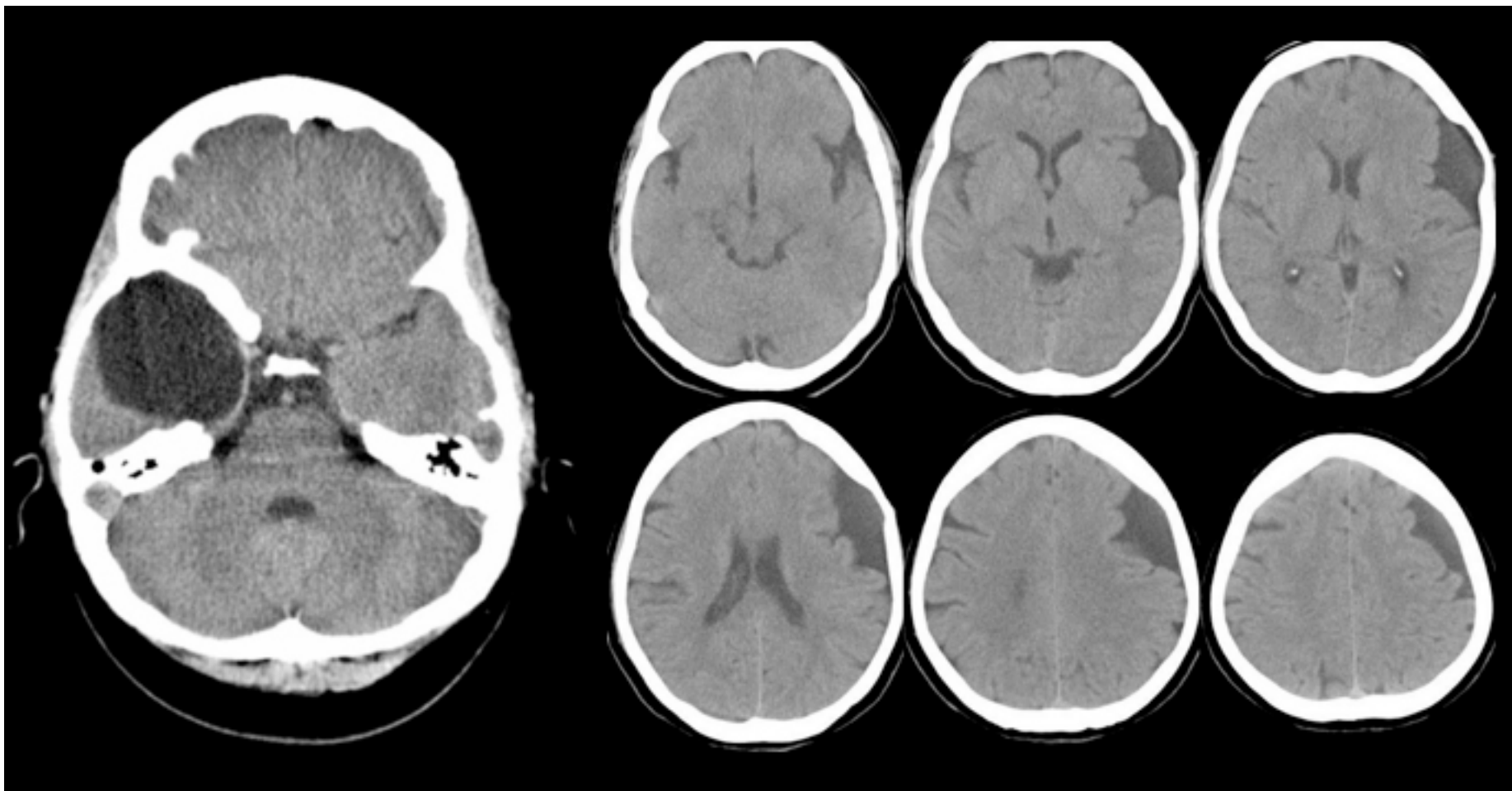
Substância branca/cinzenta



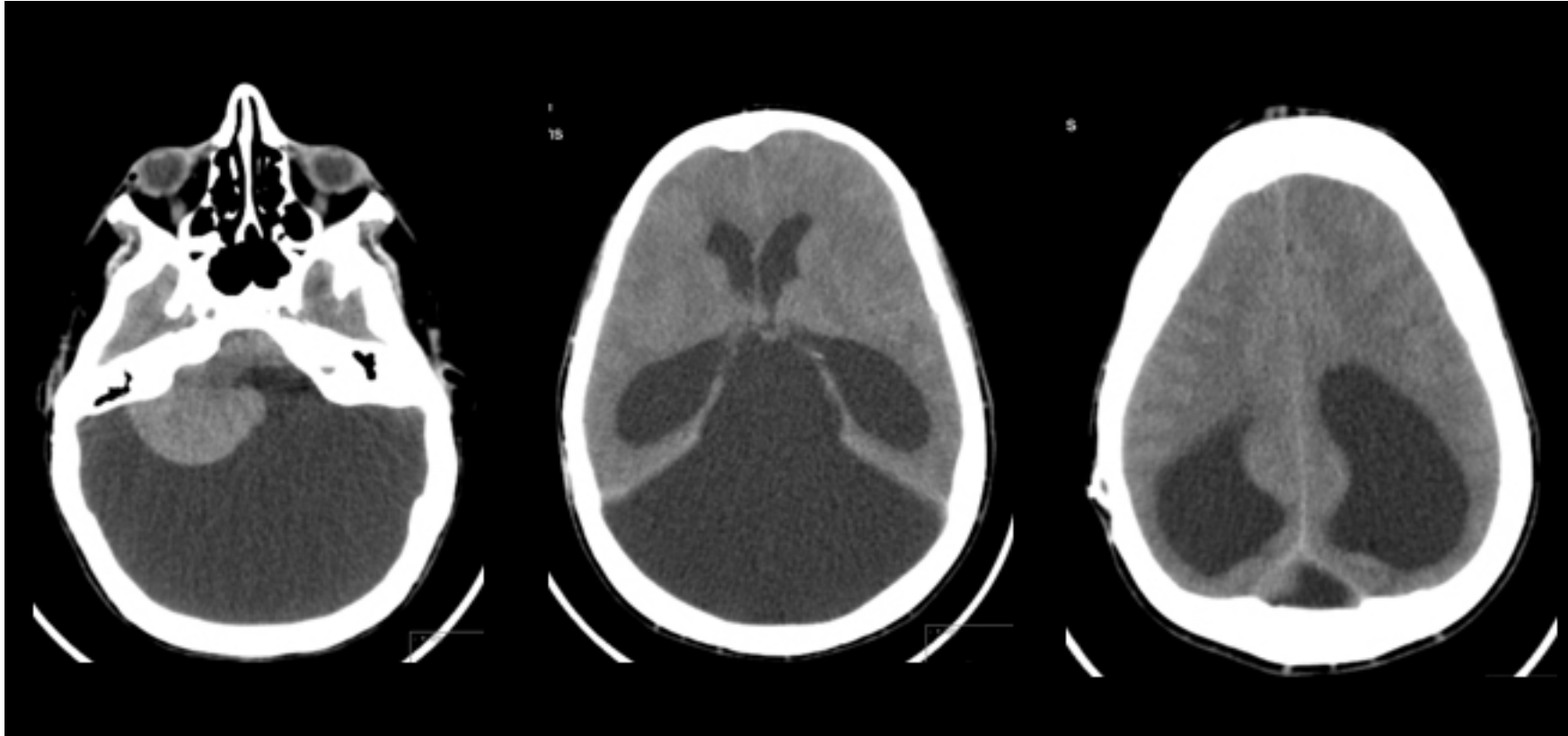
Água/LCR



Água/LCR

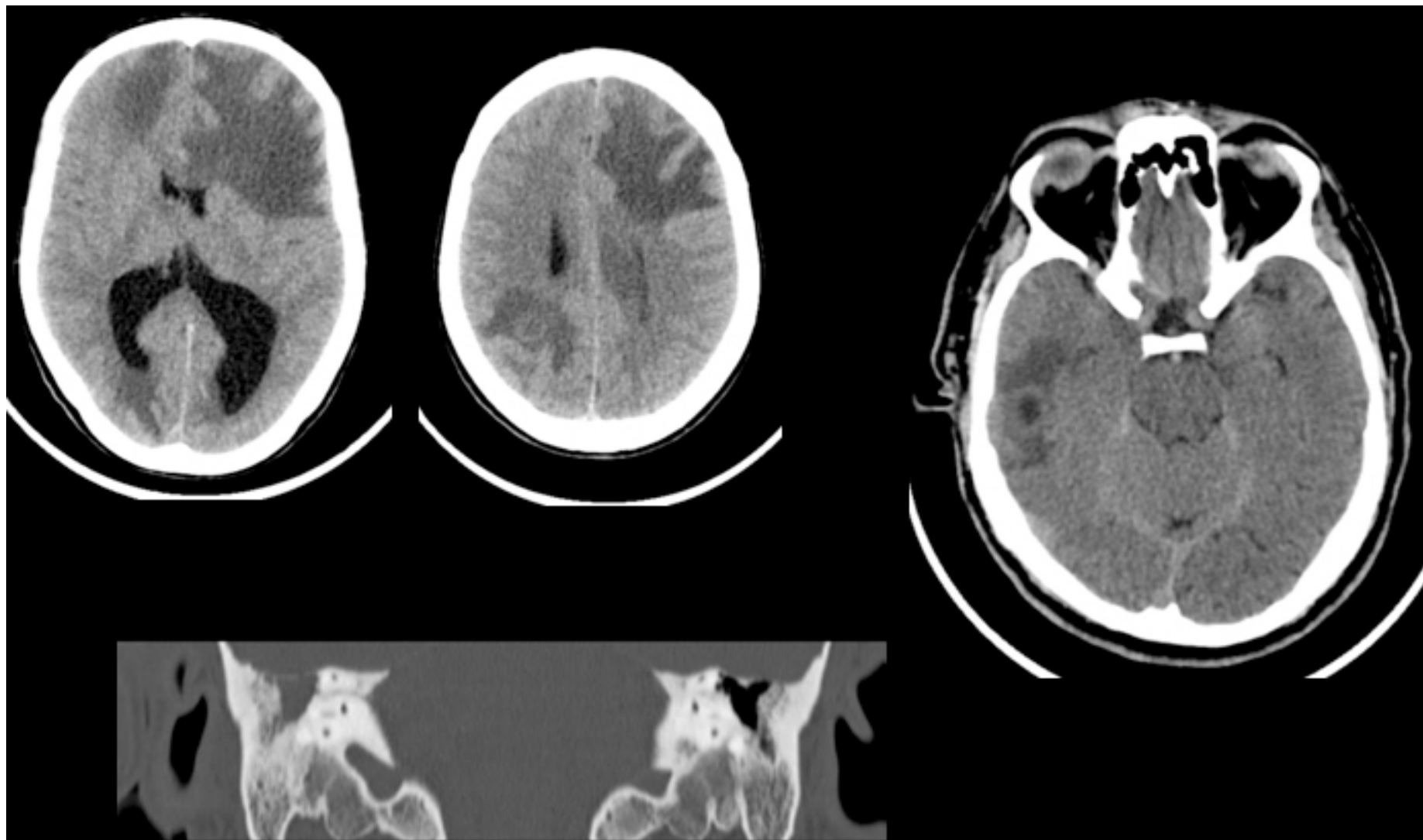


Água/LCR

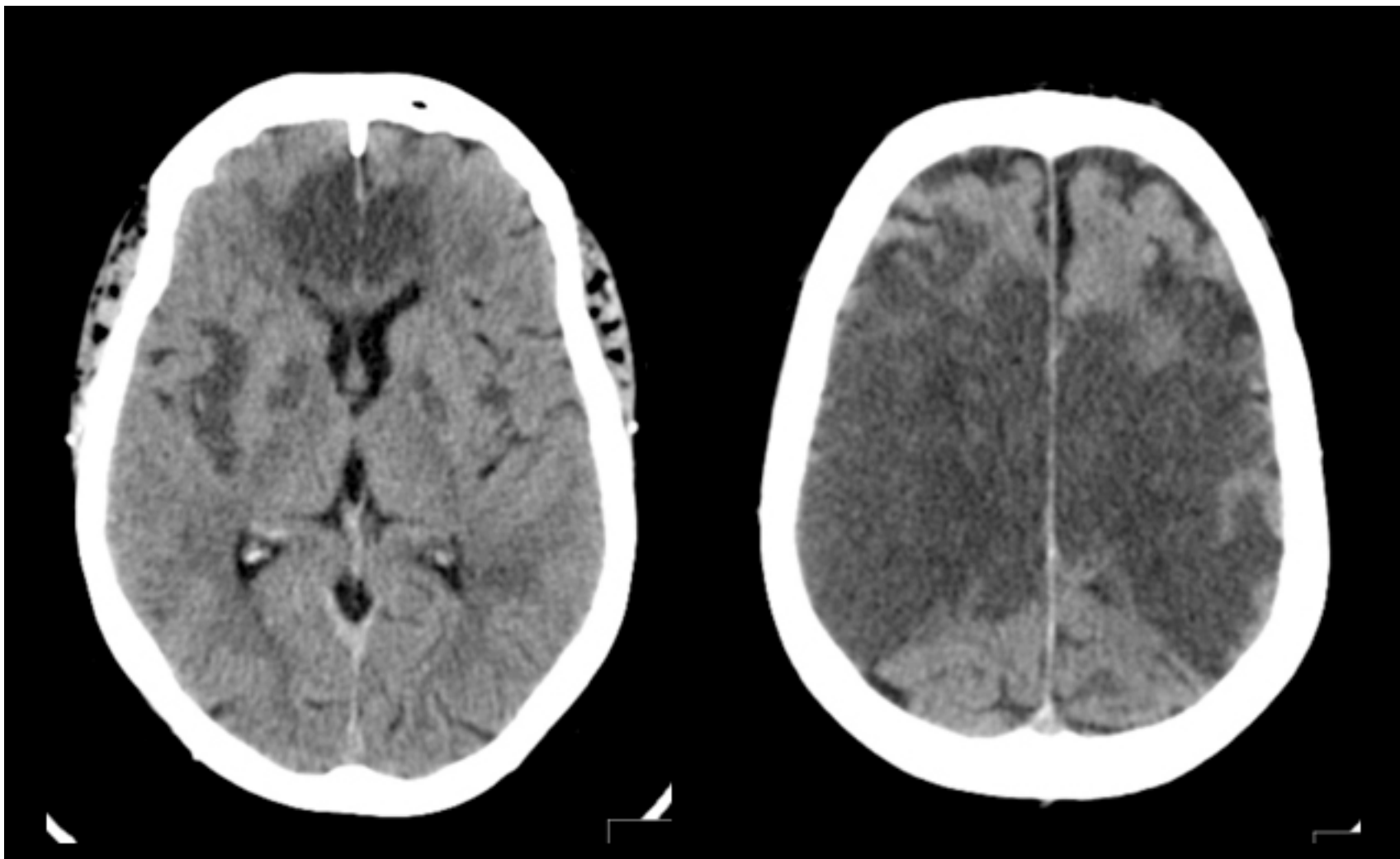


Dandy-Walker

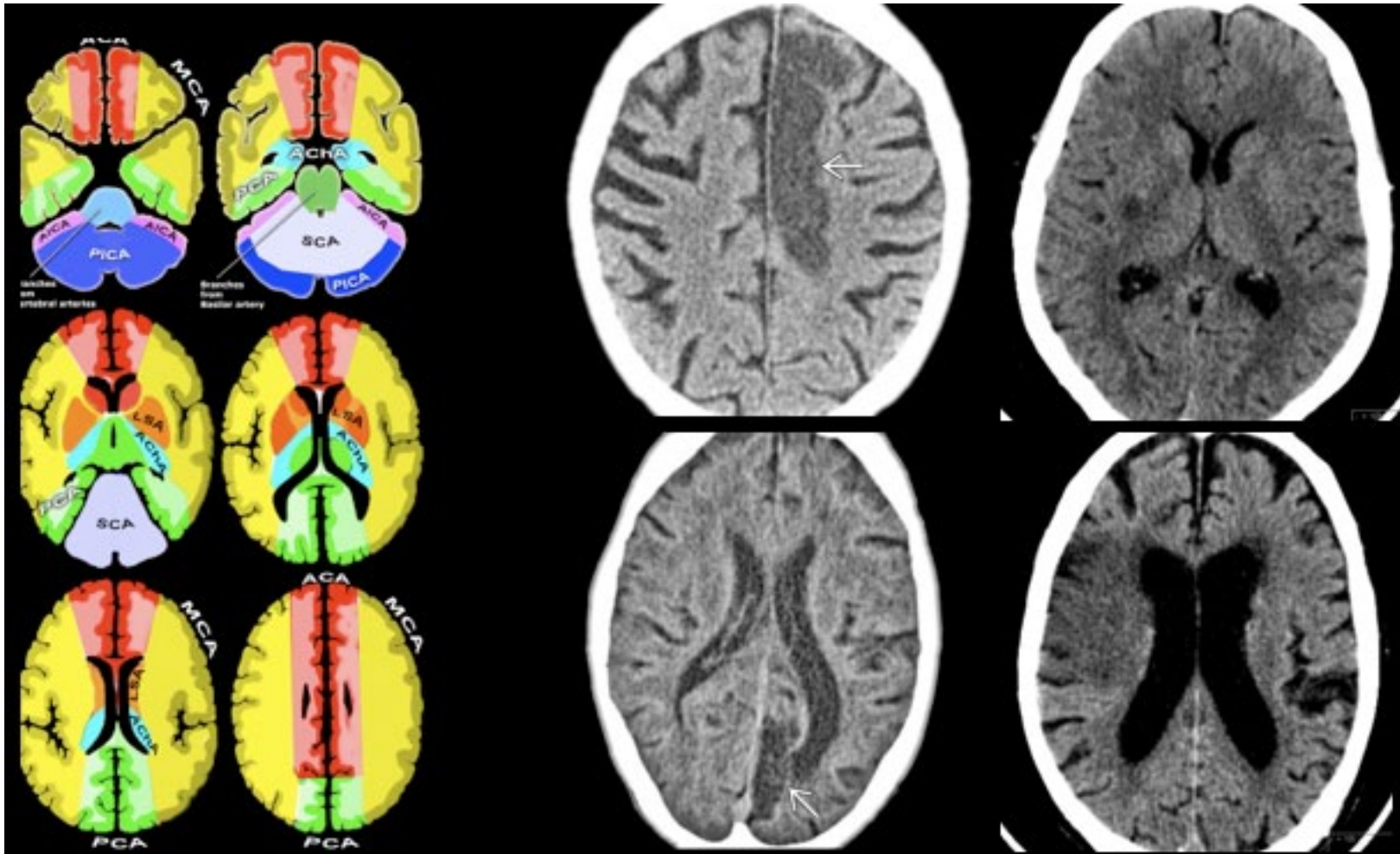
Edema



Edema

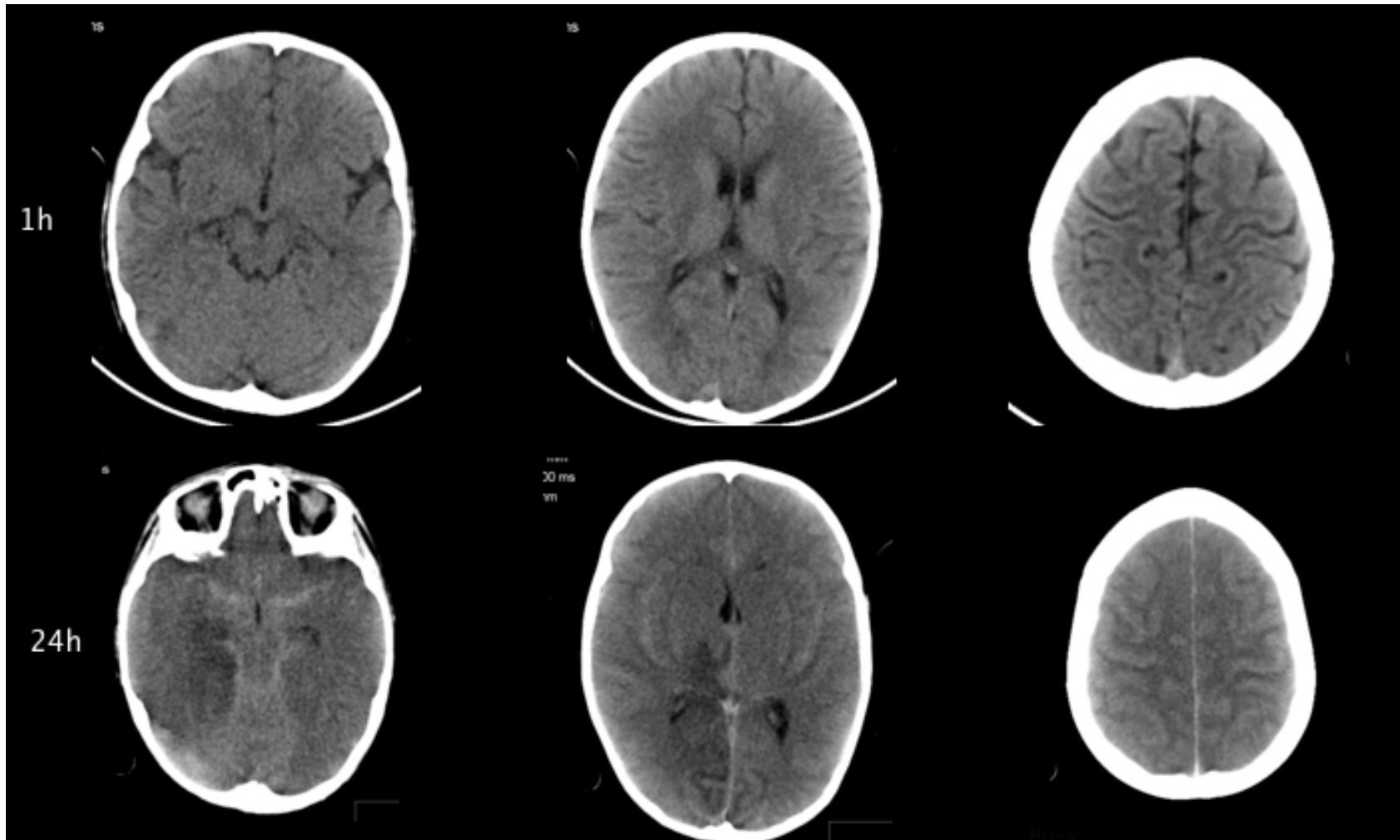


Isquemia – territórios arteriais

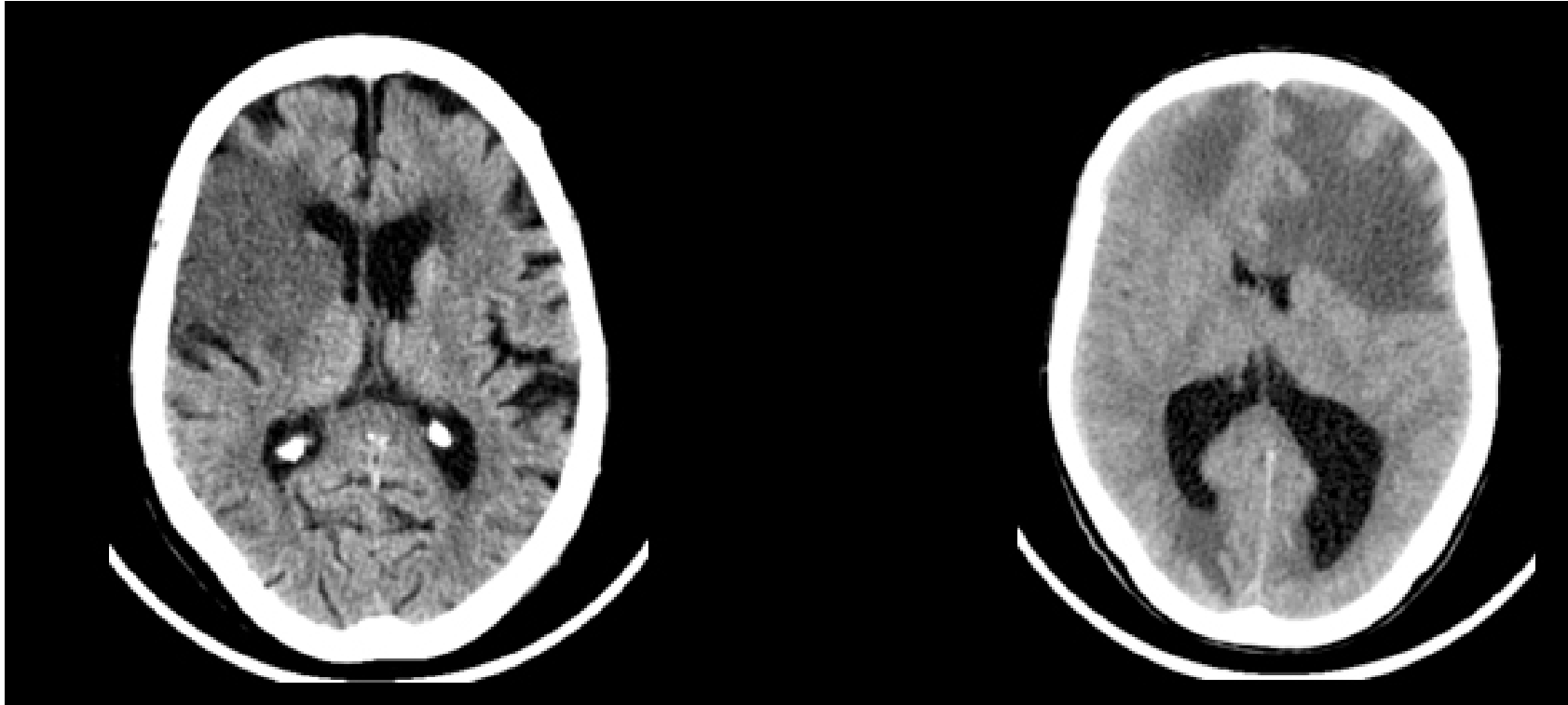


Isquemia - tempo

PCR, coma, descerebração



Edema



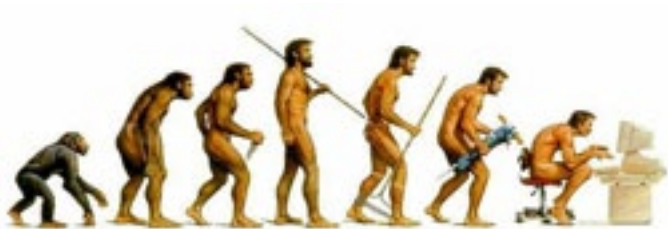
→ Edema citotóxico

→ Edema vasogénico

Hemorragia

→ Evolução

Aguda
Subaguda
Crônica

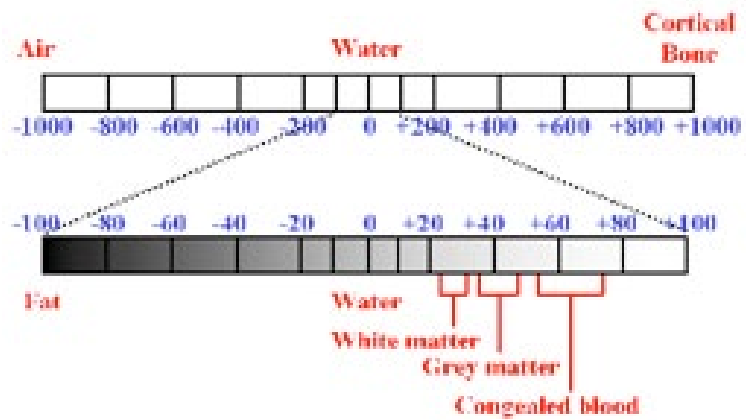


→ Compartimento

Intraparenquimatoso
Extra-axial
Epidural
Subdural
Subaracnoideu

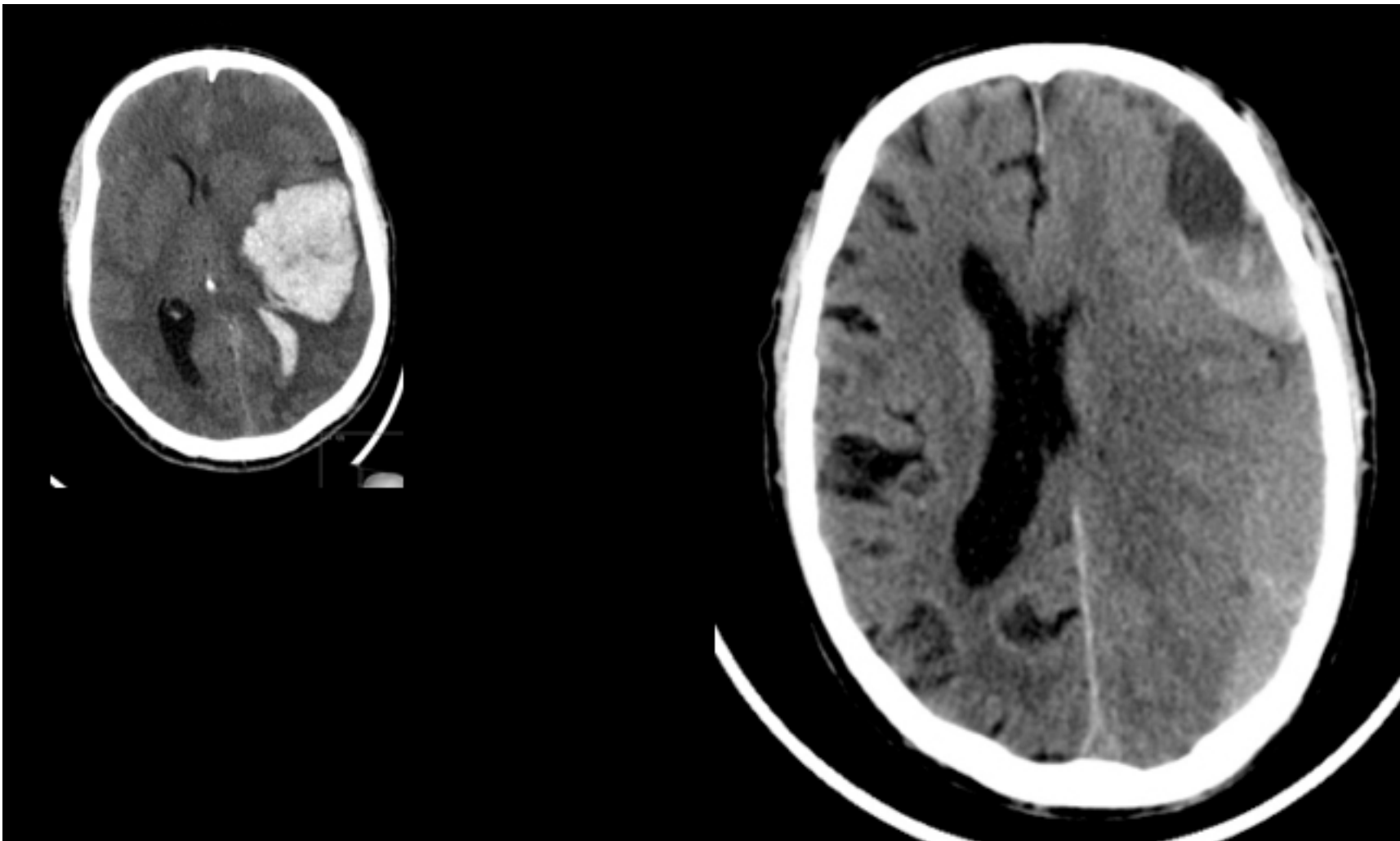


Hemorragia



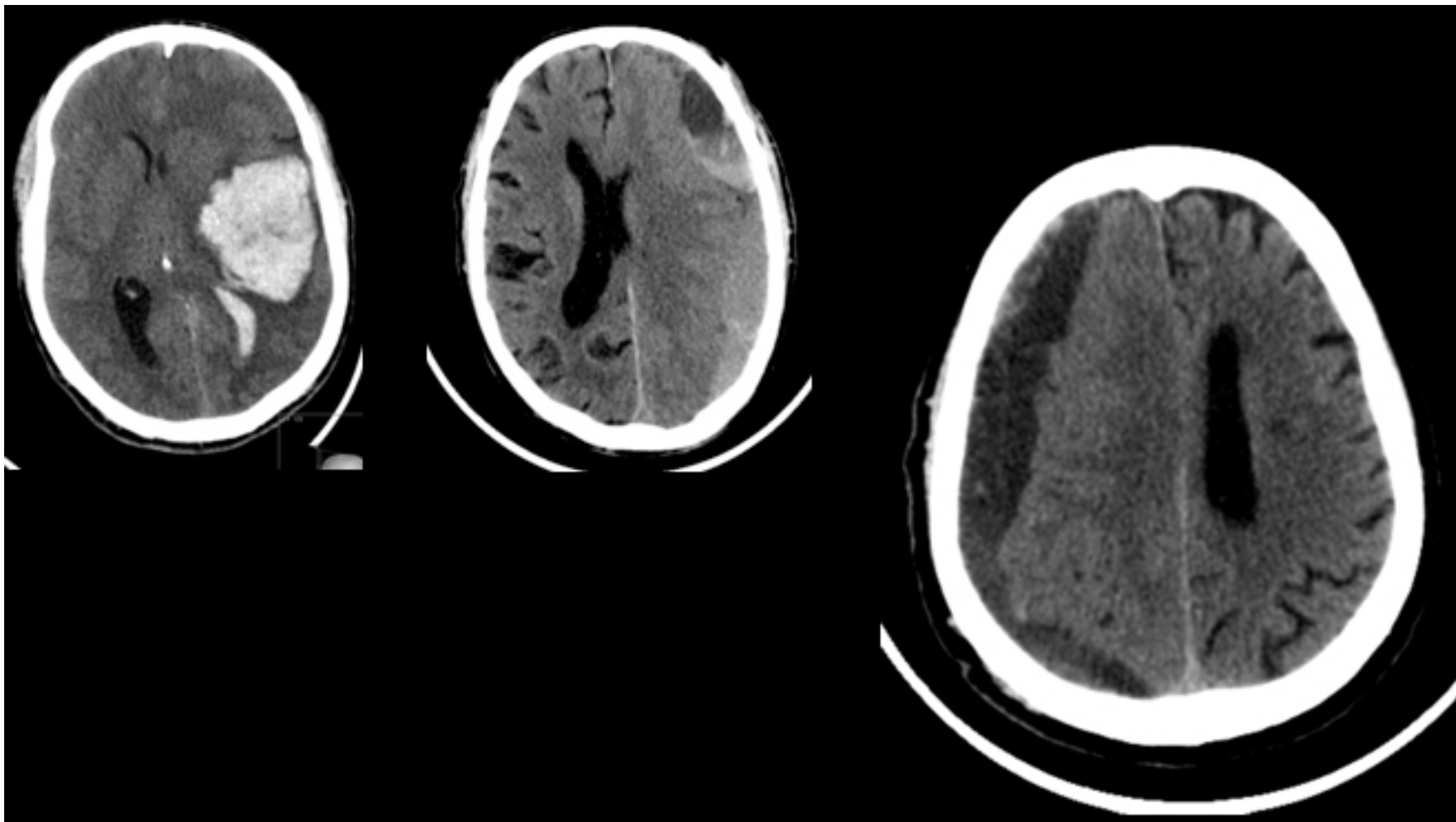
Hemorragia aguda

Hemorragia



Hemorragia subaguda

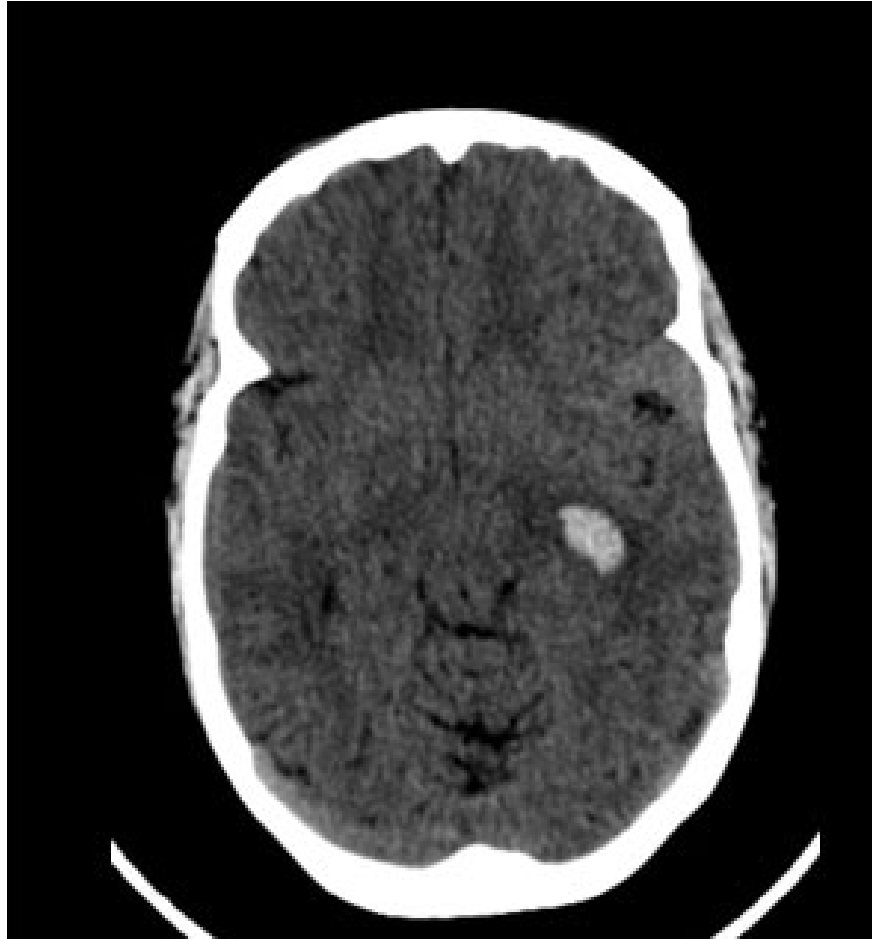
Hemorragia



Hematoma crônico

Hemorragia

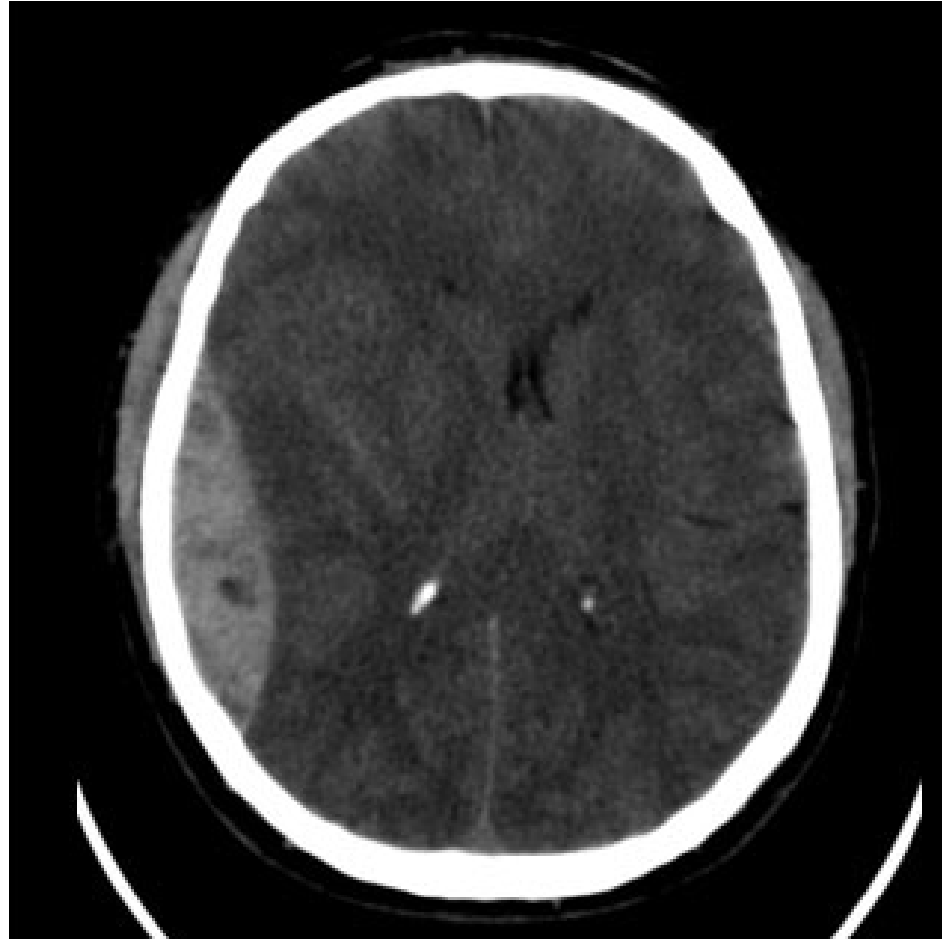
Parenquimatosa



HTA, trauma, malf. vasculares, cavernomas, tumores hemorrágicos

Hemorragia

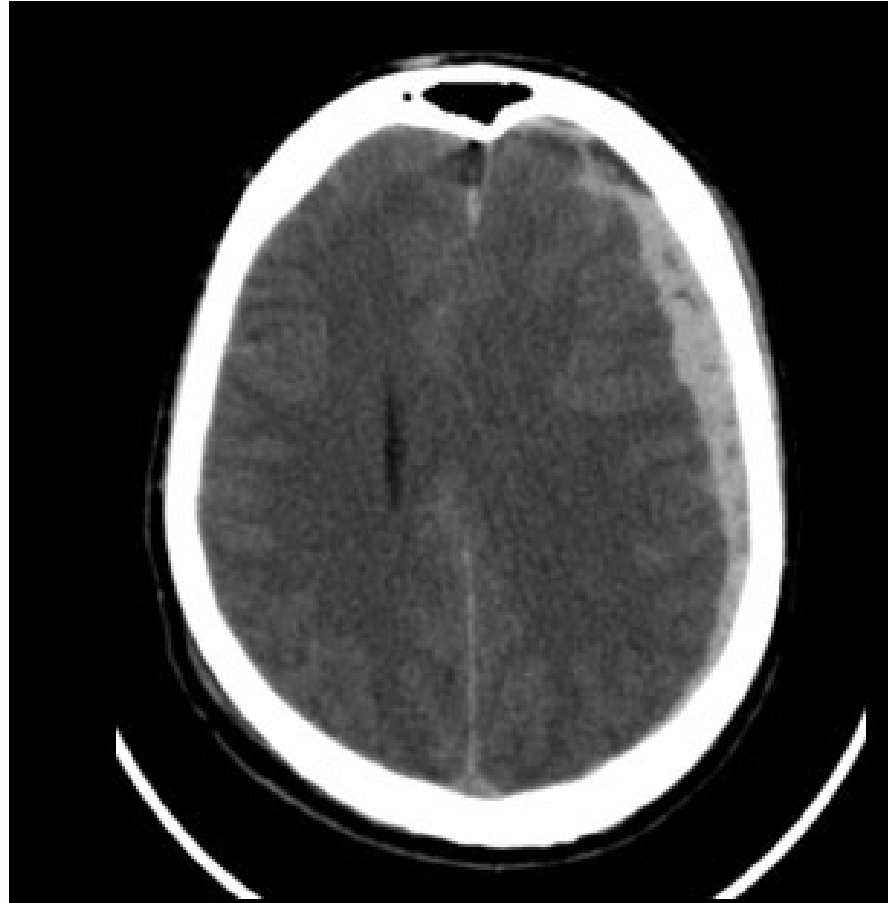
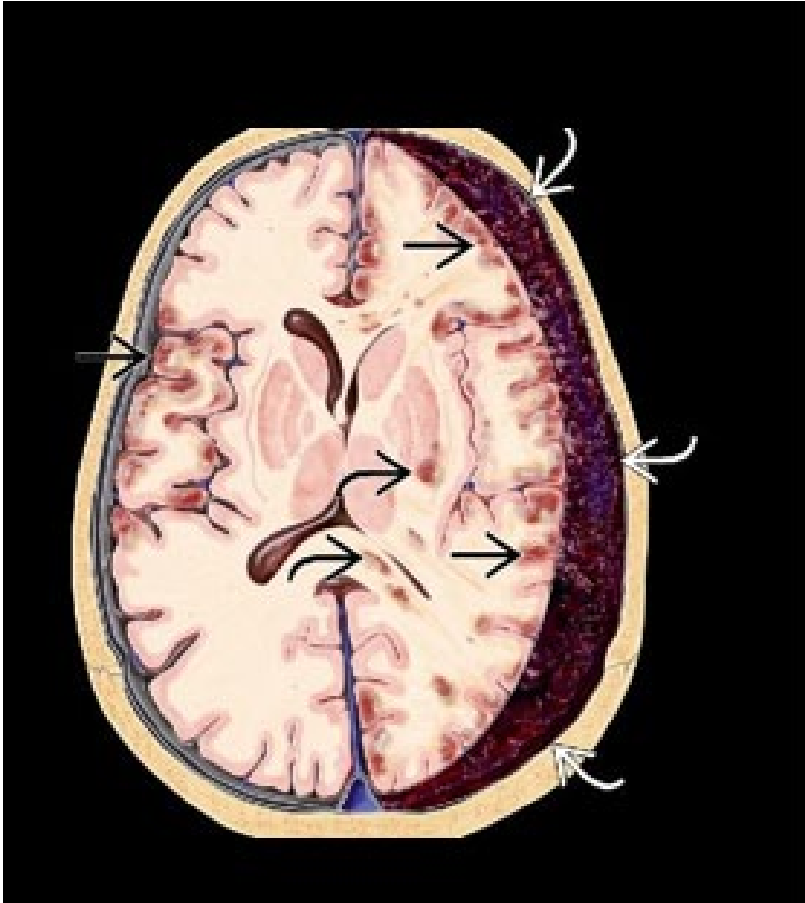
Epidural



Trauma/fracturas (acidente, parto, ...)

Hemorragia

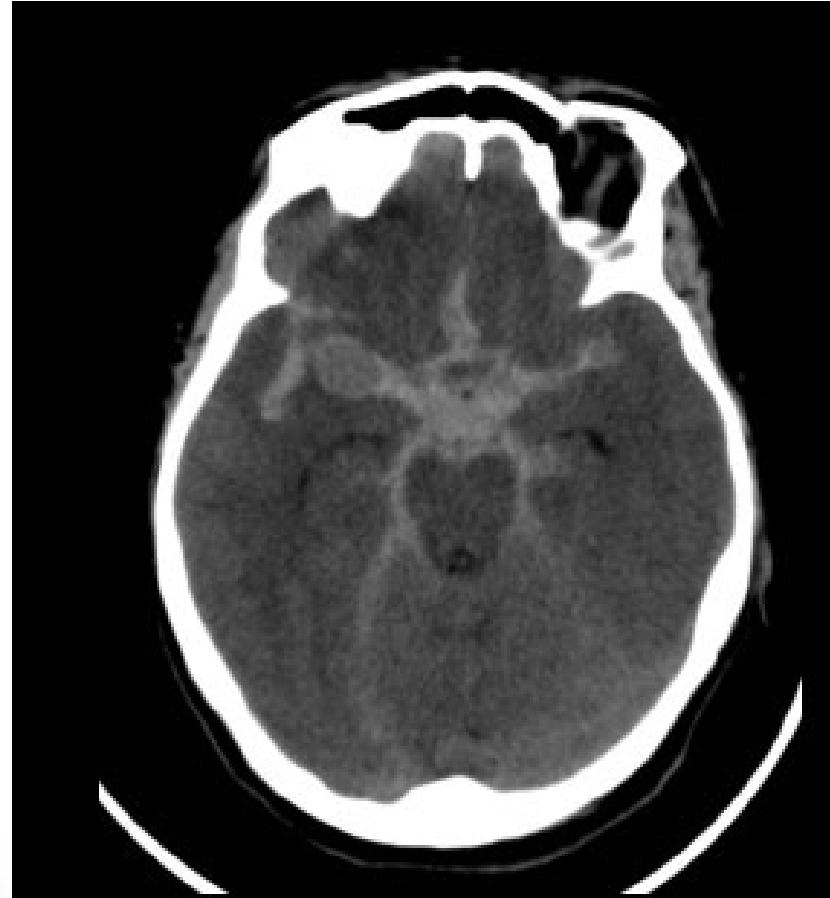
Subdural



Trauma (rotura de "bridging veins") – pode ser menor (alt. Coagulação); "Shaken baby"

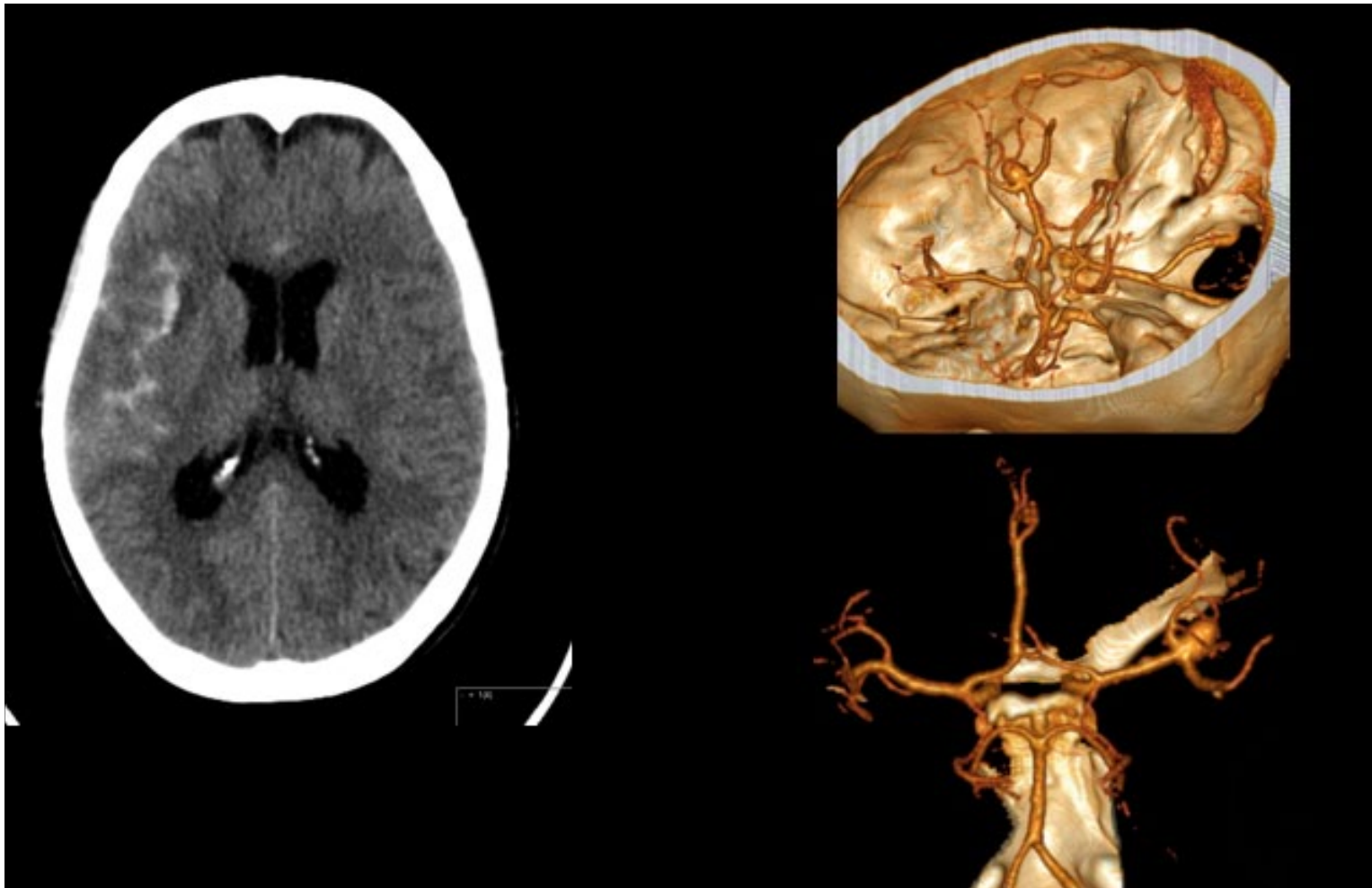
Hemorragia

Subaracnoideia



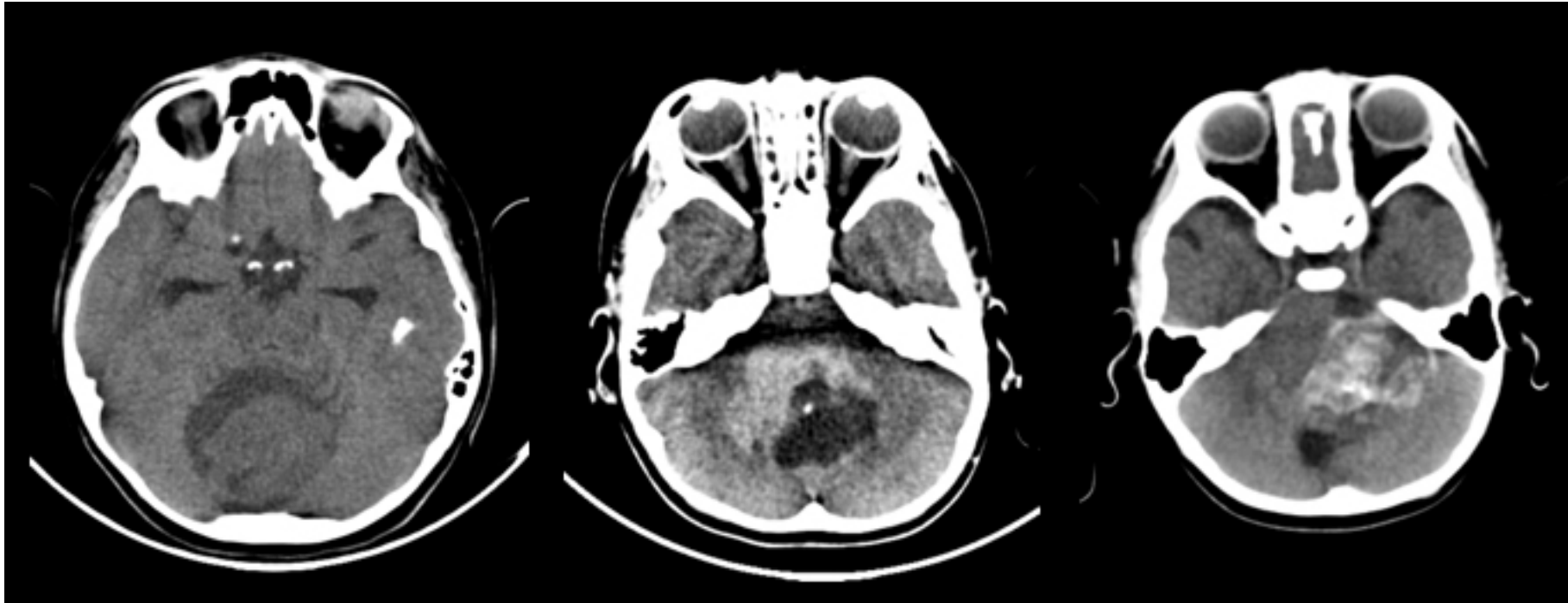
Rotura de aneurisma, trauma

Hemorragia



HSA por rotura de aneurisma

Tumores

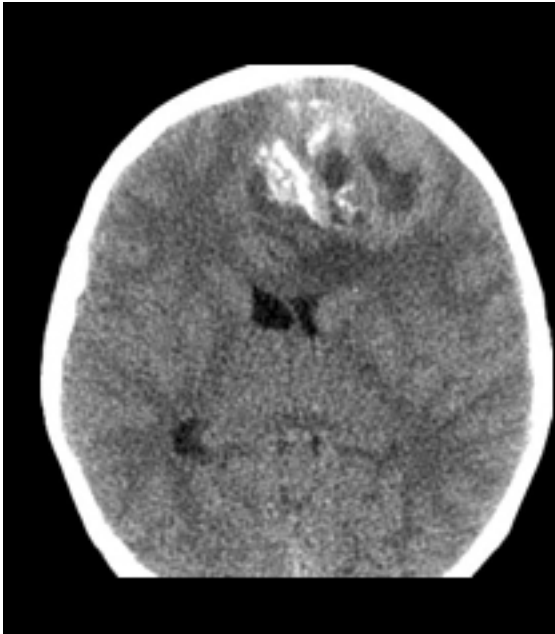


Astrocitoma Pilocítico

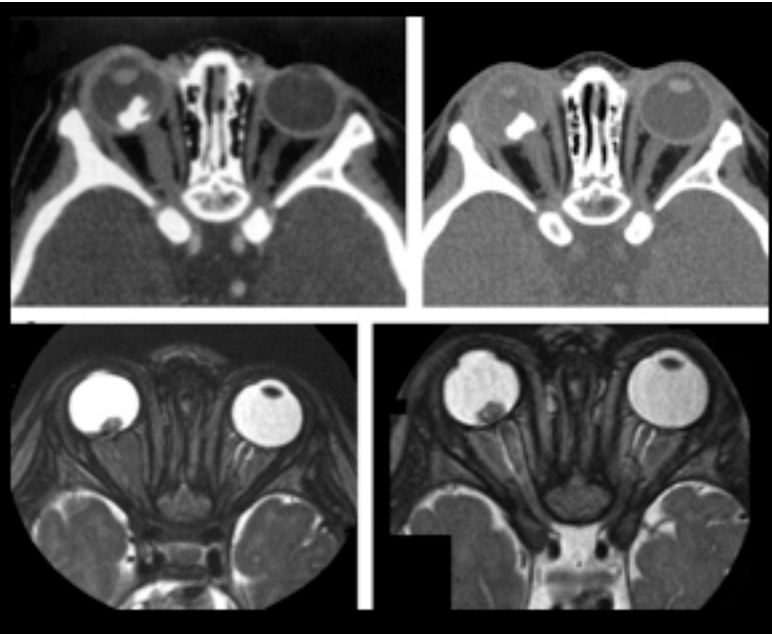
Meduloblastoma

Ependimoma

Tumores



PNET



Retinoblastoma

Além do cérebro...

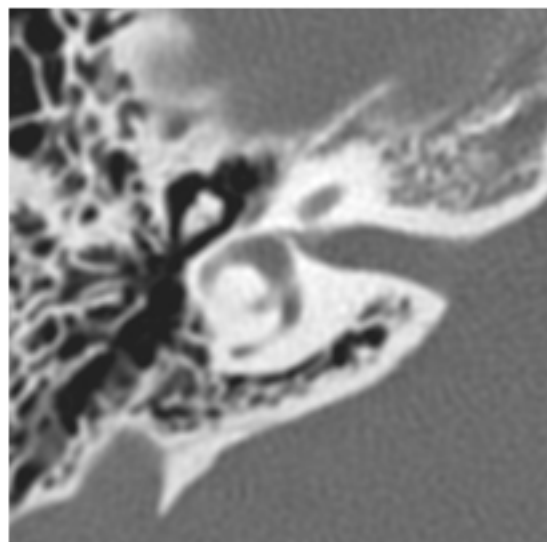
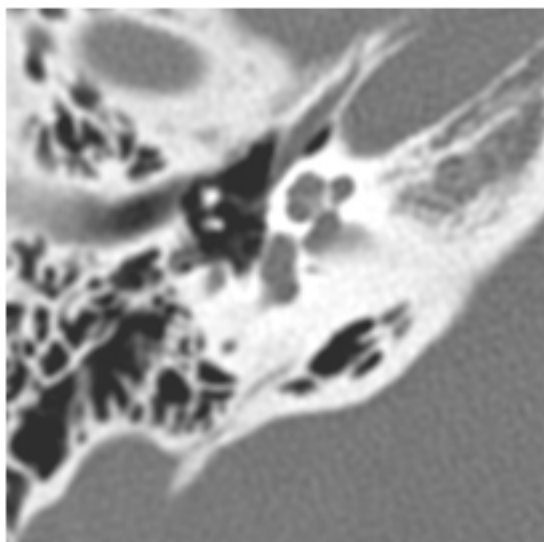
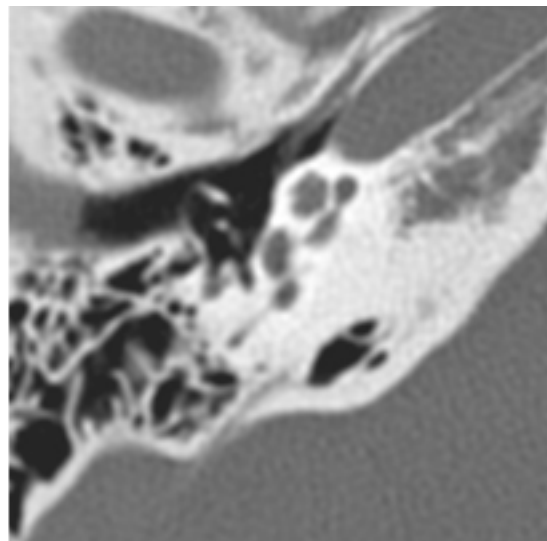
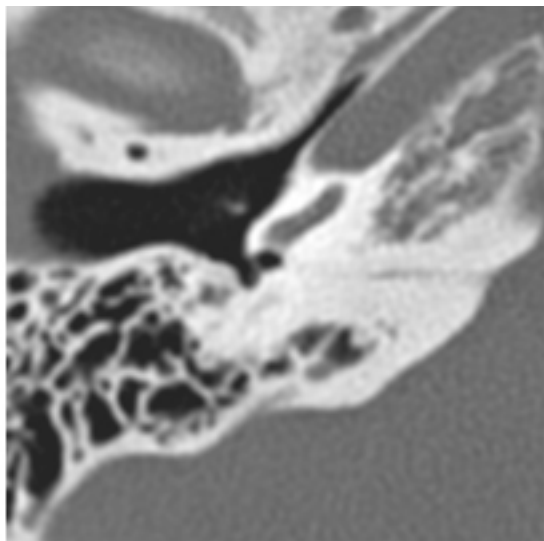


Crânio
Ouvidos
Seios Perinasais
Coluna
Aplicações "avançadas"

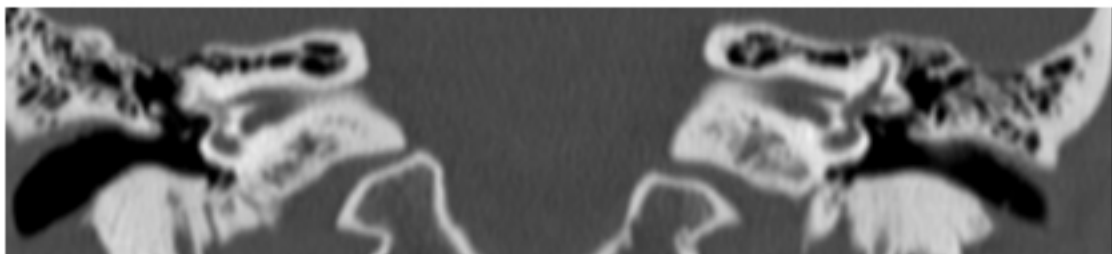
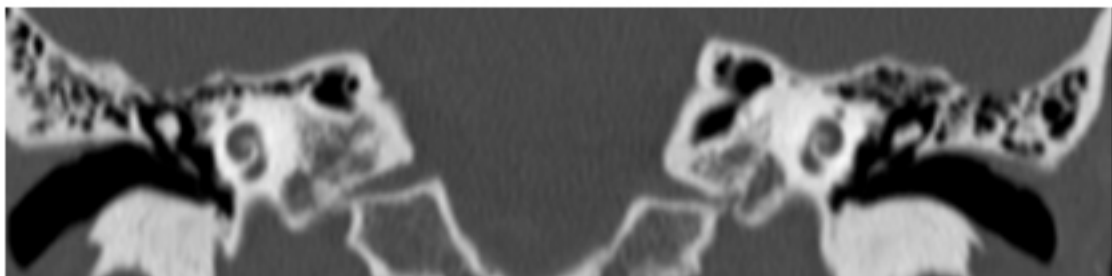
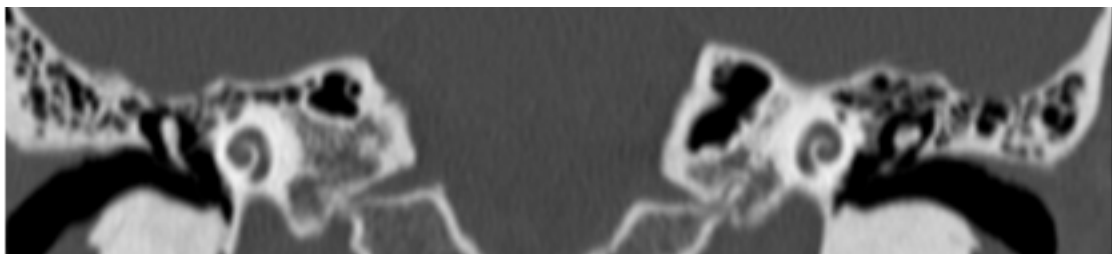
Sinostose



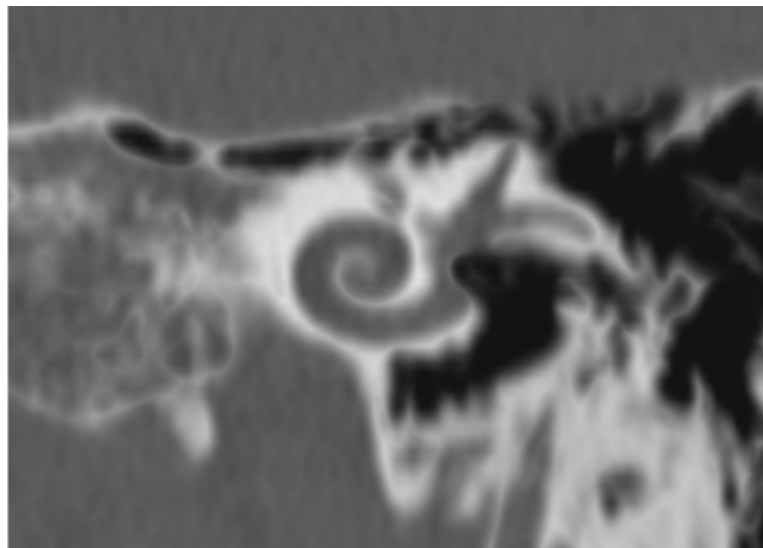
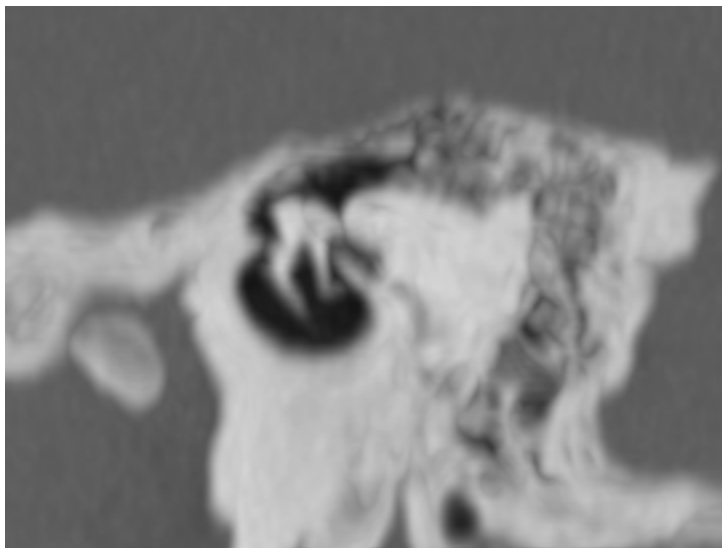
Ouvidos



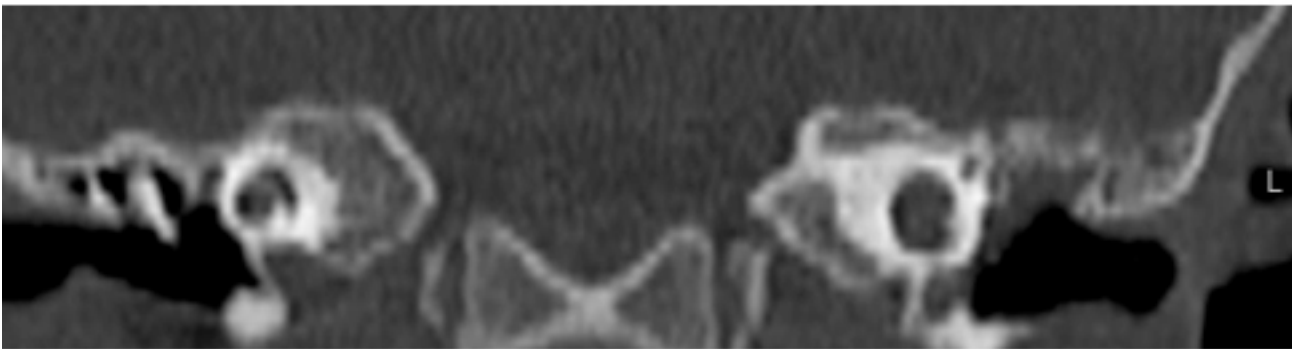
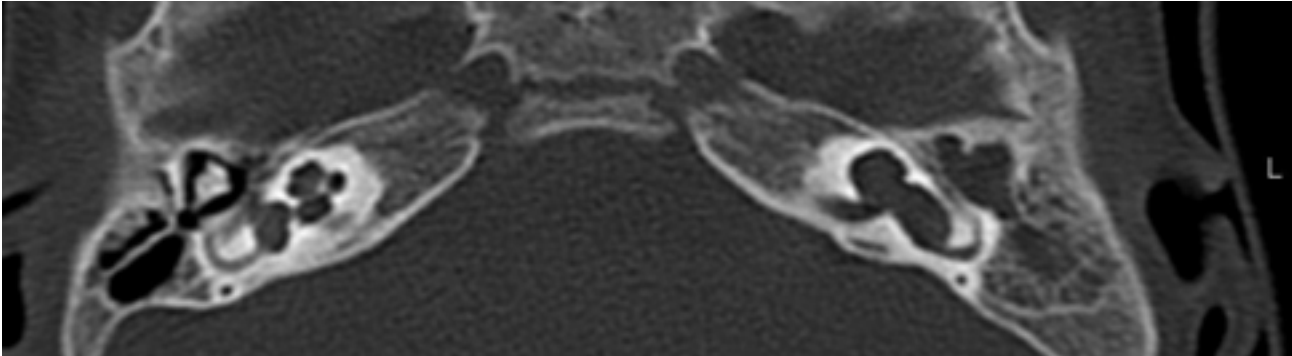
Ouvidos



Ouvidos

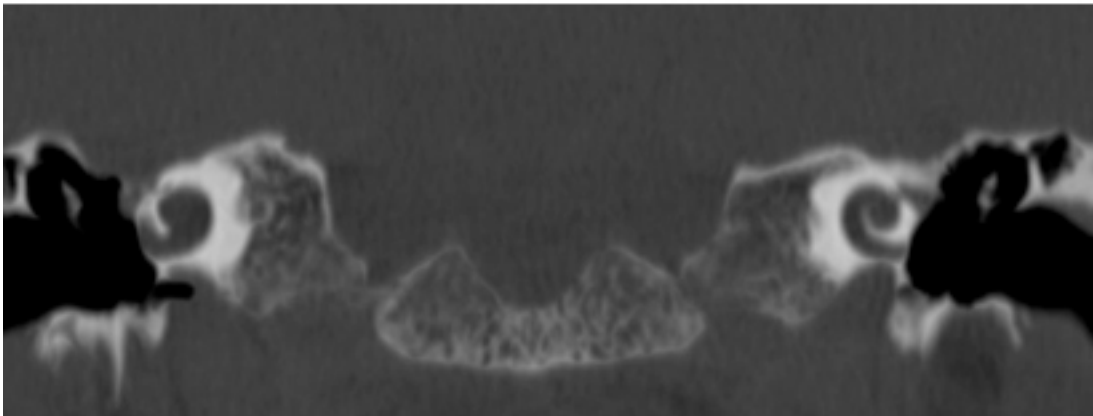
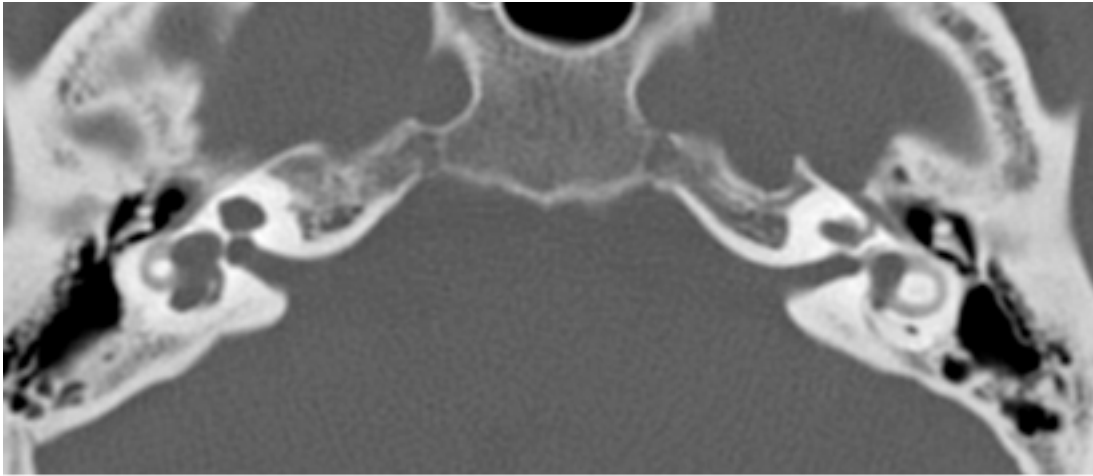


Ouvidos



Cavidade cocleo-vestibular comum

Ouvidos

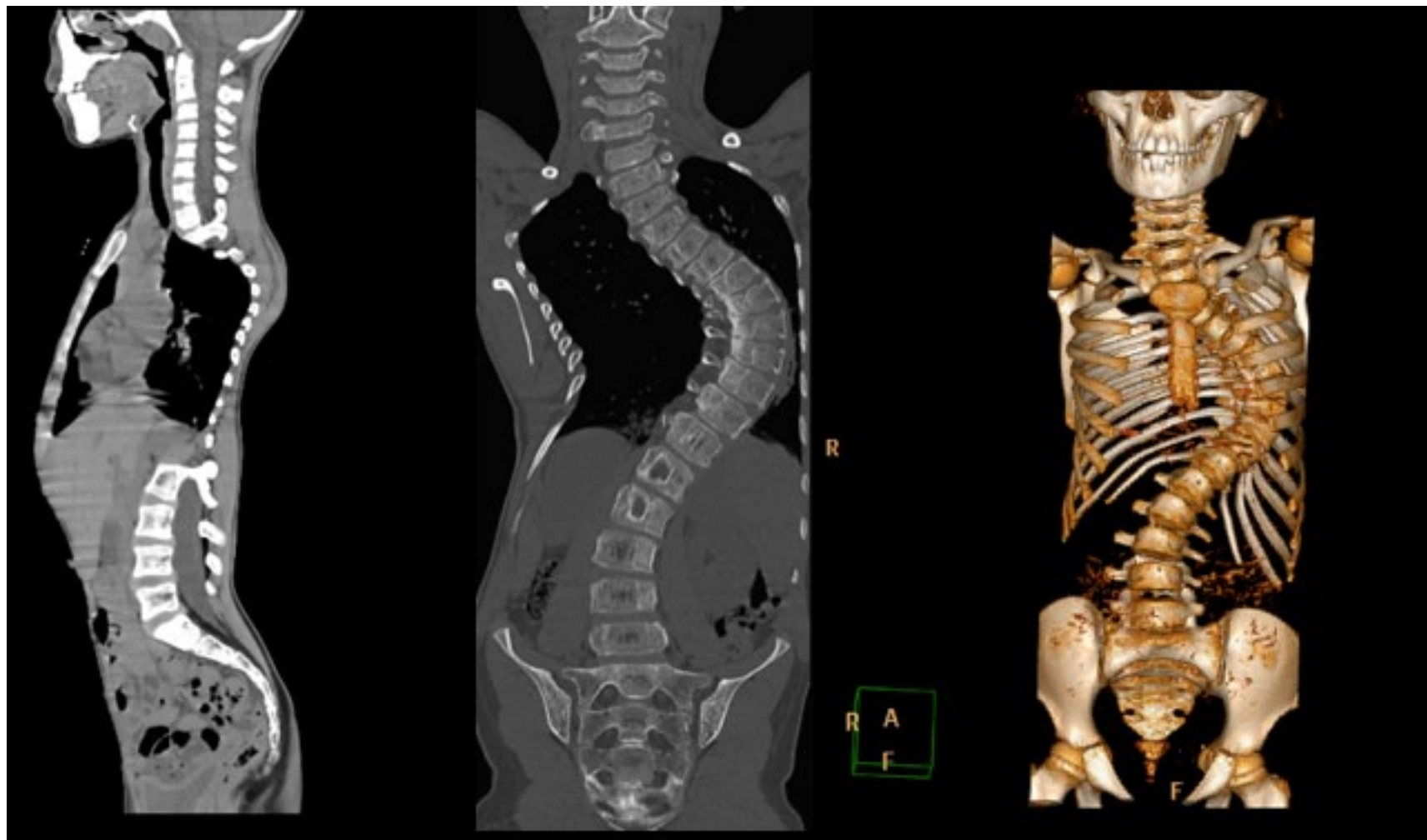


Partição incompleta da cóclea (tipo I)

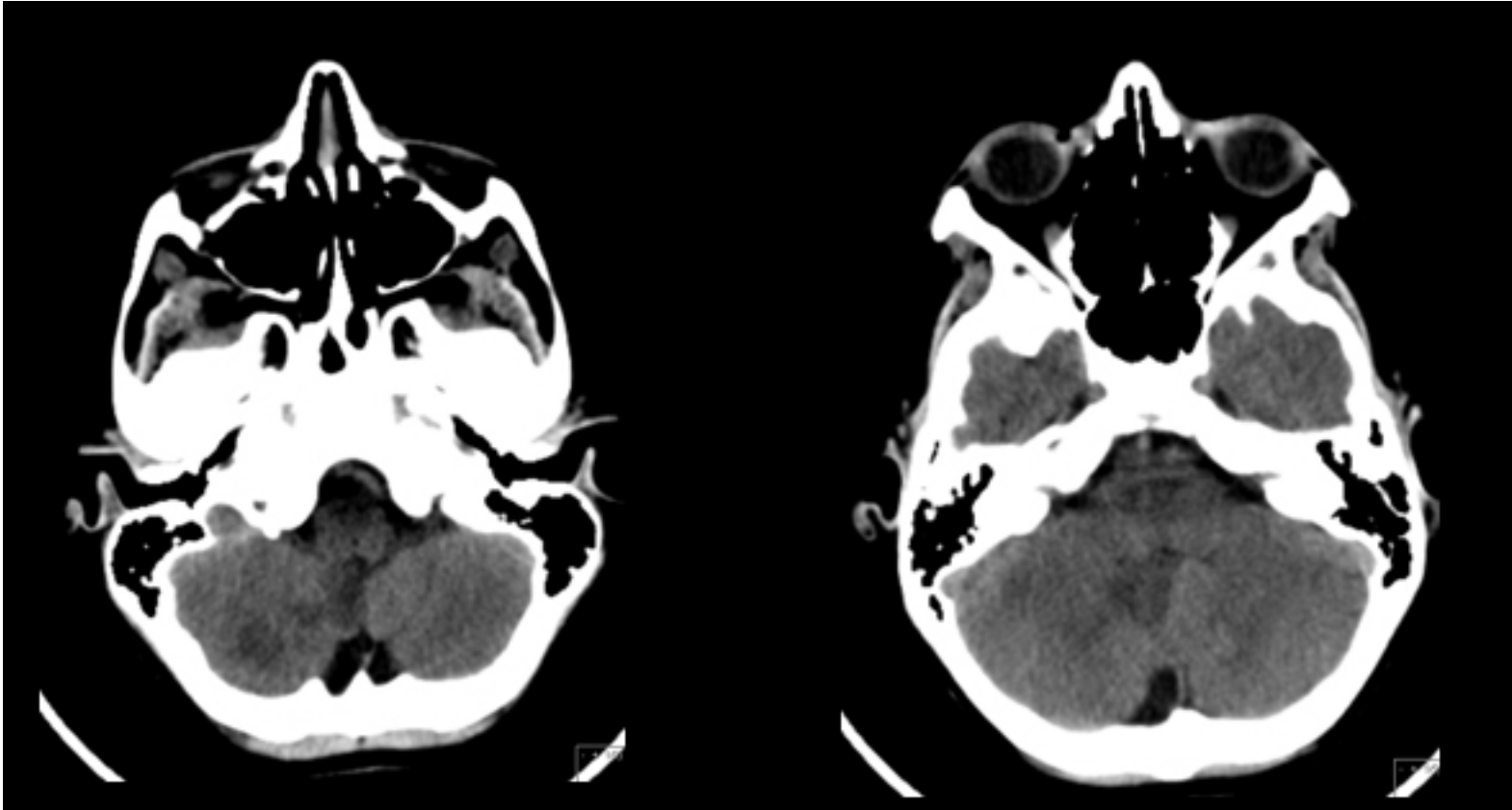
Seios perinasais



Coluna

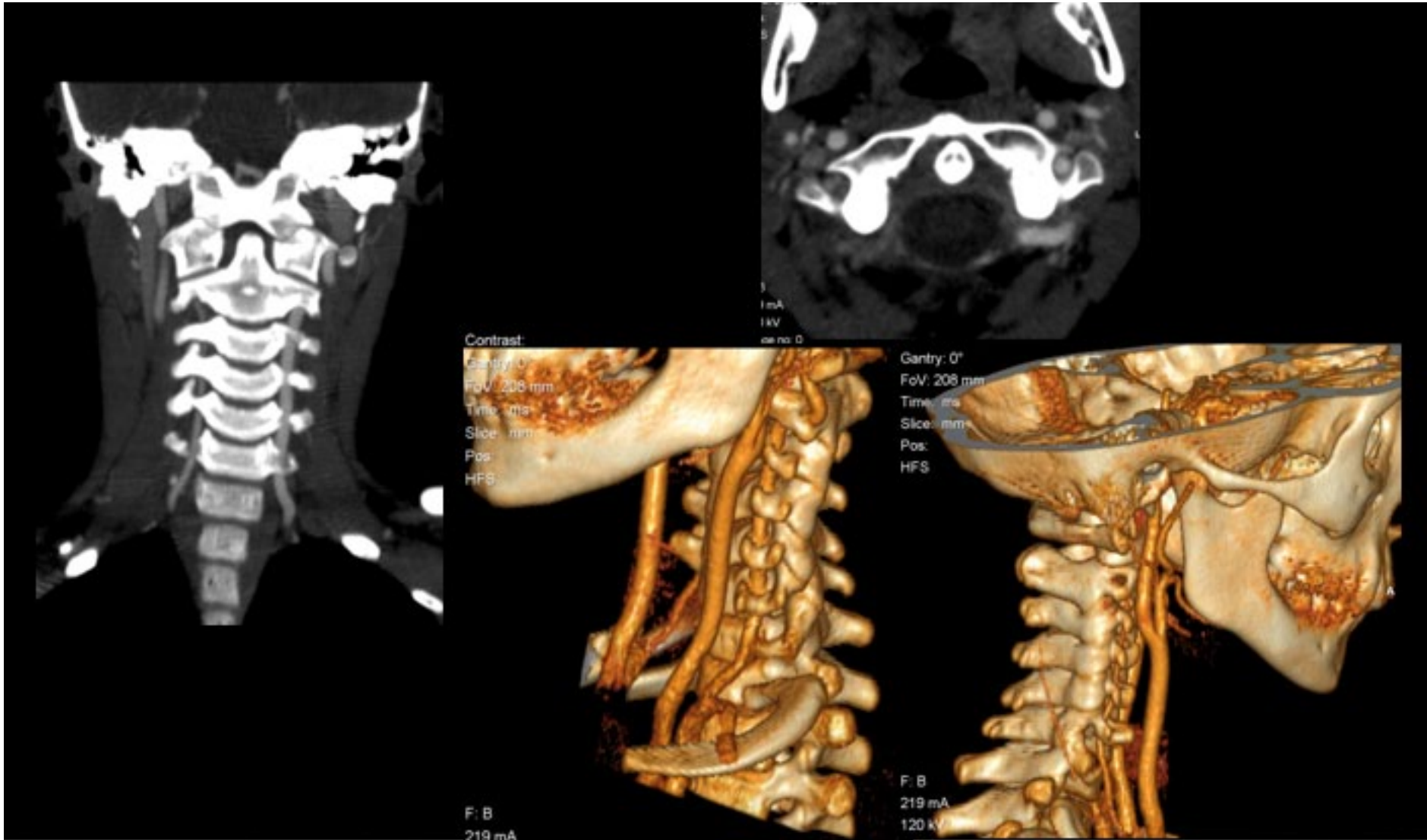


Angio-TC



Cefaleias e tonturas após acidente de viação

Angio-TC



TC de Perfusão

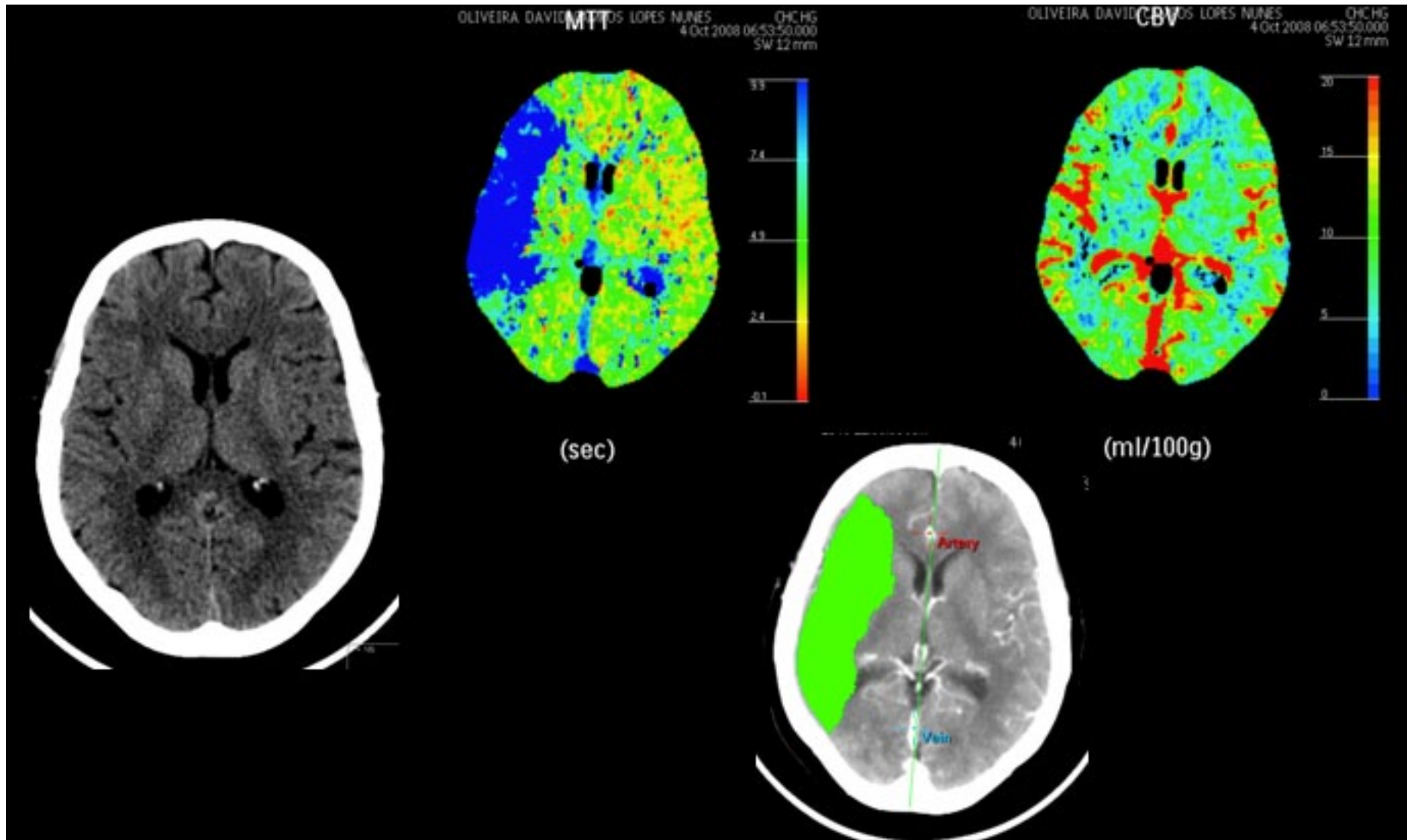
→ Permite avaliar a hemodinâmica cerebral

- ▶ MTT (tempo médio de trânsito)
- ▶ CBF (fluxo sanguíneo cerebral)
- ▶ CBV (volume sanguíneo cerebral)

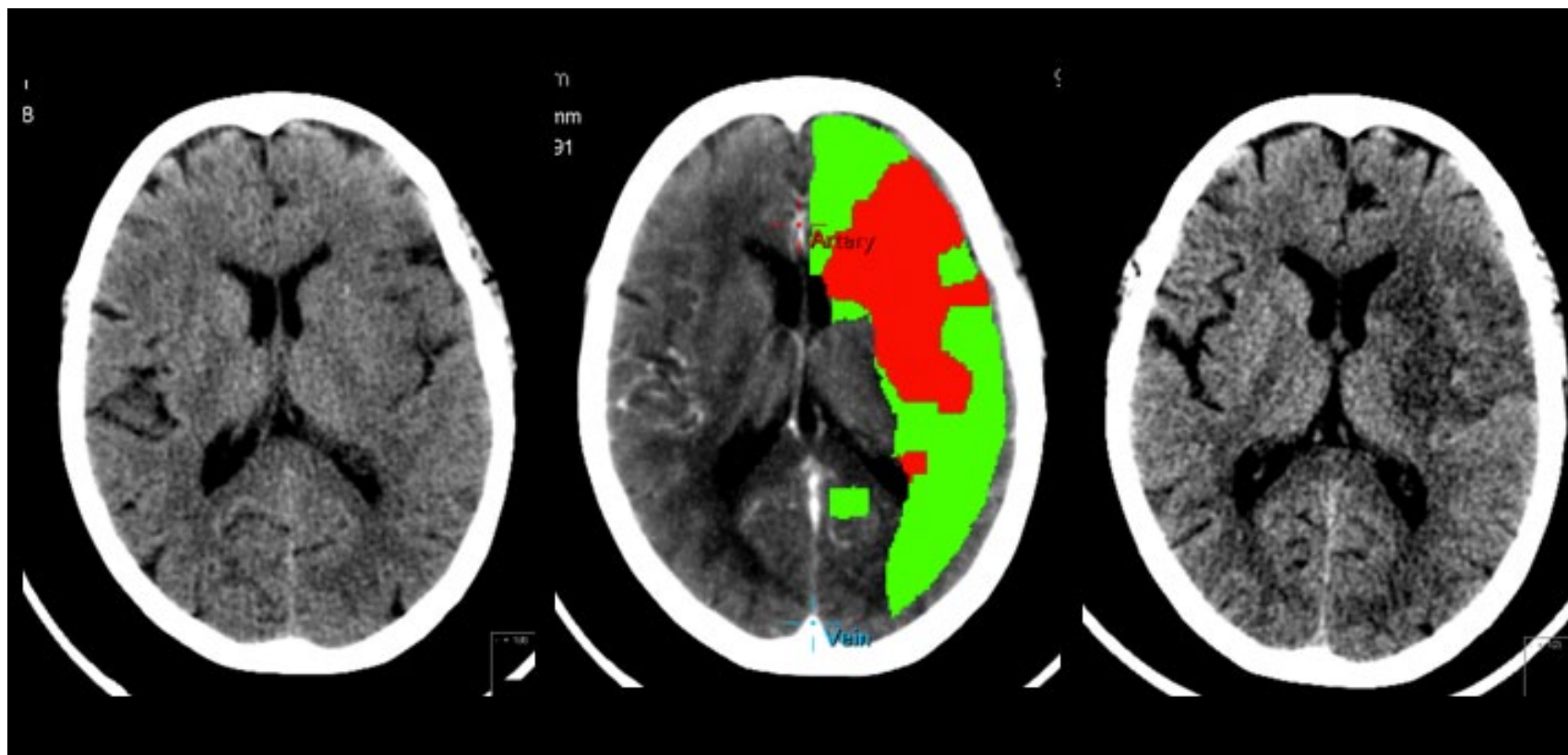
TC de Perfusão



TC de Perfusão



TC de Perfusão





Nomenclatura

Ressonância Magnética
não

Ressonância Magnética Nuclear



Ressonância Magnética

Como obter imagem de RM

Princípios básicos

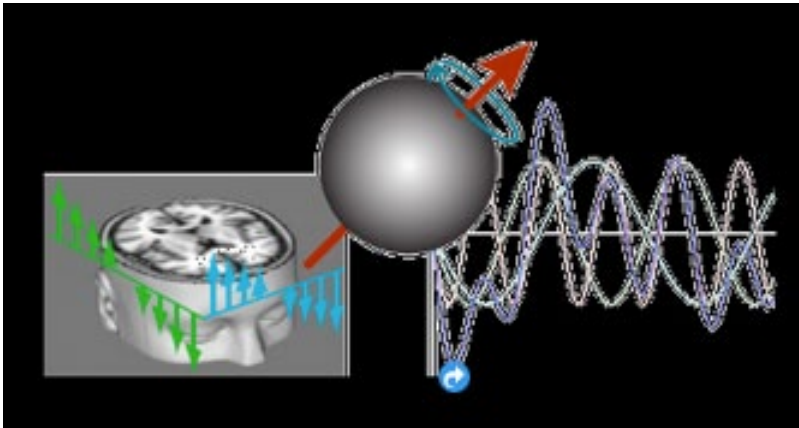
Sequências "convencionais" (T1, T2, FLAIR...)

Espectroscopia

Difusão

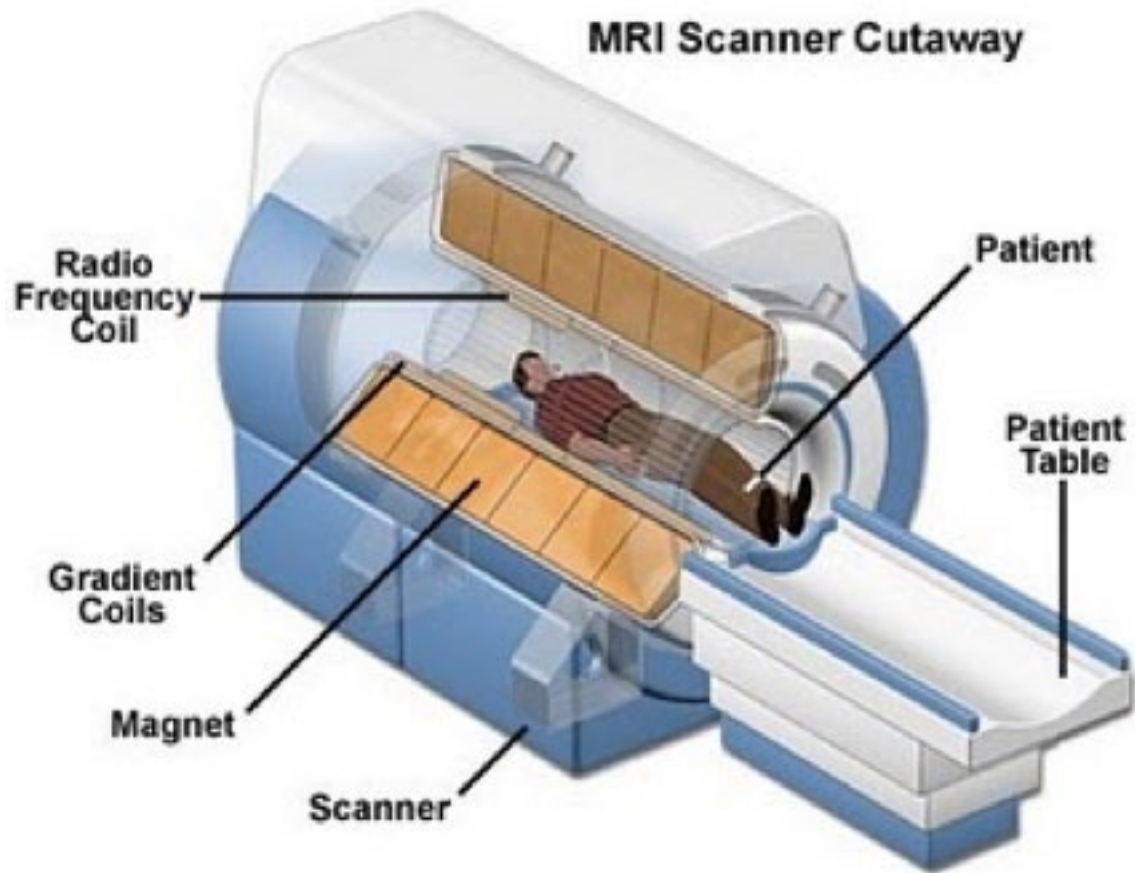
Tractografia

RM funcional



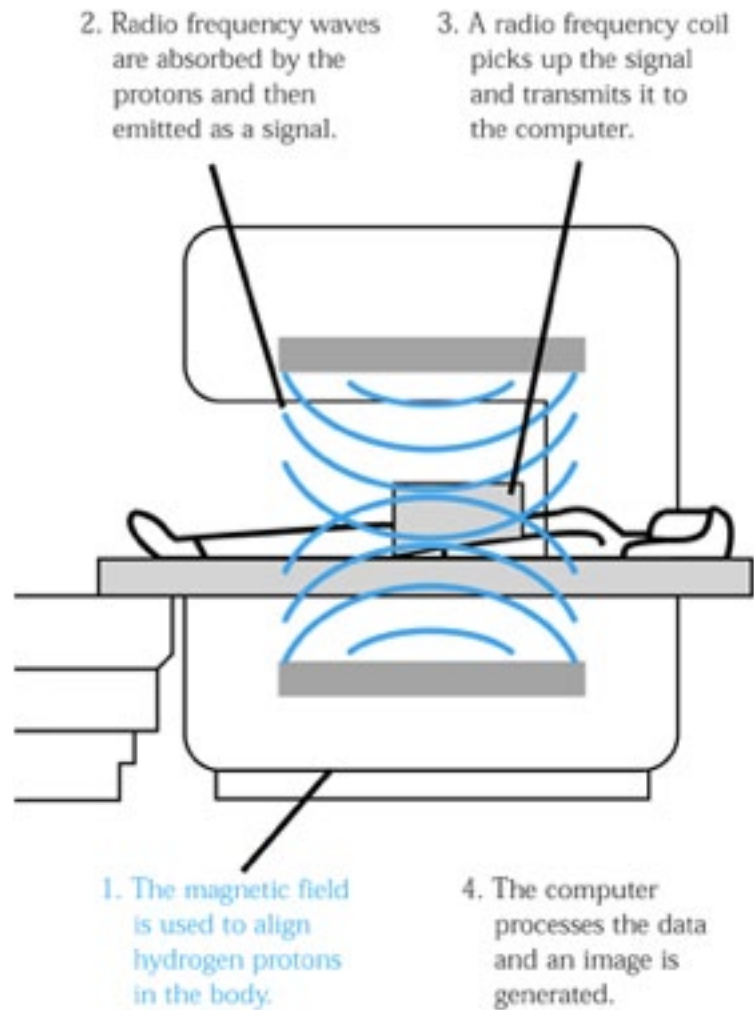
Como obter uma imagem de RM

→ 1. Colocar o doente num Magneto (íman)



Como obter uma imagem de RM

→ 2. Emitir ondas de rádio



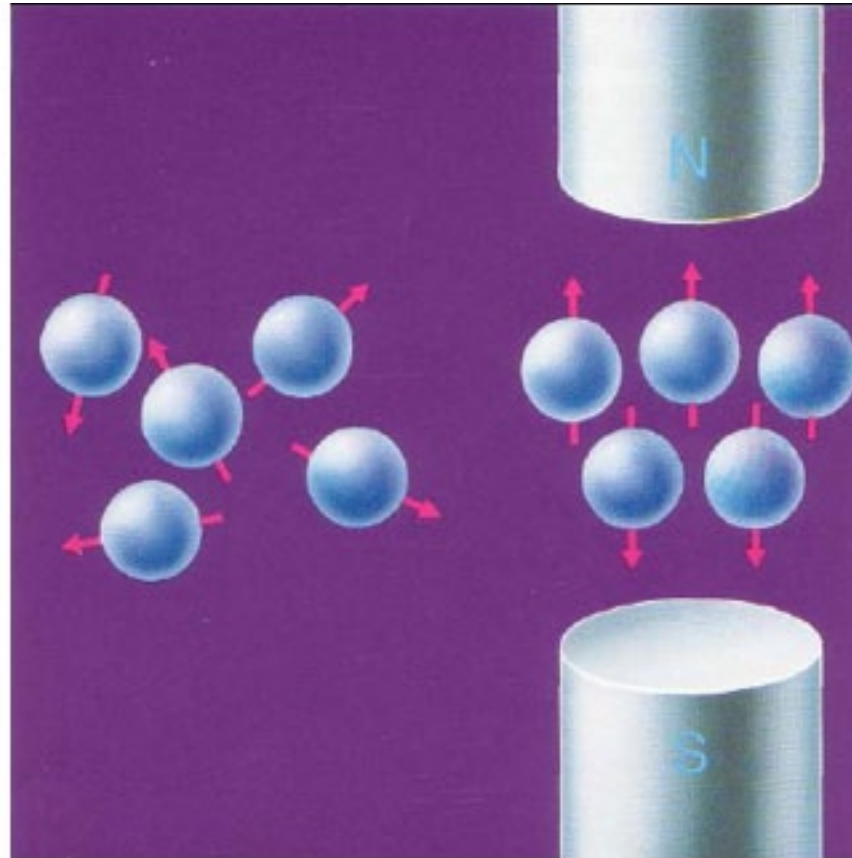
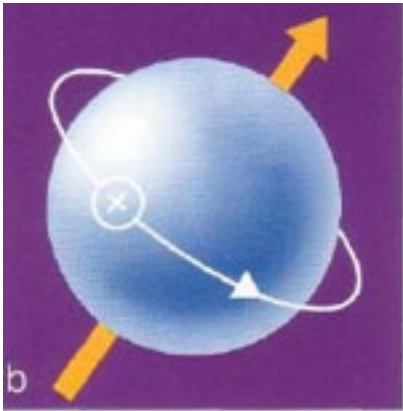
Como obter uma imagem de RM

→ 3. Medir a energia libertada pelo doente



RM: Princípios Básicos

→ Spin



RM: Princípios Básicos

→ Spin

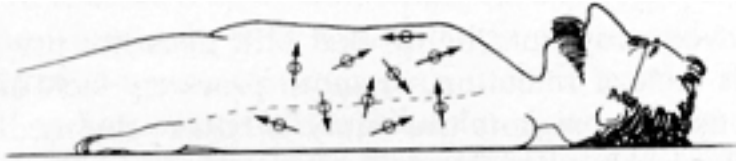


Figure 1-3 Under normal conditions, nuclear magnetic dipoles in the body are randomly distributed, which results in zero net magnetization.

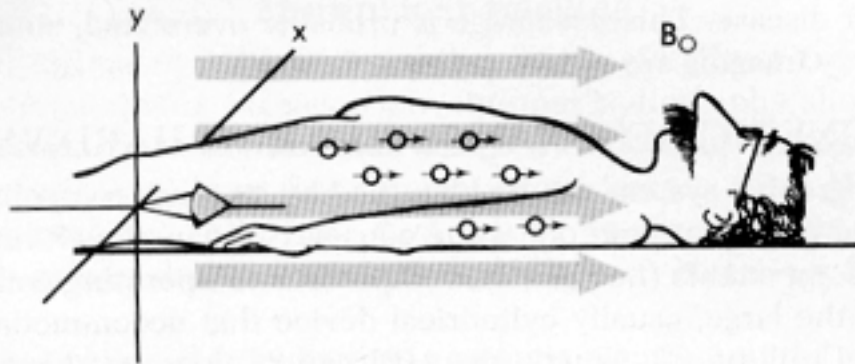
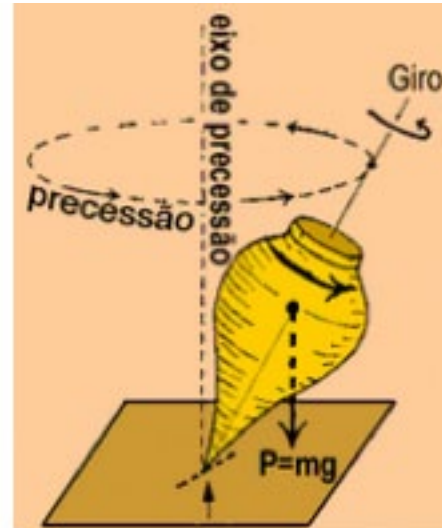


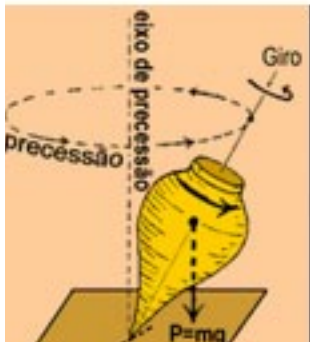
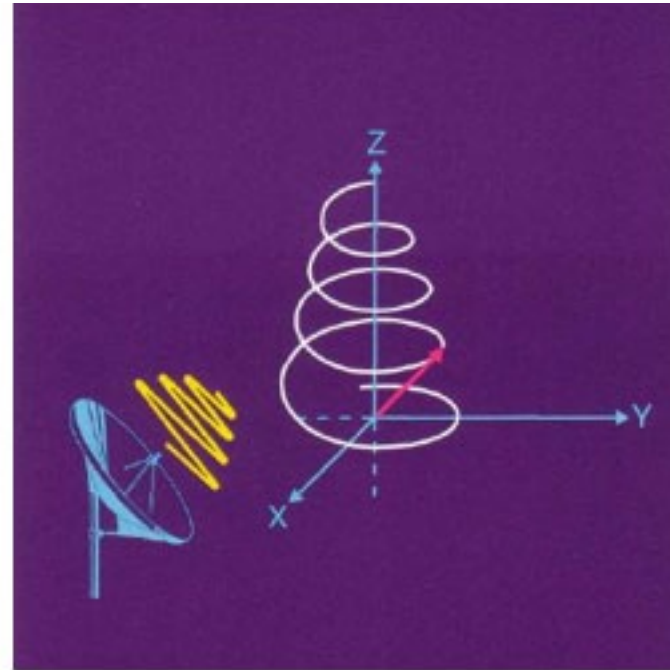
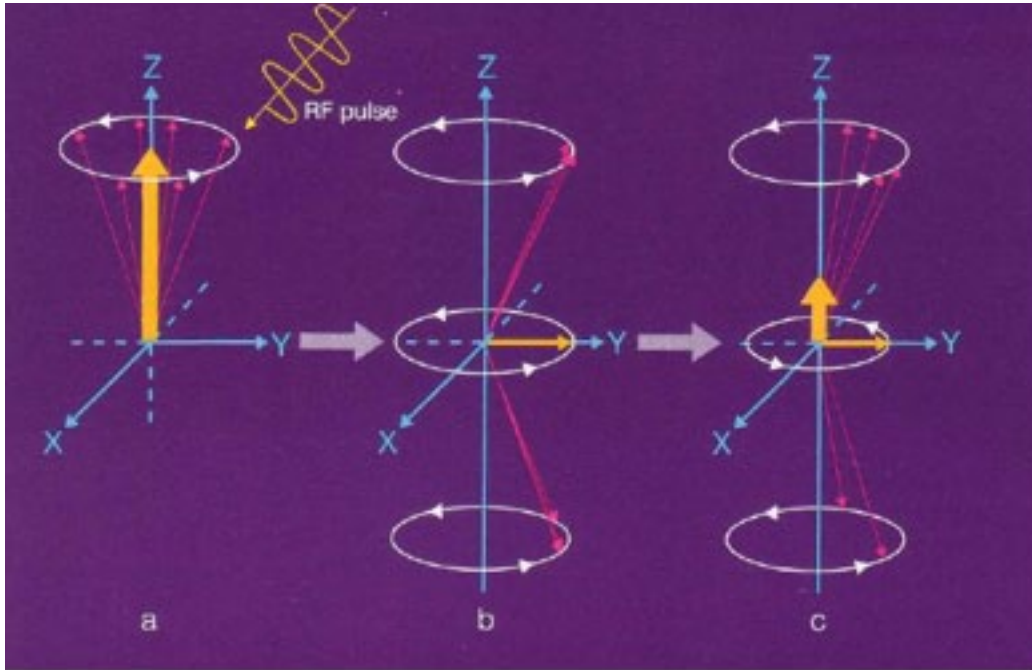
Figure 1-4 When a strong external magnetic field (B_0) is applied, the patient becomes polarized and net magnetization (M) appears.

RM: Princípios Básicos

→ Precessão



RM: Princípios Básicos



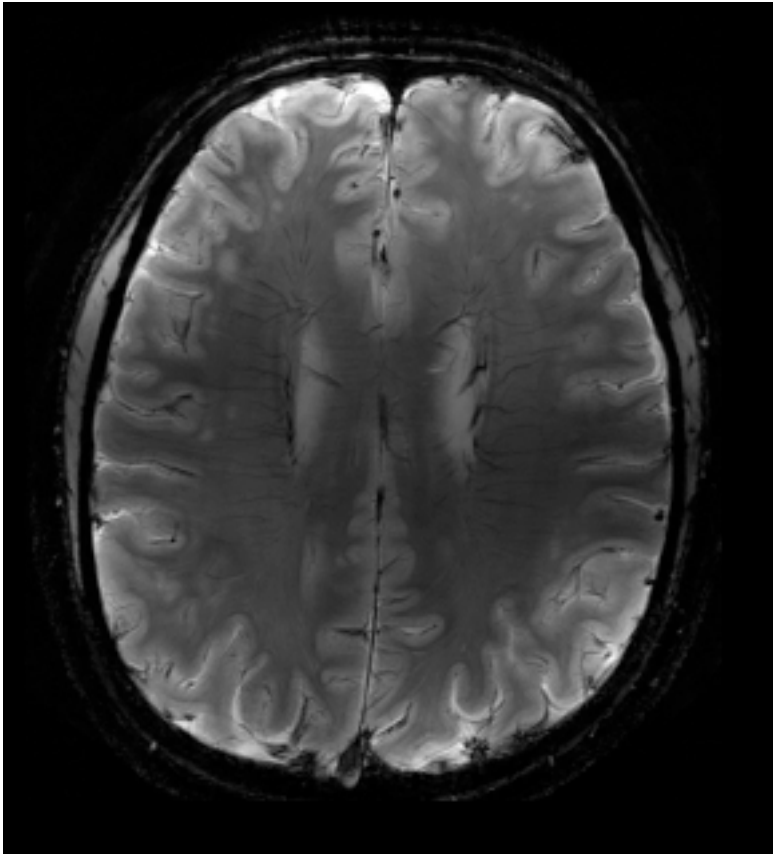
Campo Magnético: Tesla

→ 0,5 – 3 Tesla para aplicações clínicas

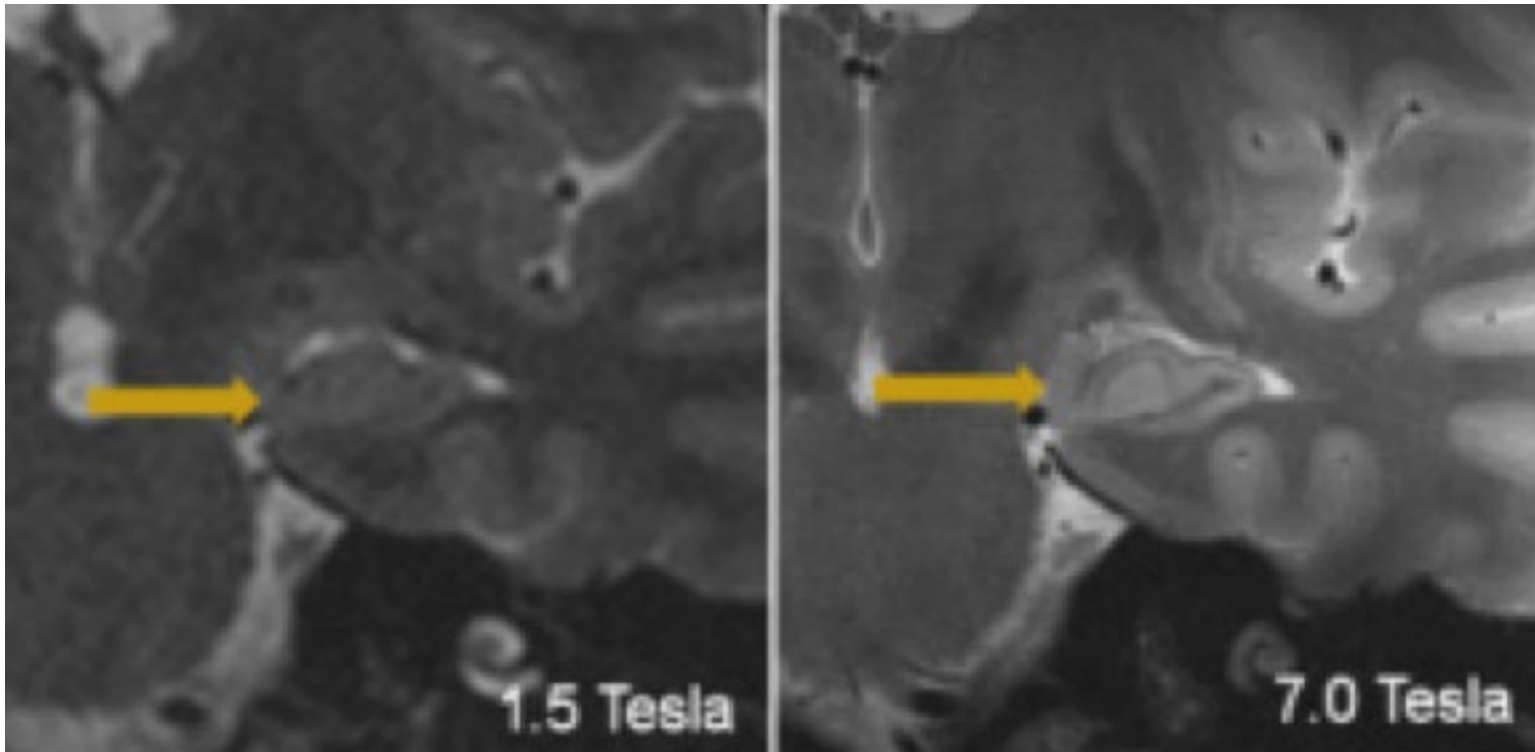


Campo Magnético: Tesla

→ Até 11,4 T para investigação



Campo Magnético: Tesla



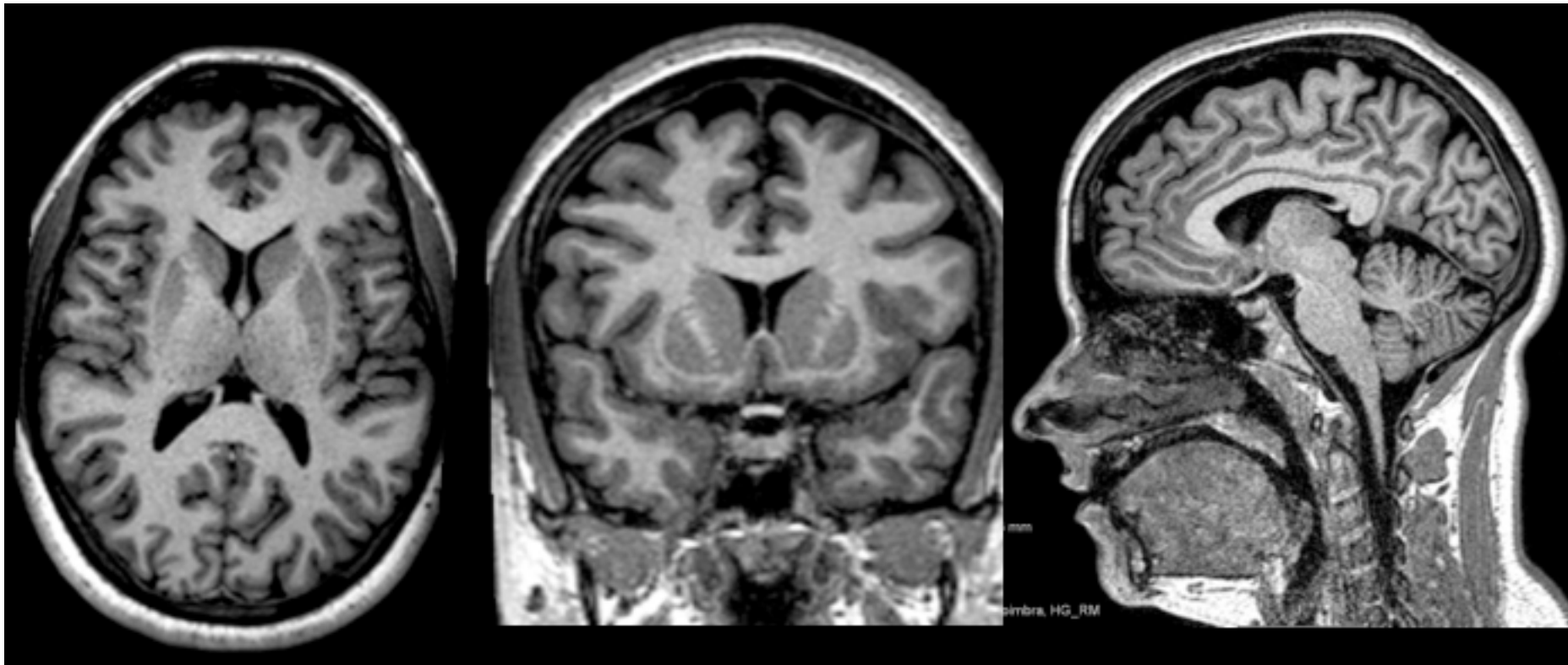
- ▶ Detalhe anatômico; vantagem nas técnicas avançadas (RM funcional, espectroscopia, ...)
- ▶ Desvantagens: custo (150%), homogeneidade do campo, artefactos, material compatível

Sequências convencionais

- ▶ T1, T2, SE, GE, DWI, SWI, BOLD, DRIVE, FLASH, CISS, SPGR, ...
- ▶ Tipo e frequência da radiação electromagnética que vamos emitir
- ▶ Número e duração dos impulsos emitidos
- ▶ Tempo que esperamos até “ler” a informação
- ▶ Diferentes contrastes entre os tecidos baseados nas suas propriedades electromagnéticas e do espaço envolvente

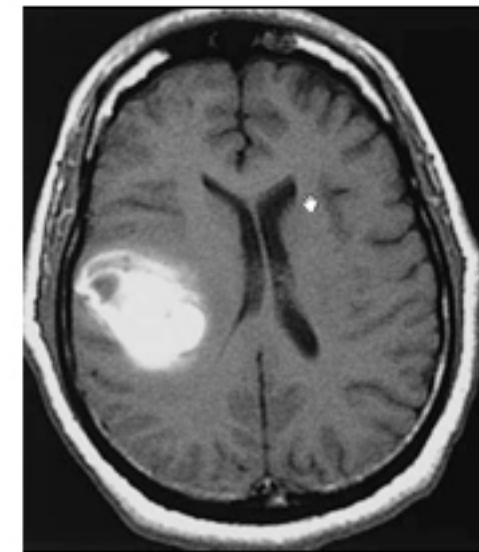
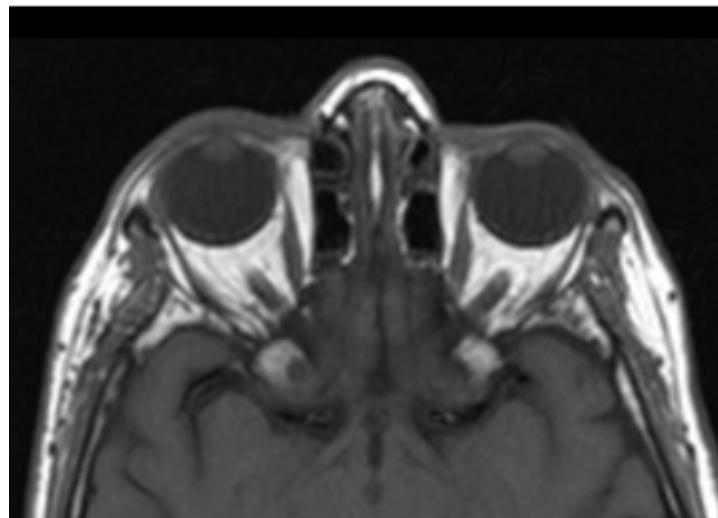
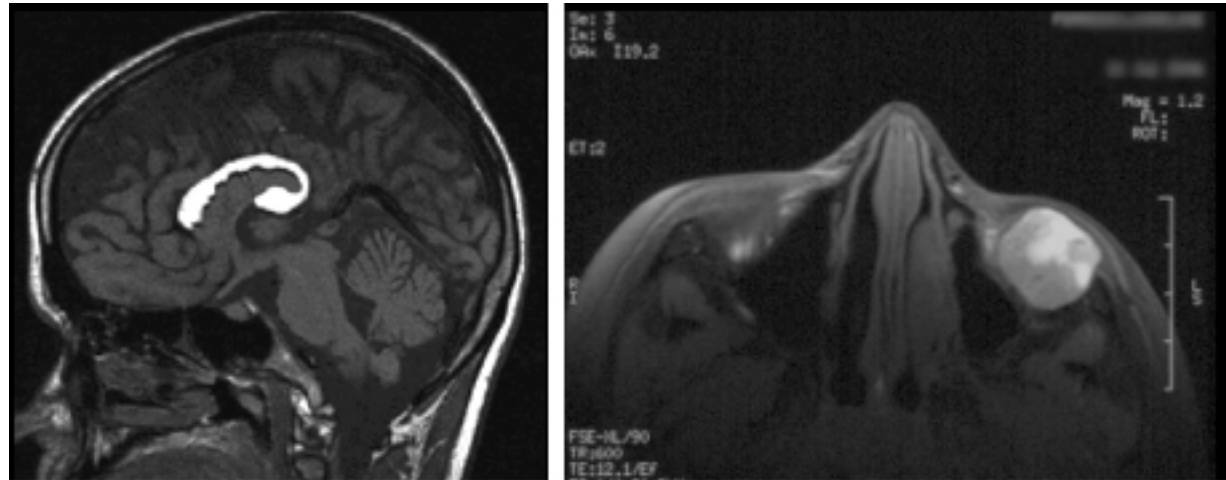
T1

- ▶ Água com hipossinal
- ▶ Sequência anatômica – bom contraste, sobretudo substância branca/cinzenta



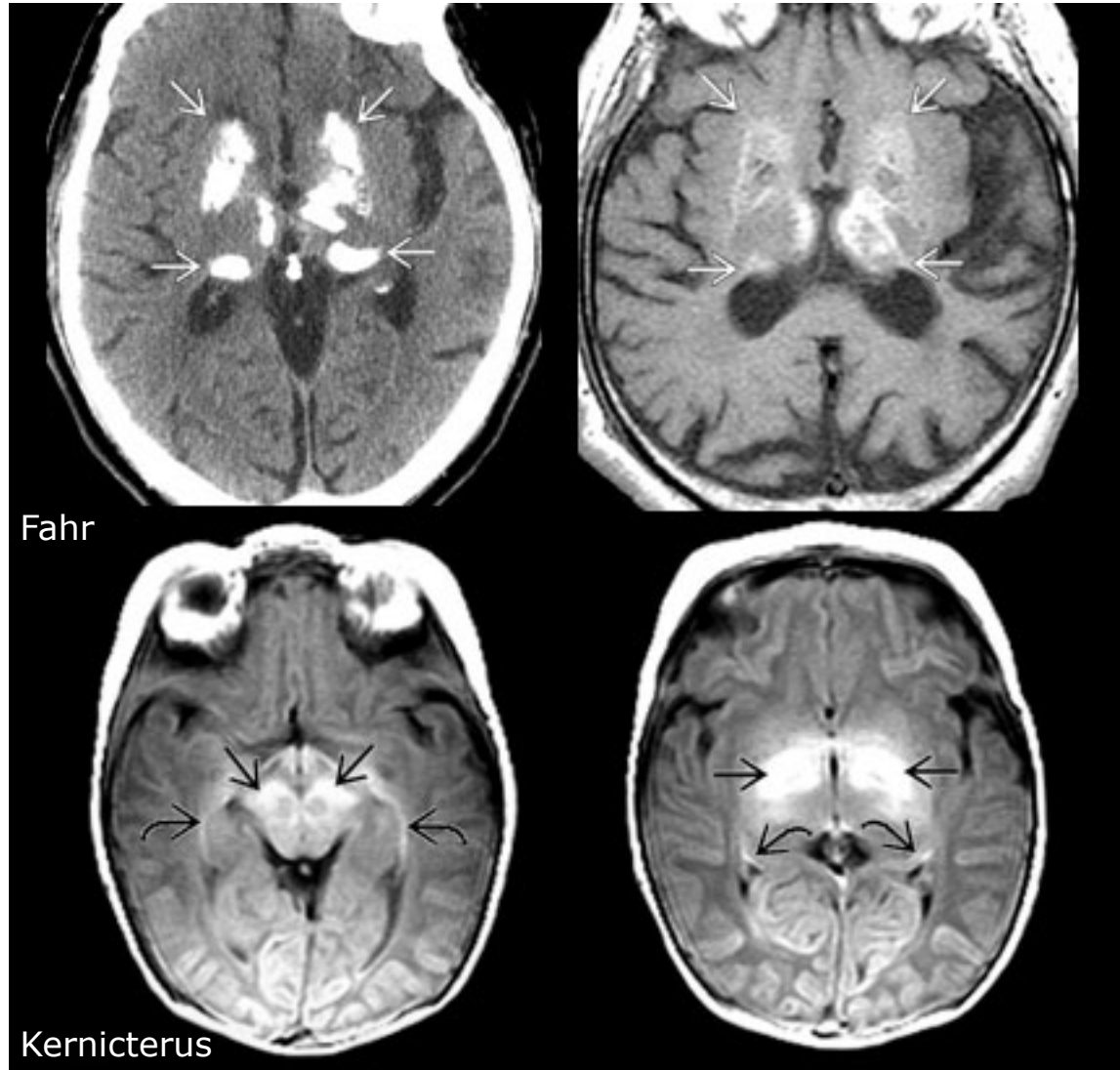
T1

- ▶ Hipersinal em T1:
 - ▶ Gordura
 - ▶ Hemorragia Subaguda
 - ▶ Melanina
 - ▶ Minerais



T1

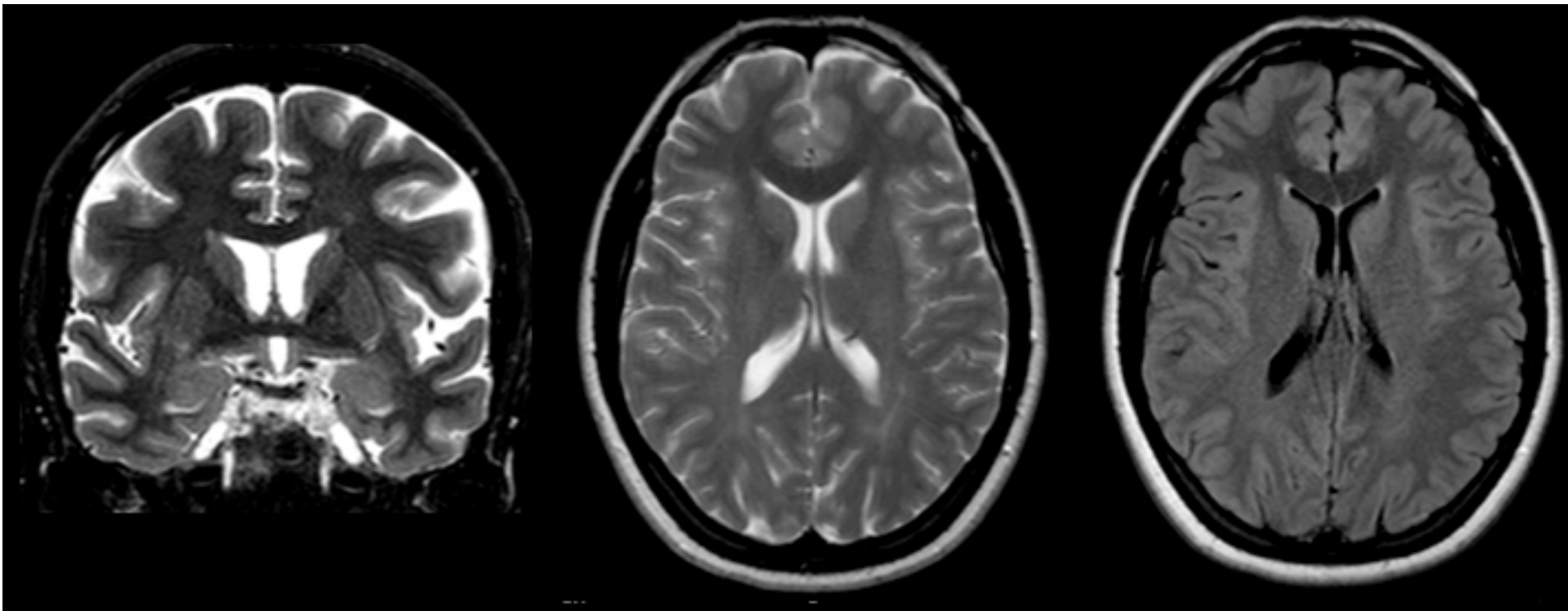
- ▶ Hipersinal em T1:
 - ▶ Gordura
 - ▶ Hemorragia Subaguda
 - ▶ Melanina
 - ▶ Minerais



T2

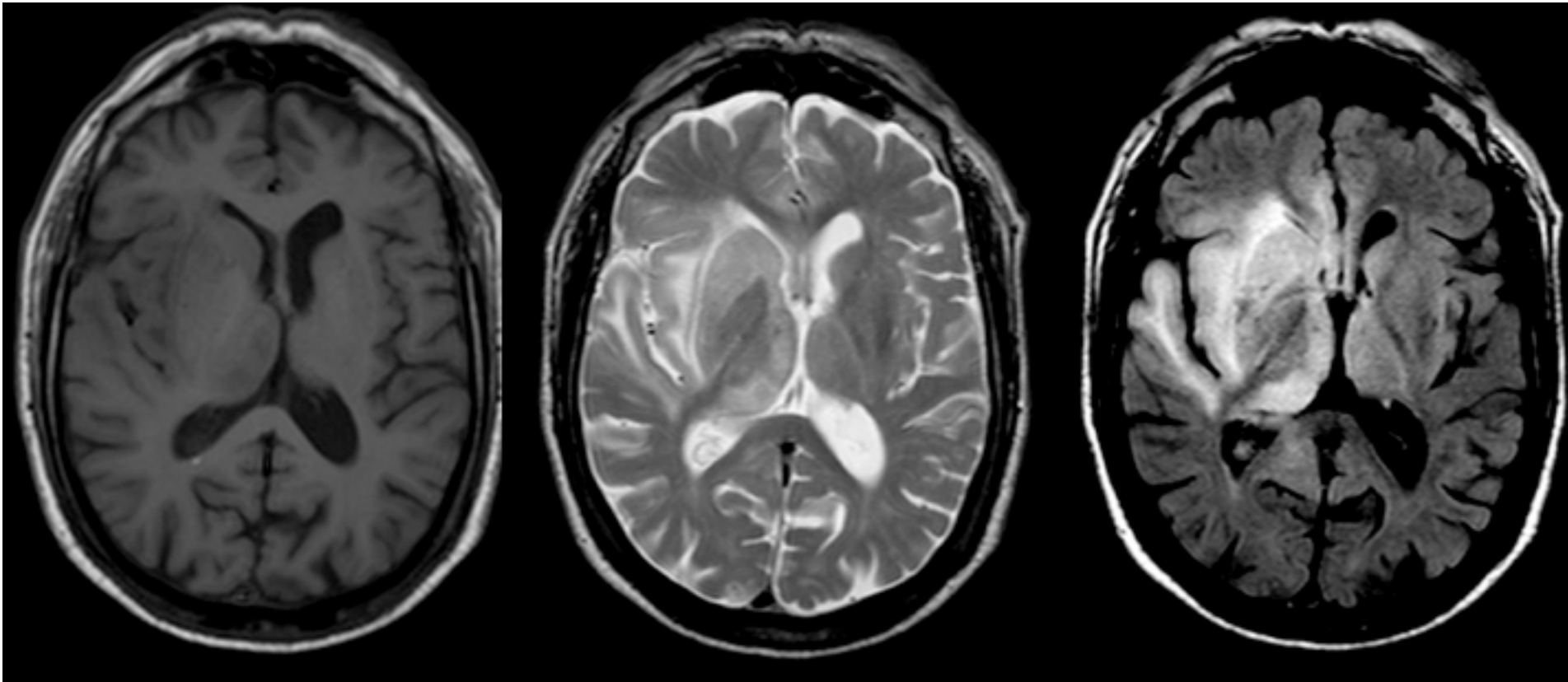
- ▶ Água e maioria dos líquidos com hipersinal (edema)
- ▶ Elevada celularidade tem hipossinal (nucleo/citoplasma)
- ▶ Maior sensibilidade a alterações da composição dos tecidos

→ **FLAIR: Fluid Attenuation Inversion Recovery**



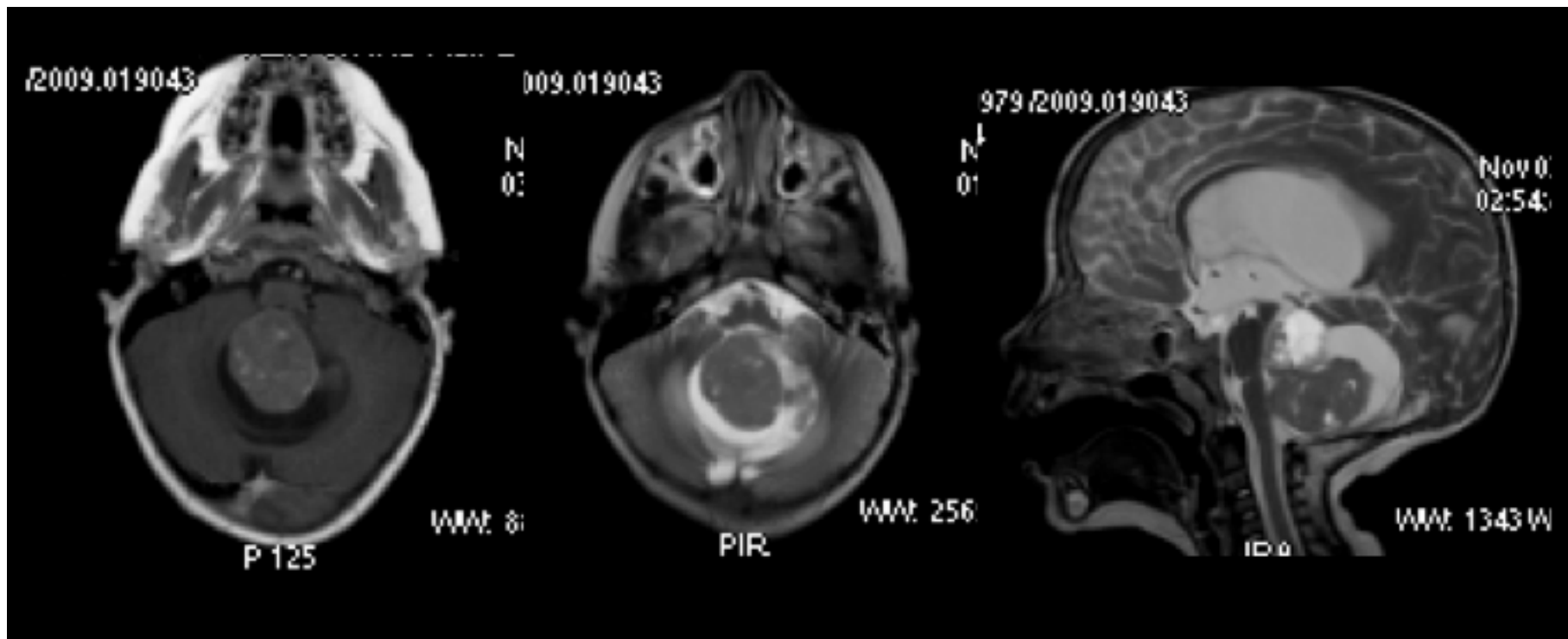
T2

- ▶ Água e maioria dos líquidos com hipersinal (edema)
- ▶ Elevada celularidade tem hipossinal (nucleo/citoplasma)
- ▶ Maior sensibilidade a alterações da composição dos tecidos

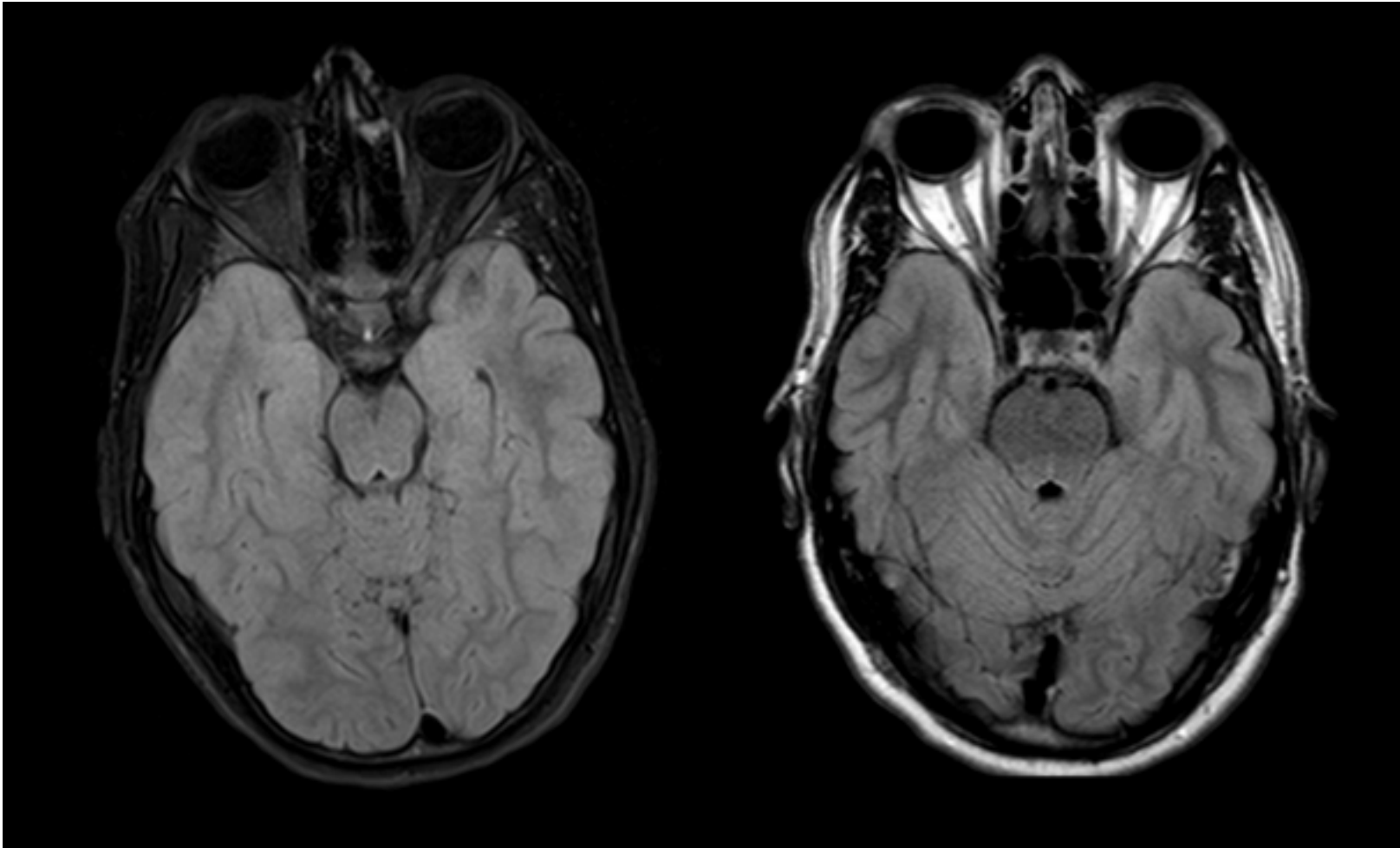


T2

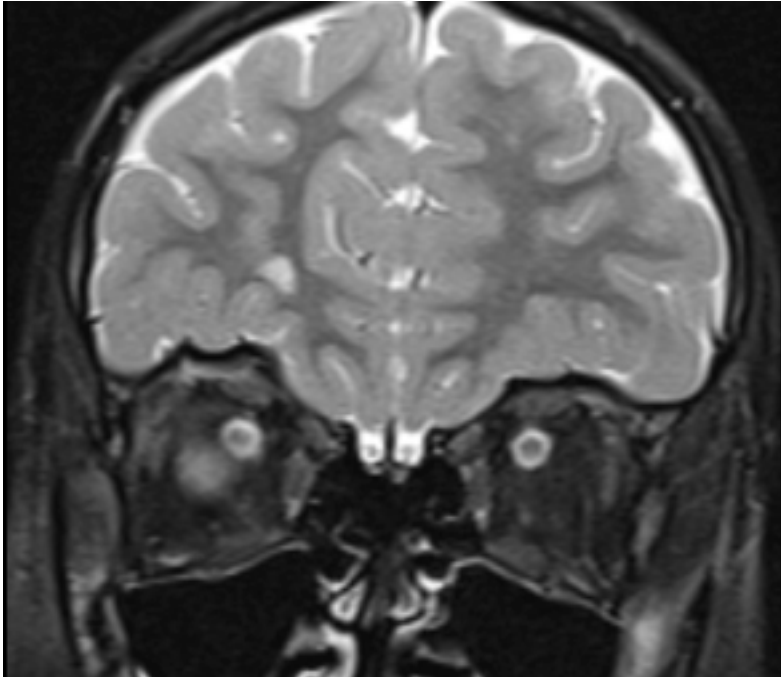
- ▶ Água e maioria dos líquidos com hipersinal (edema)
- ▶ Elevada celularidade tem hipossinal (nucleo/citoplasma)
- ▶ Maior sensibilidade a alterações da composição dos tecidos



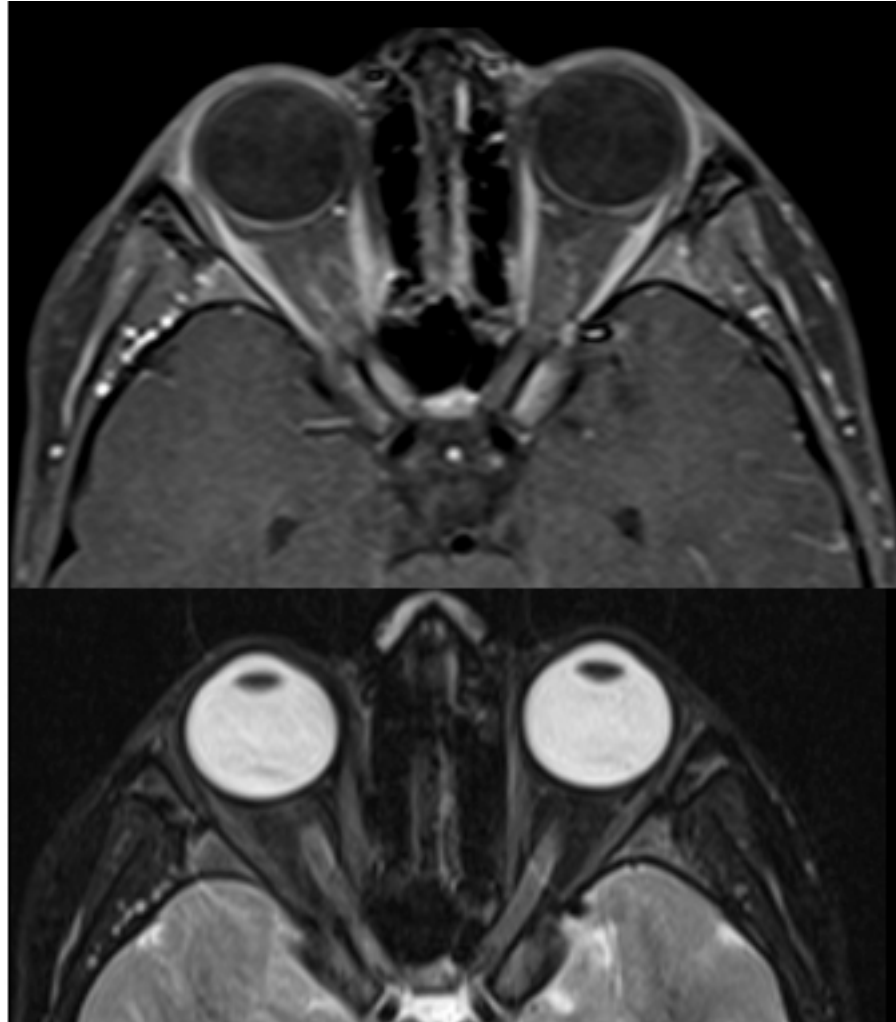
Supressão de gordura



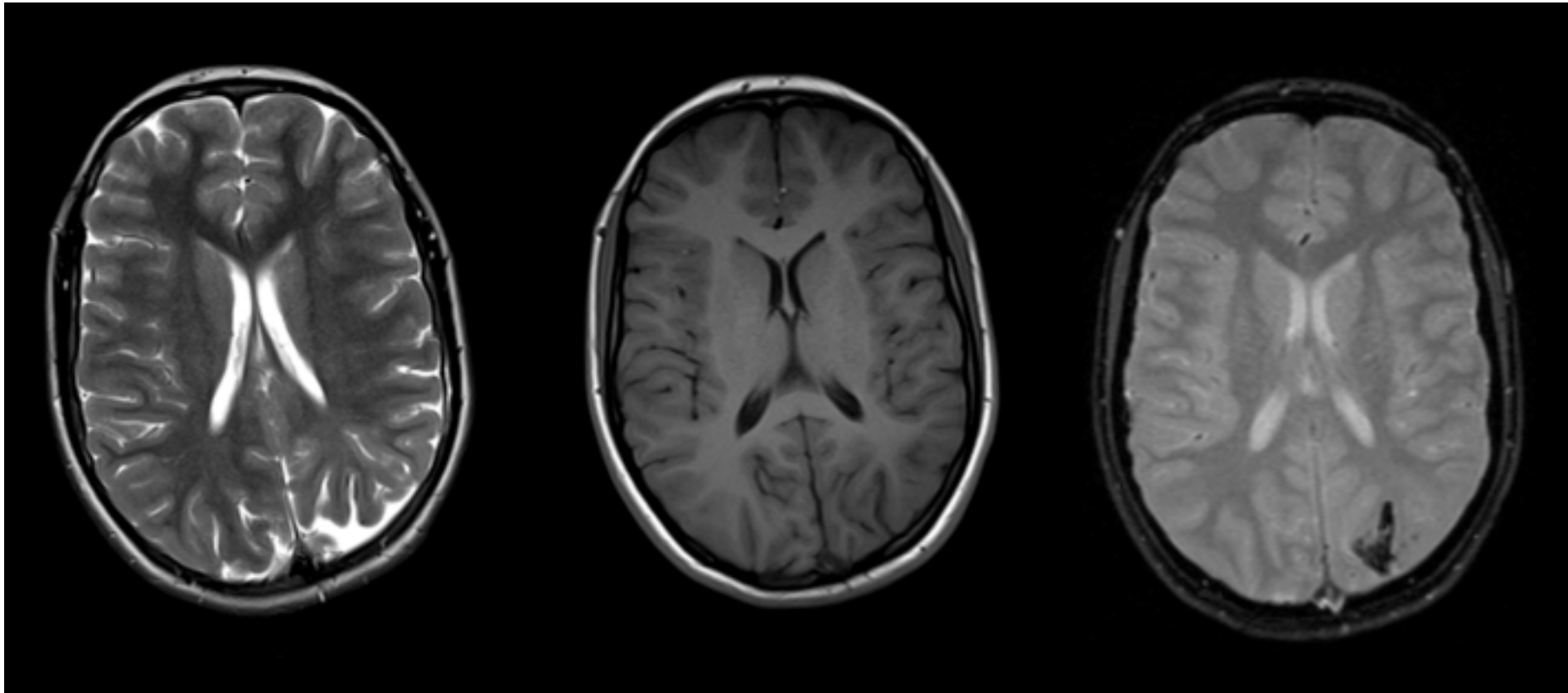
Supressão de gordura



Órbitas: Nevrite óptica



T2* (Eco de gradiente)

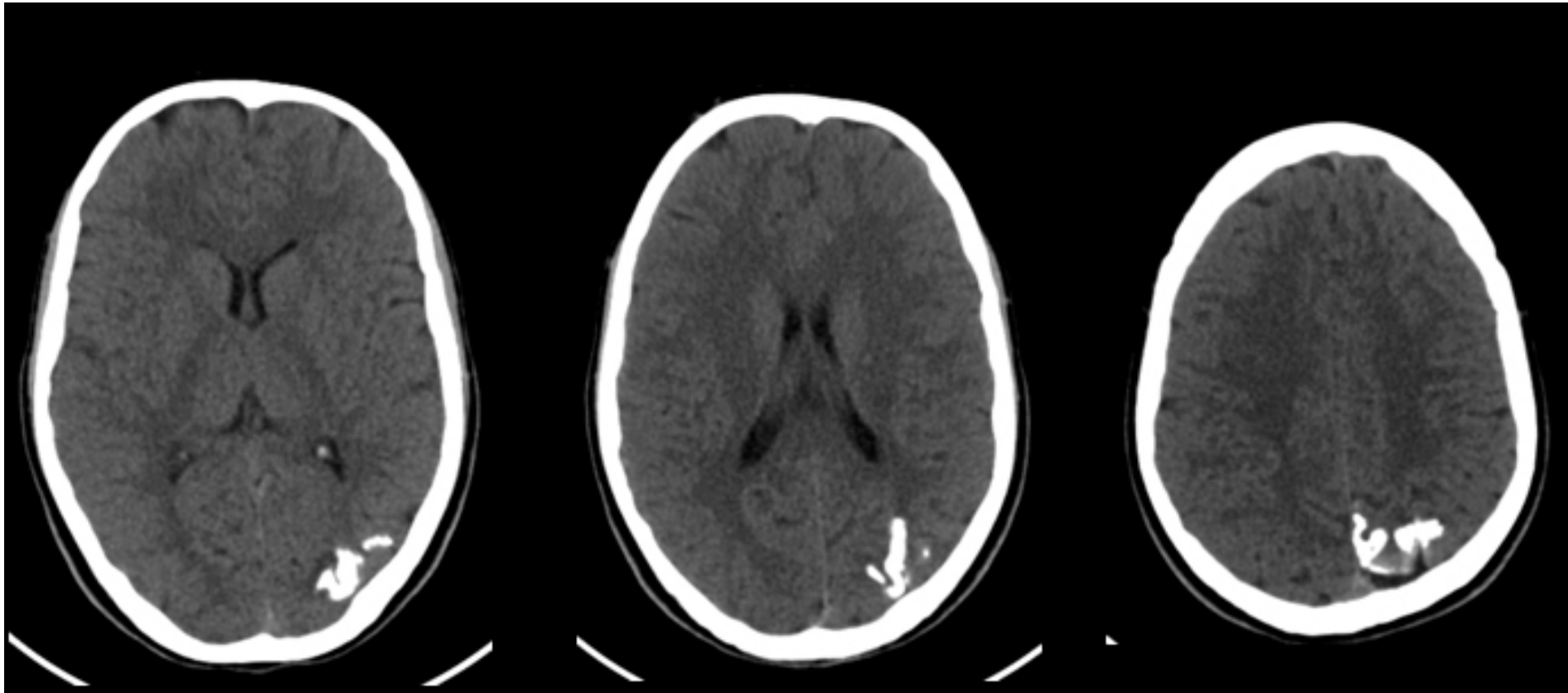


T1

T2

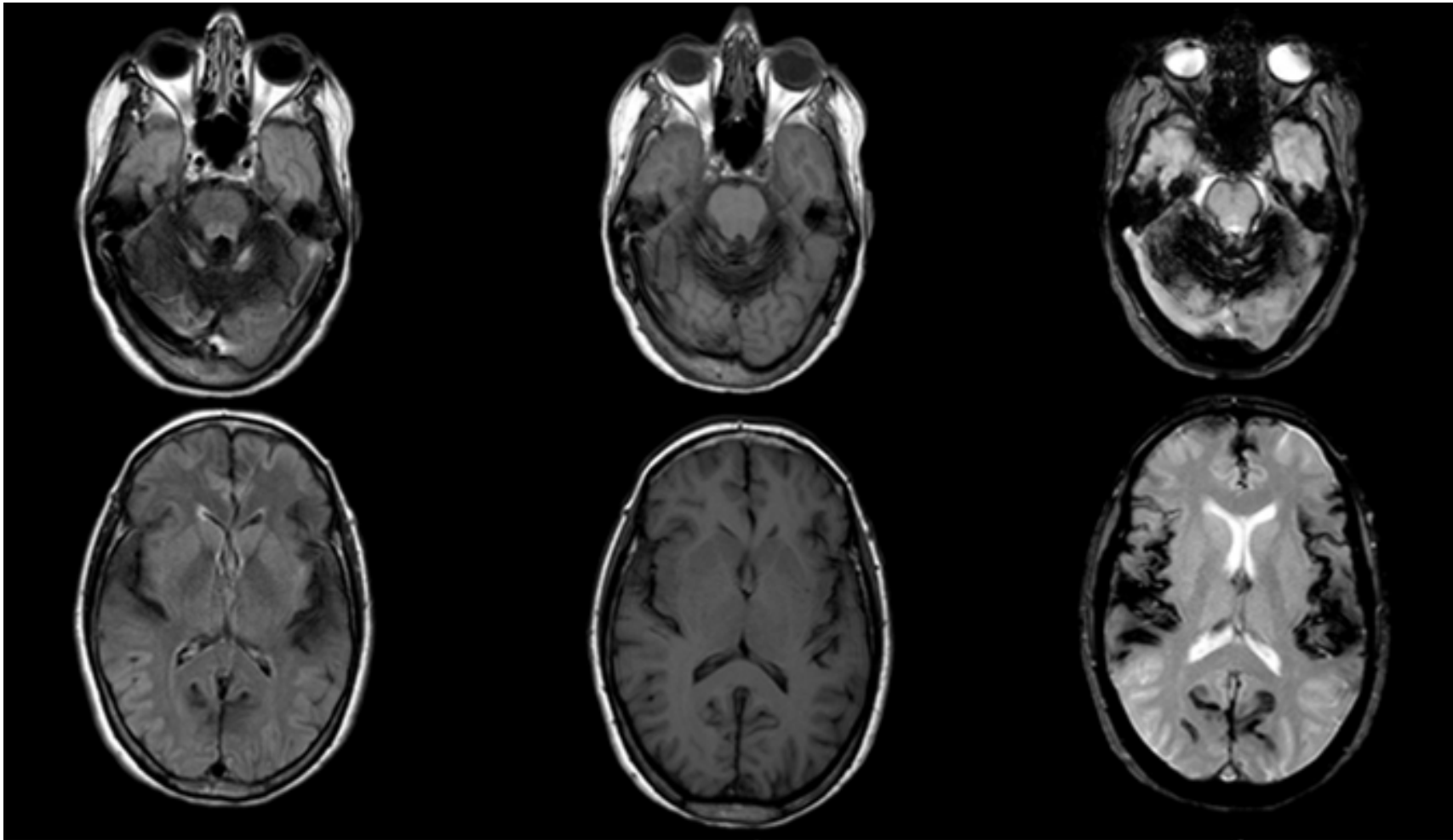
T2 *

T2* (Eco de gradiente)



Displasia meningovascular ("Sturge-Weber")

T2* (Eco de gradiente)



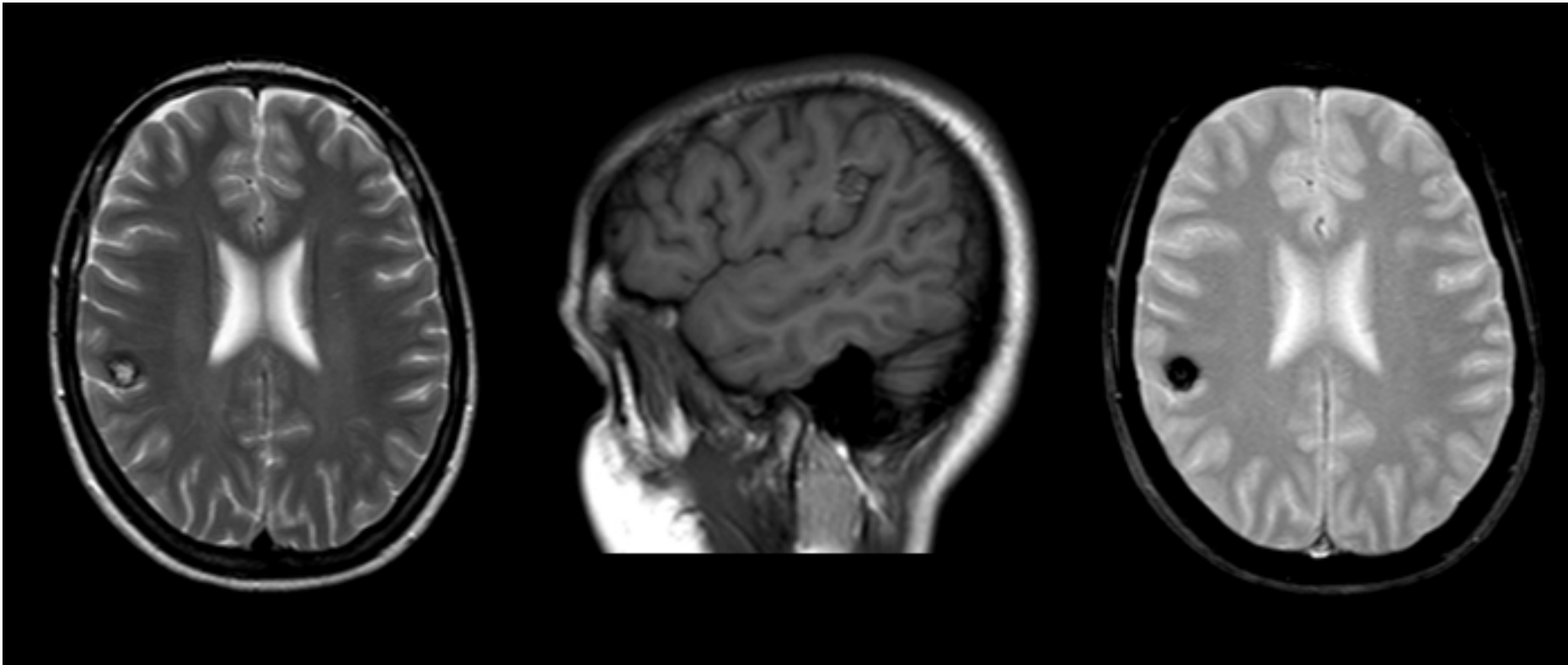
T1

T2

T2 *

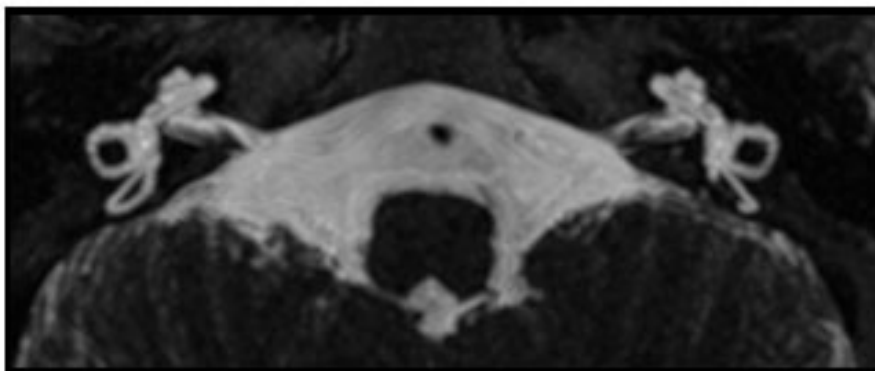
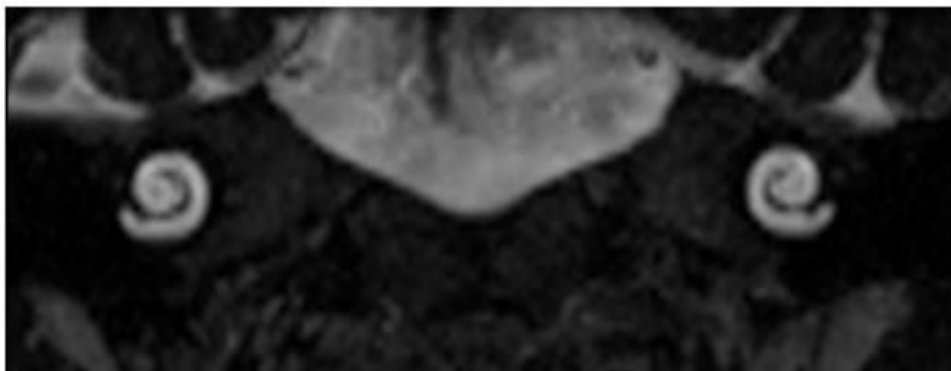
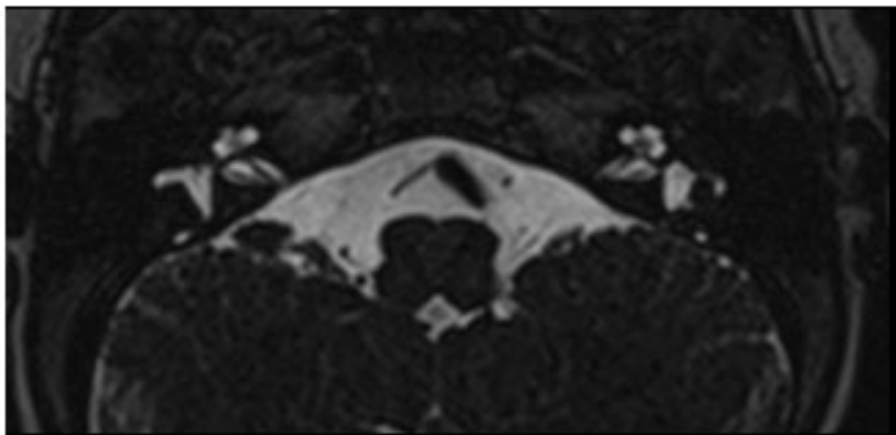
Siderose superficial do SNC

T2* (Eco de gradiente)

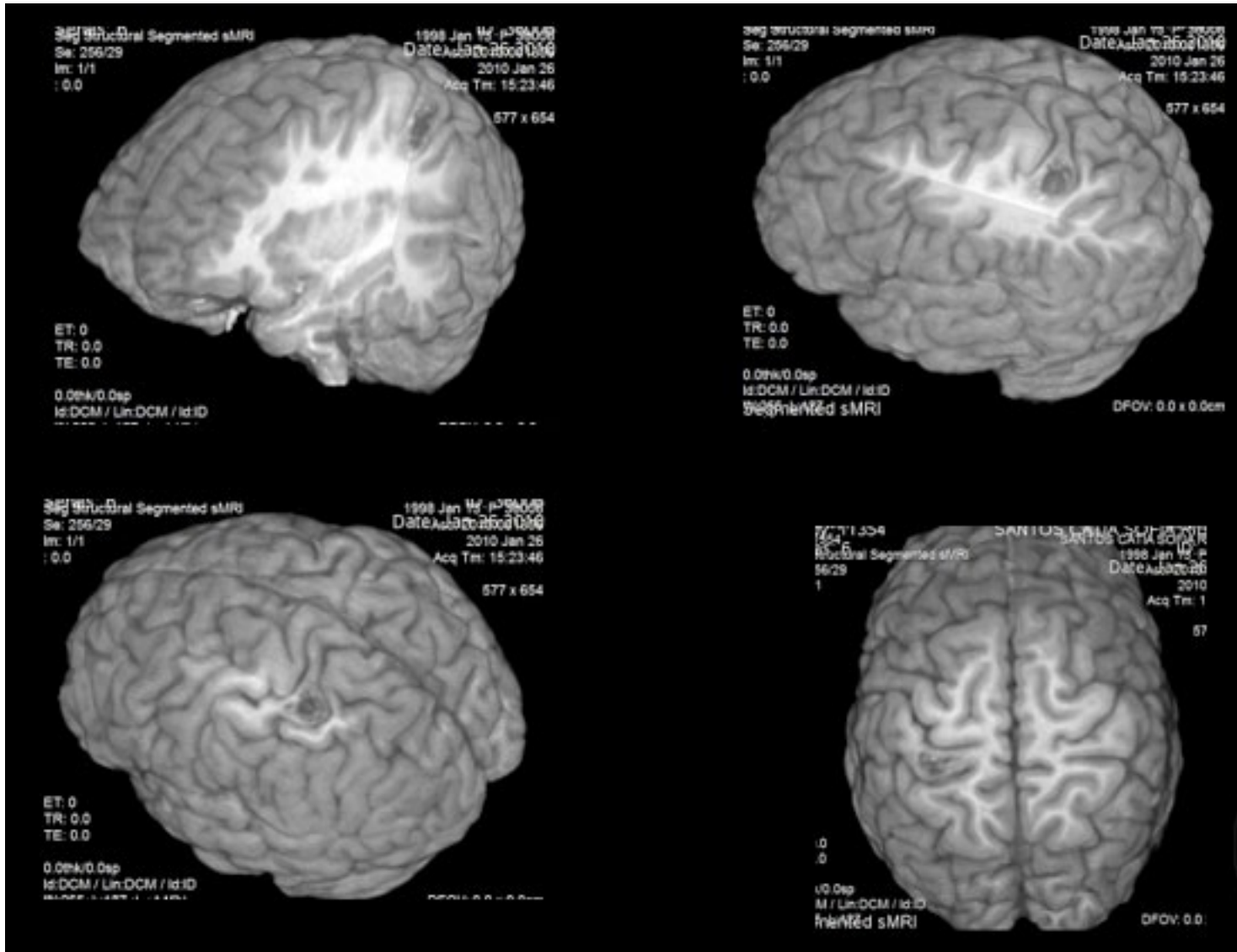


Cavernoma

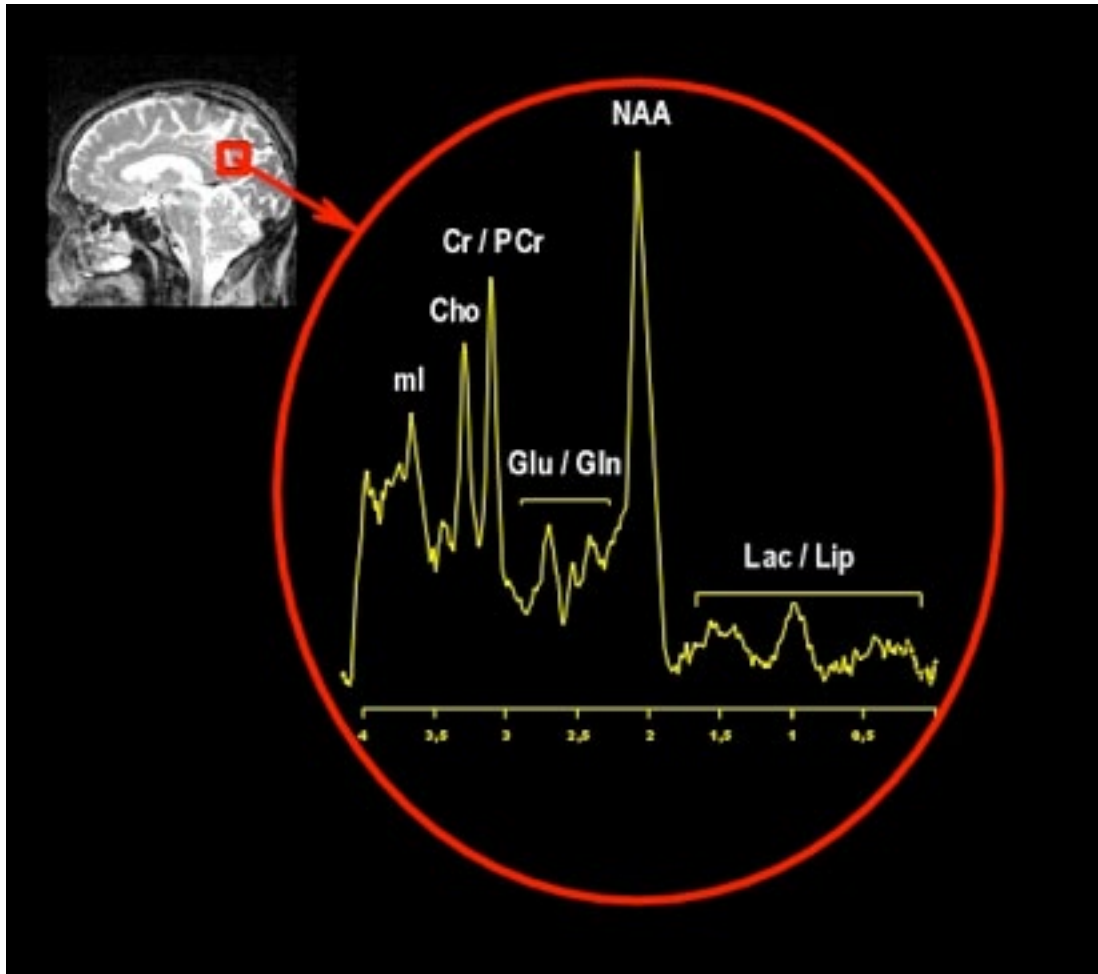
Aquisições 3D



Aquisições 3D



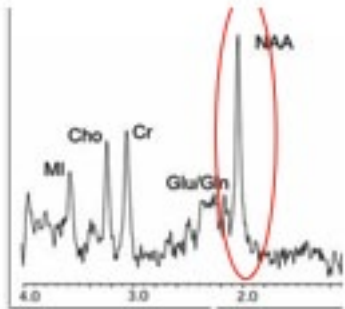
Espectroscopia



Espectroscopia

- A água e a gordura contribuem virtualmente com todo o sinal na RM.
- É possível suprimir esses sinais e obter os sinais de alguns metabolitos do cérebro, incluindo a colina, creatina e o NAA, cujas concentrações estão alteradas em vários processos patológicos.

Espectroscopia

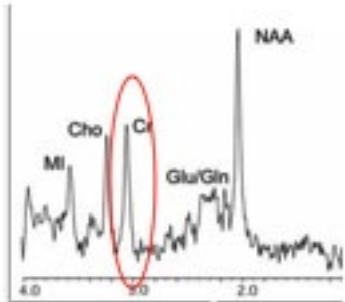


→ NAA:

- ▶ Maior pico do espectro
- ▶ Marcador da viabilidade e densidade neuronal e axonal
- ▶ Concentração semelhante na SB e SC.

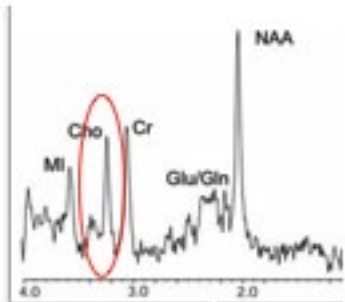
→ Cr

- ▶ Usado como referência interna, é o metabolito cerebral mais estável
- ▶ Marcador do metabolismo cerebral
- ▶ Concentração é ligeiramente superior na SC (+/- 20%)

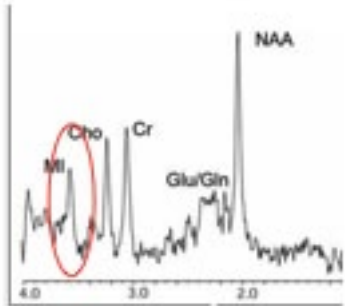


→ Colina

- ▶ Concentração é ligeiramente superior na SB
- ▶ Componente do metabolismo fosfo-lipideo
- ▶ Marcador do turnover da membrana celular → proliferação celular



Espectroscopia

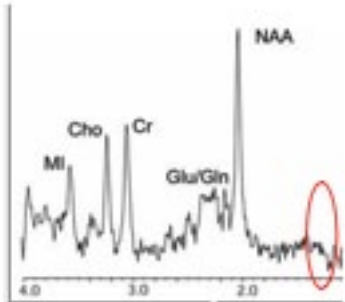


→ mI (myo-inositol)

- ▶ Agente osmótico celular mais importante
- ▶ Marcador glial (astrócitos): produto da degradação da mielina

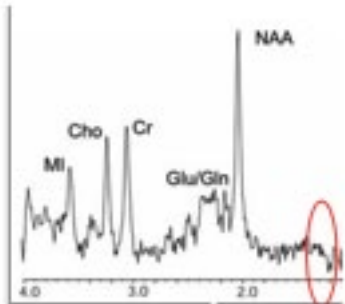
→ lac (lactato)

- ▶ Marcador do metabolismo anaeróbico
- ▶ Um pequeno pico pode estar presente no recém nascido (termo e pré-termo).



→ Lípidos

- ▶ Marcadores de necrose ou de disrupção da membrana de mielina



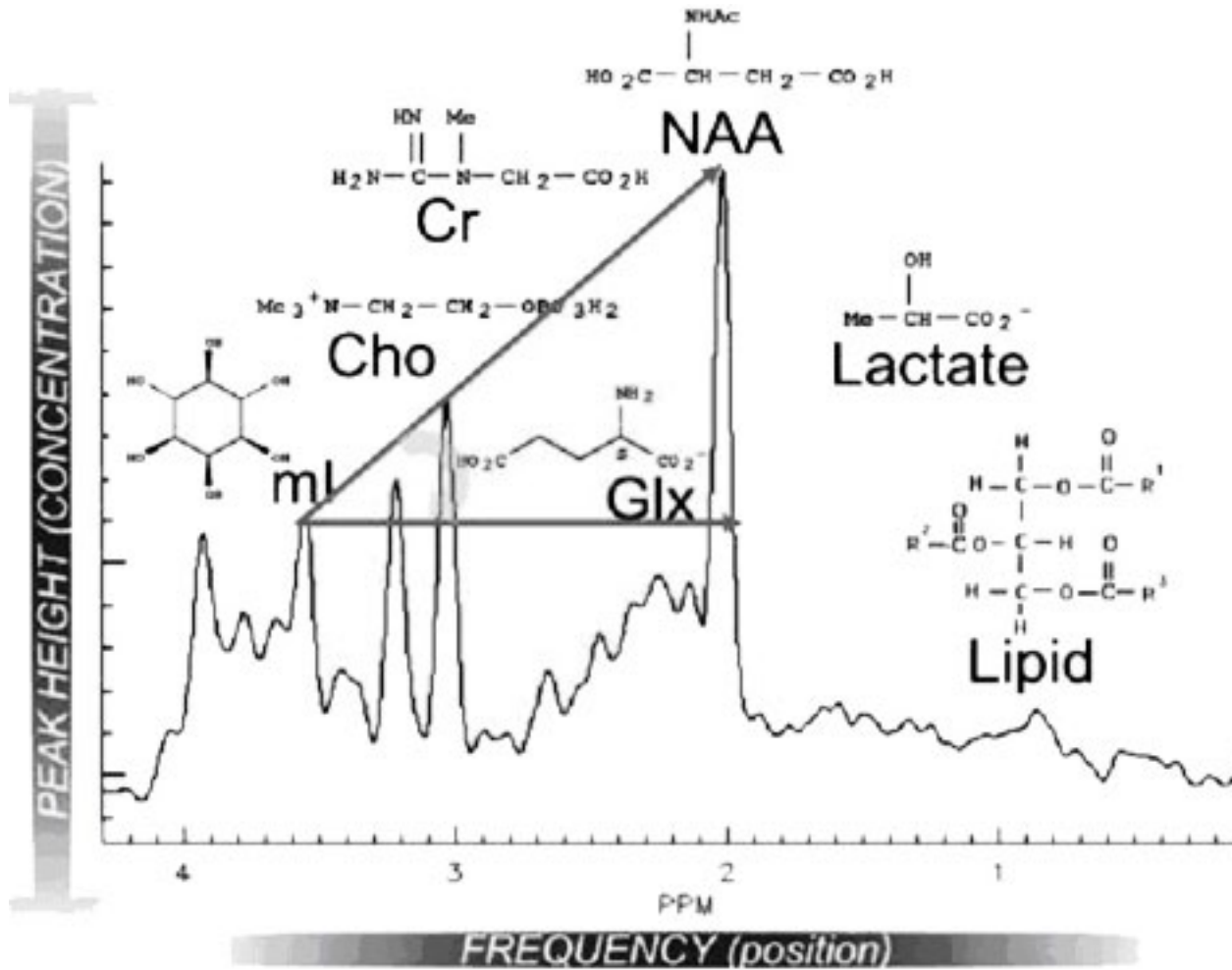
Espectroscopia

Table 1.1. Metabolites, their meaning and main pathologies that result in metabolic abnormalities (Cont.)

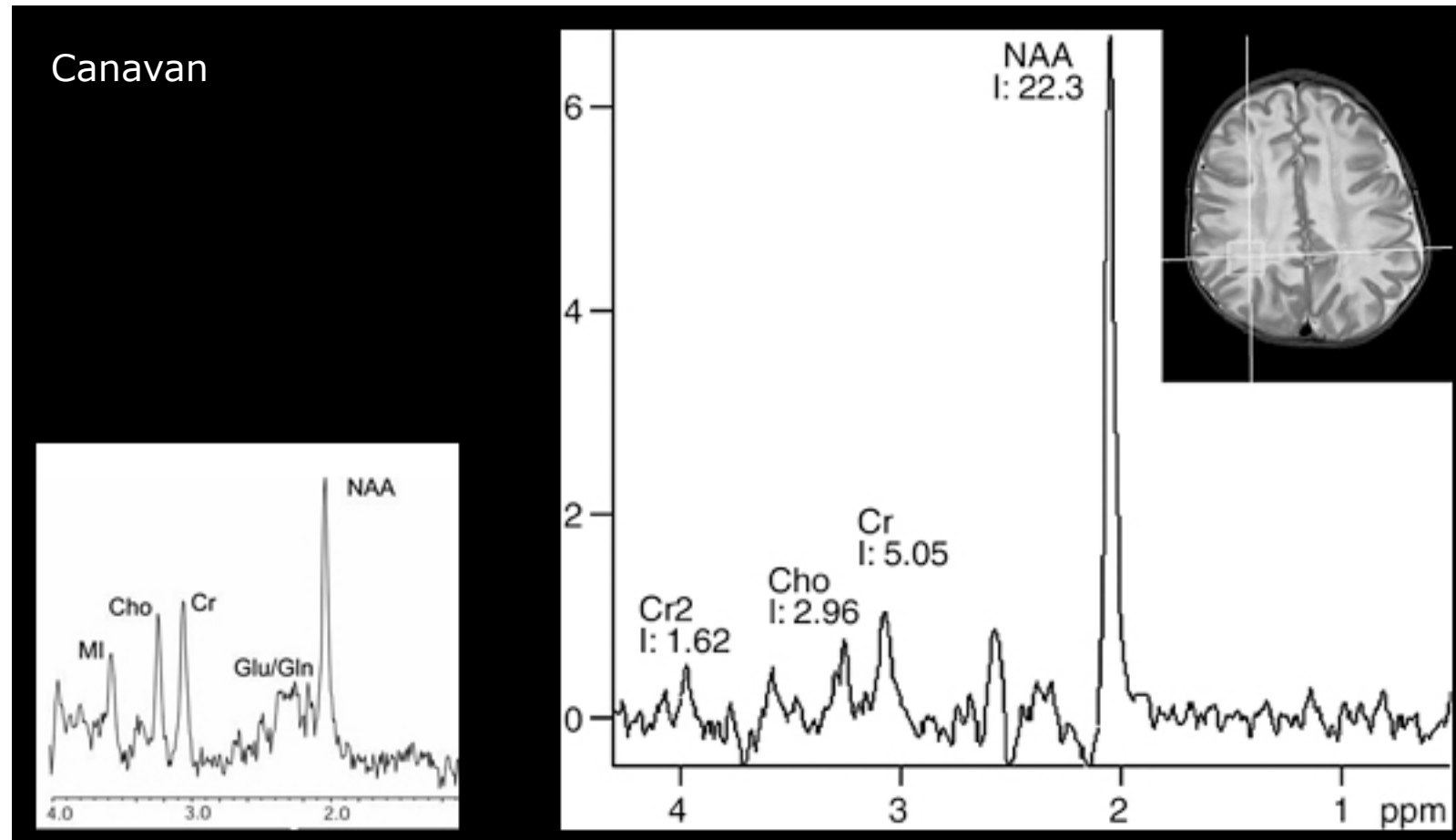
Metabolites	↑ Increase	↓ Decrease
Alanine—peak 1.48 ppm	Meningiomas, abscesses Neurocysticercosis	
Glx—glutamine and glutamate Peak 2.1 to 2.55 ppm Glutamine—astrocyte marker Glutamate—neurotoxin Main ammonia intake route	Chronic hepatic encephalopathy Hypoxic encephalopathy Near-drowning BPAD, Attention-deficit disorder Reye's syndrome Encephalitis Meningiomas Ornithine transcarbamylase → deficiency	Alzheimer Hyponatremia SIADH Head injury
Scylloinositol—3.36 ppm	Tumors	
Glucose—3.43 ppm	Parenteral nutrition, Diabetes mellitus (Ketoacidosis) Hypoxic encephalopathy	
Ketones—2.2 ppm	Diabetic ketoacidosis	
Mannitol—3.8 ppm	Tumors treated with mannitol	
Ethanol—1.16 ppm (triplet resonance)	Alcohol abuse	
Macromolecules—0.5 to 1.8 ppm	Shaken baby syndrome Demyelination Developing children	
Marker peaks (MP)—2.0 to 2.6 ppm	Demyelination, HIV, PML	
Cytosolic aa (cytosolic amino acids)— 0.9 ppm	Abscesses and neurocysticercosis (NC)	
Acetate—1.92 ppm	Abscesses and NC	
Succinate—2.4 ppm	Abscesses and NC	
Aspartate—2.6 ppm	Abscesses and NC	
Glycine—3.56 ppm	Hyperglycinemia	

BPAD, bipolar affective disorder; HIV, human immunodeficiency virus; PML, progressive multifocal leukodystrophy; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; TE, echo time.

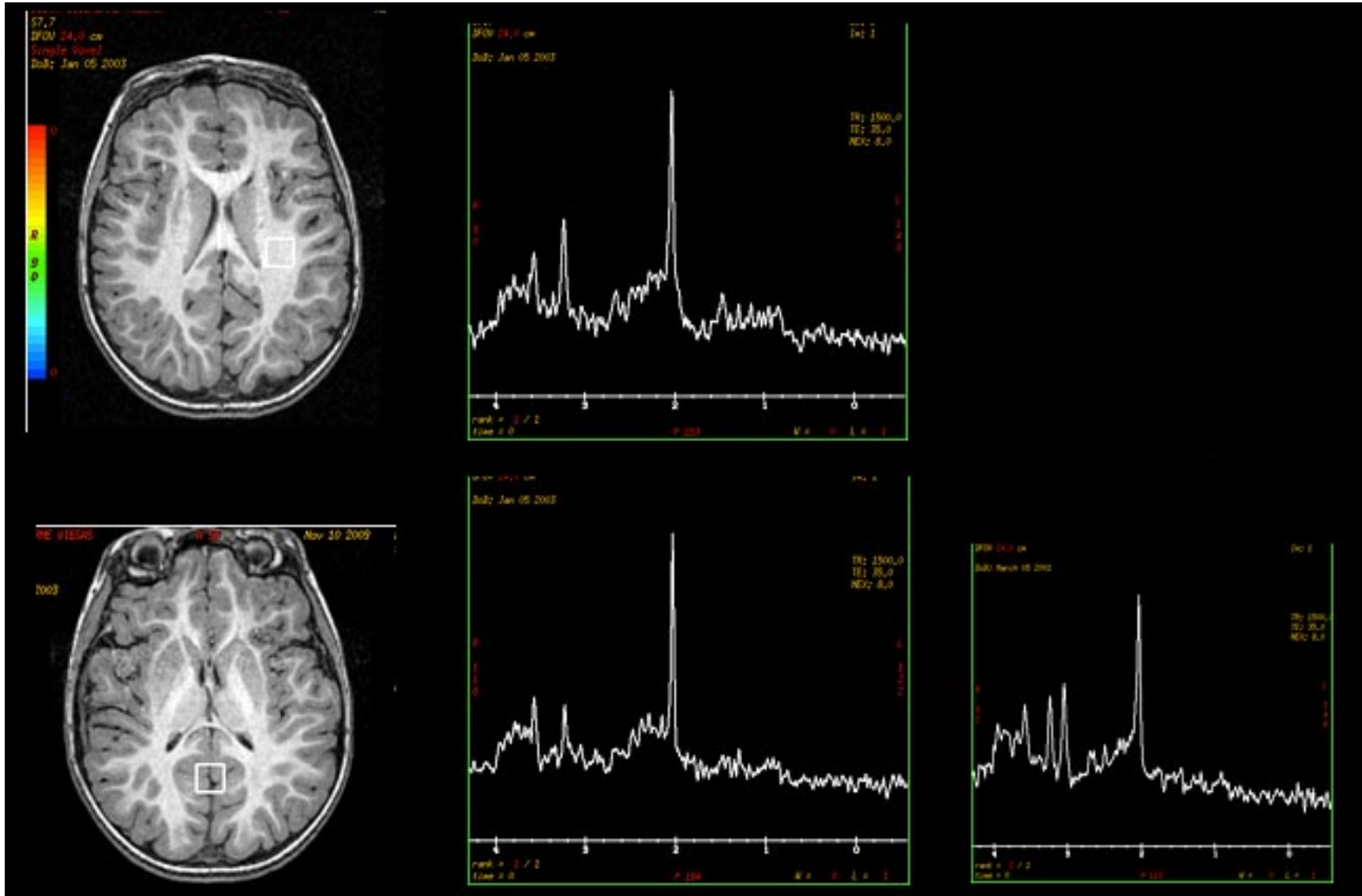
Espectroscopia



Espectroscopia

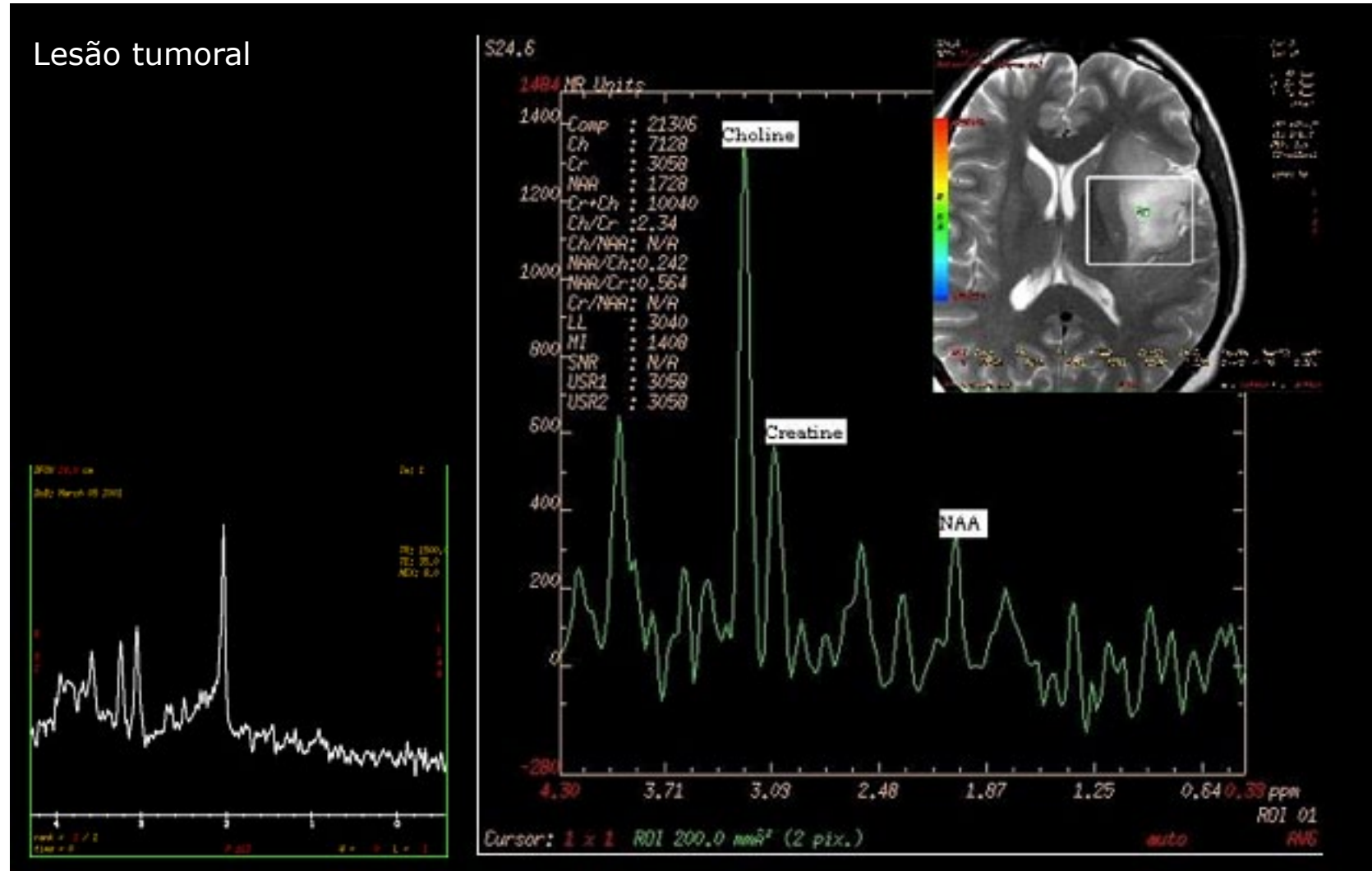


Espectroscopia



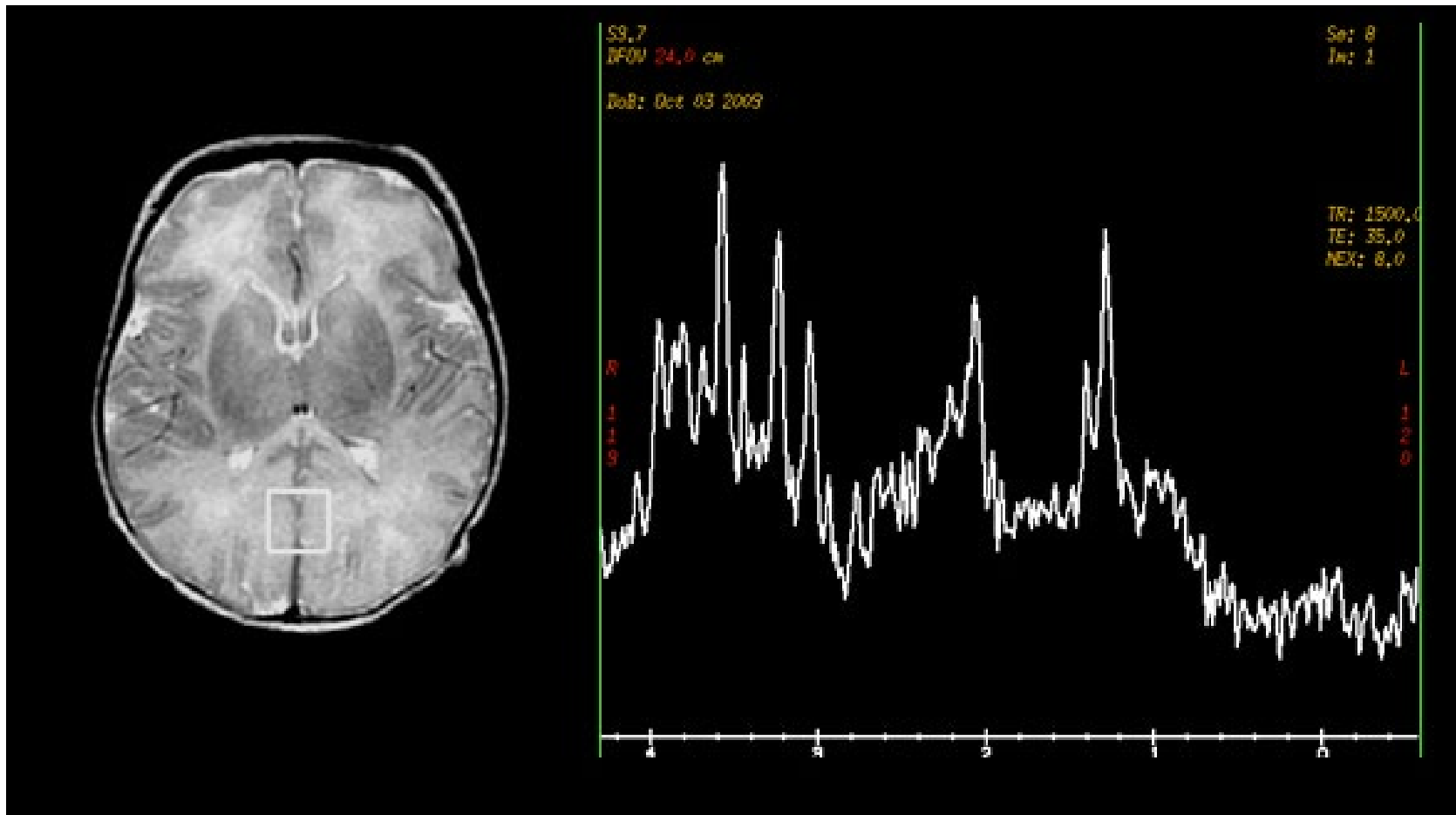
Espectroscopia

Lesão tumoral



Espectroscopia

Encefalopatia hipoxico-isquémica: pico de lactatos

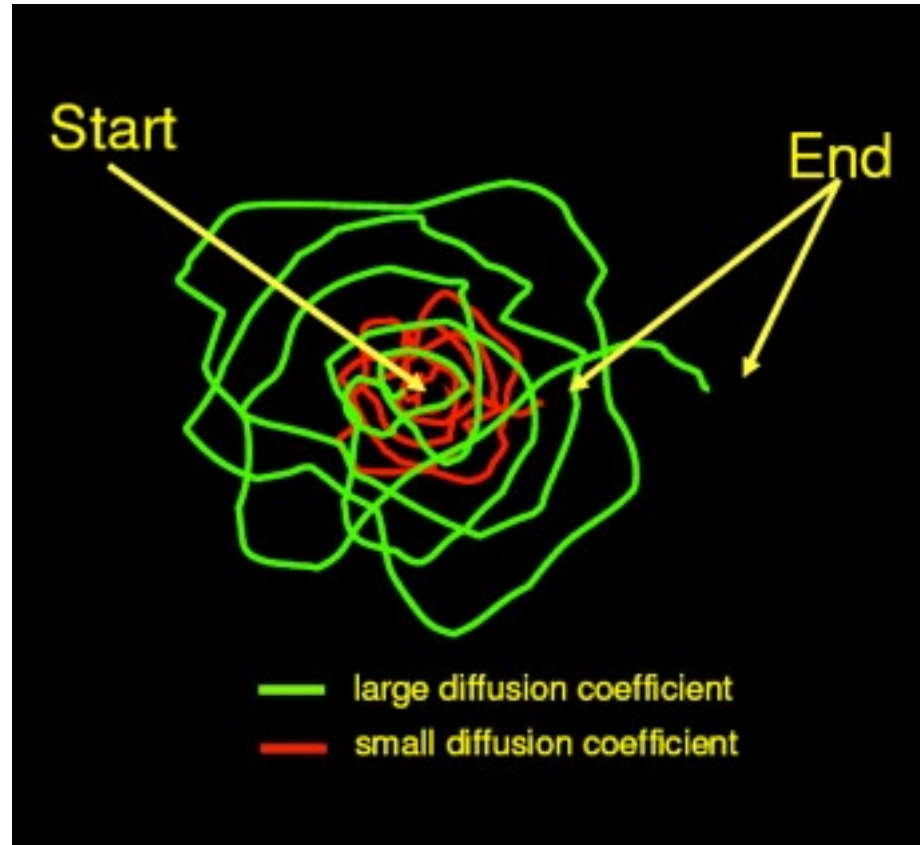


Imagens cedidas por Dr. Rui Pedro Pais

Difusão

Difusão é a translação que partículas ou moléculas sofrem devido a colisões ao acaso

Coeficiente de difusão (ADC) mede a difusão das partículas num certo meio



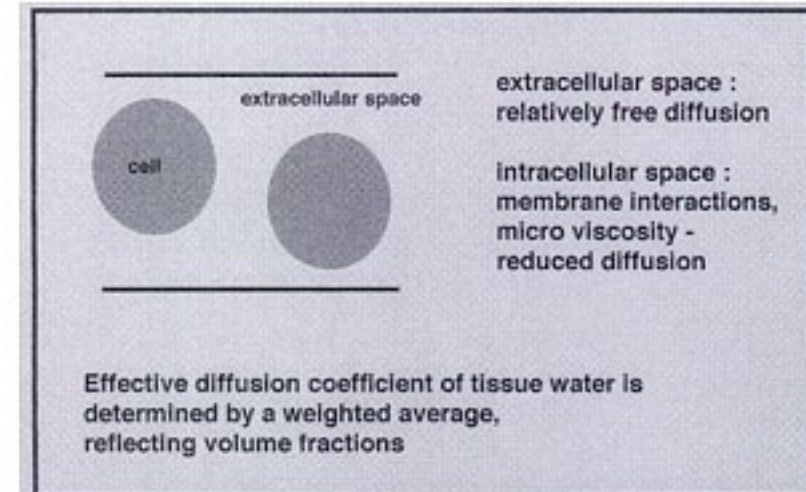
Difusão

Edema citotóxico

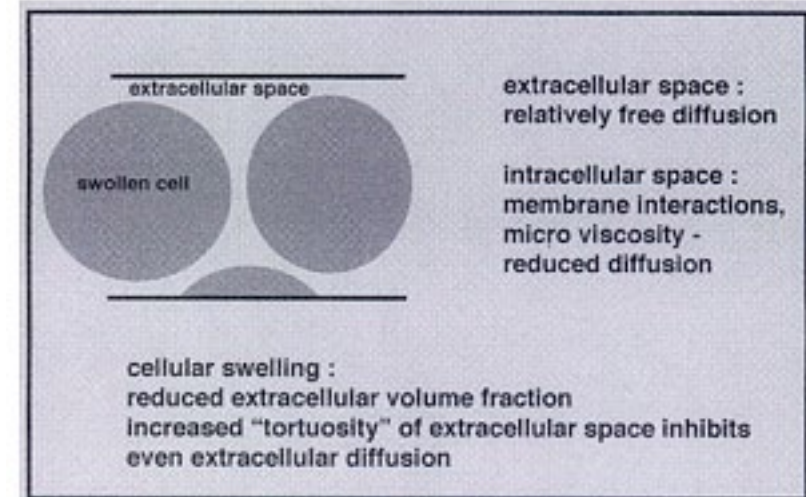


redução da difusão

Redução da difusão correlaciona-se fortemente com enfarte irreversível

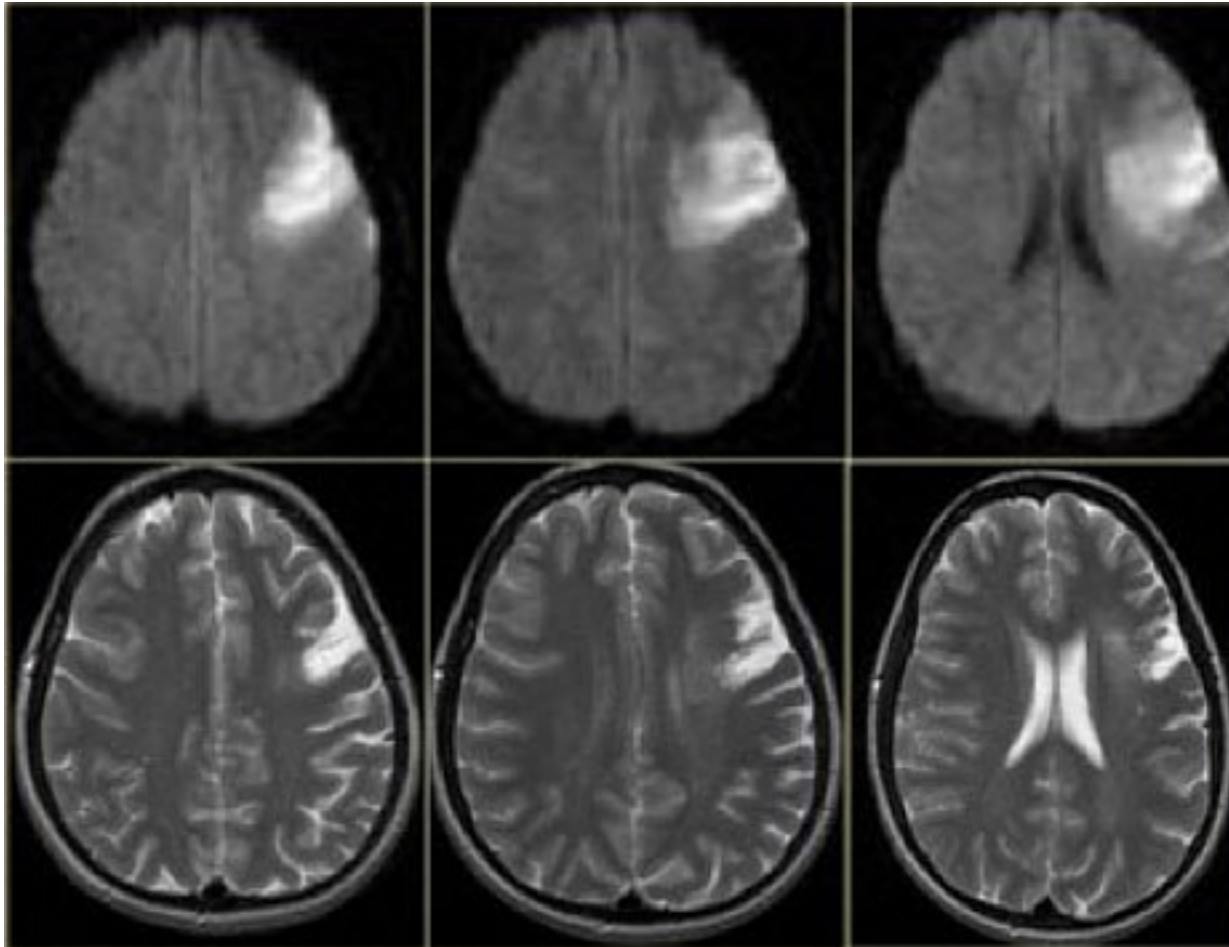


A



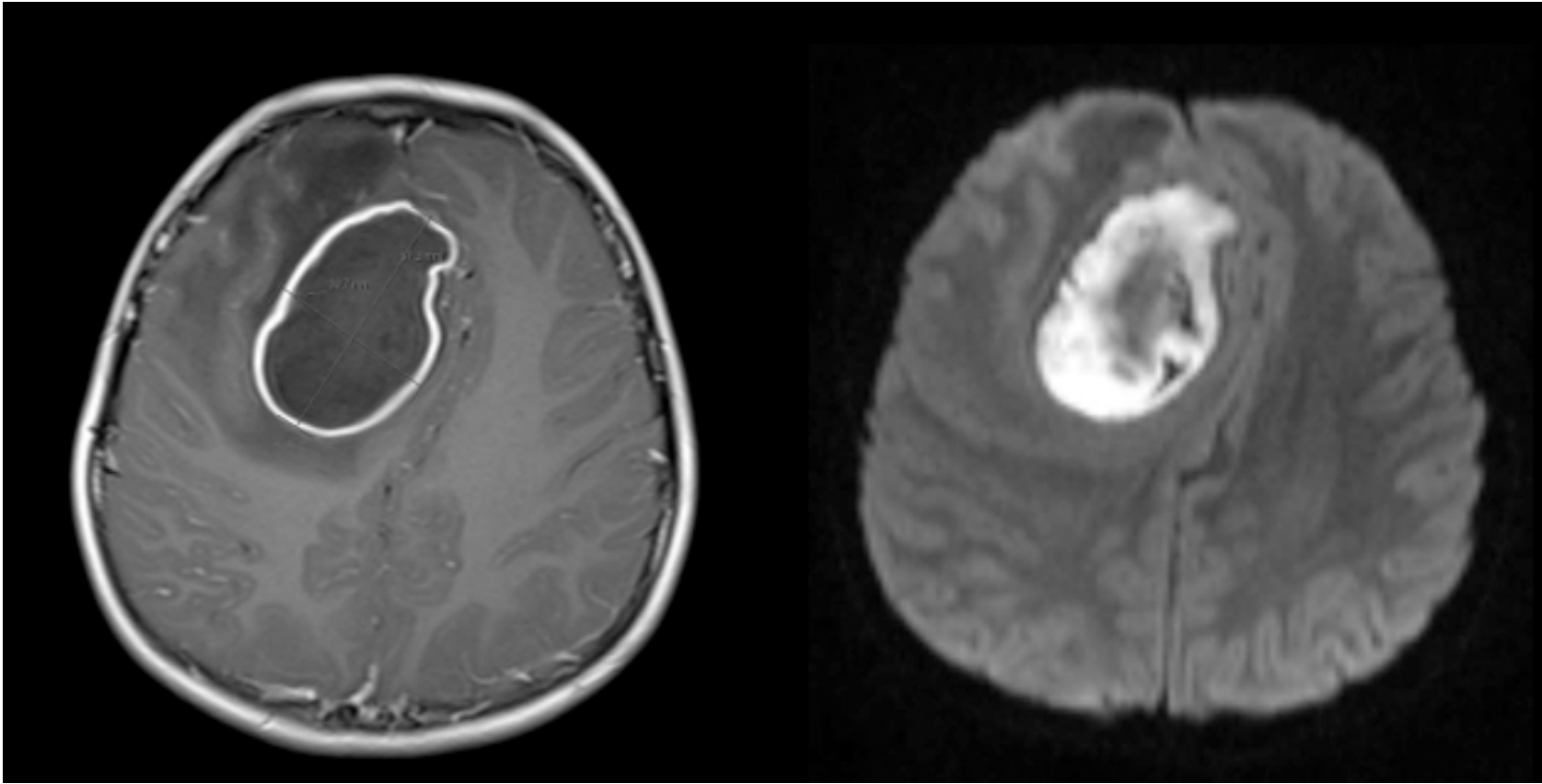
Difusão

Isquemia aguda



Restrição à difusão: 20 min – 1 sem

Difusão



Abcesso cerebral

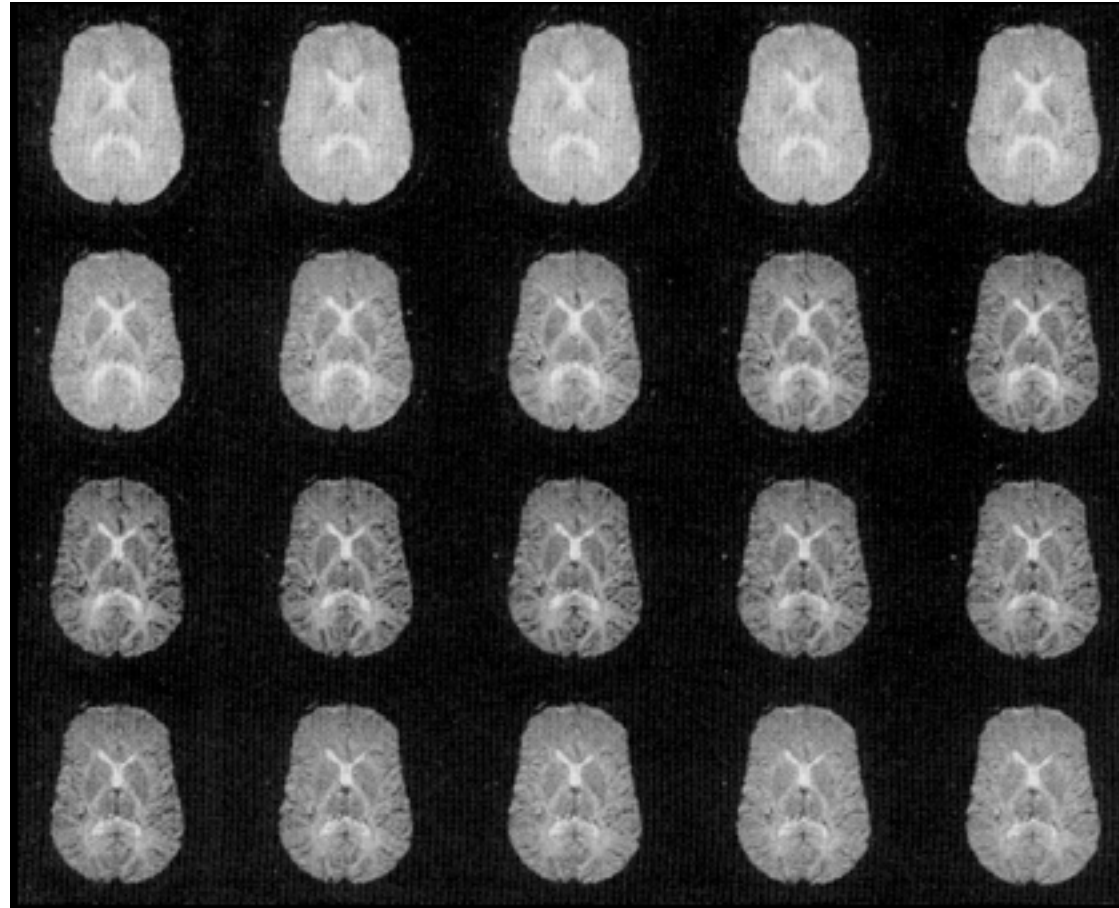
Perfusão

Injecção de um bolus de contraste paramagnético



Perda de sinal transitória em T2* no tecido perfundido

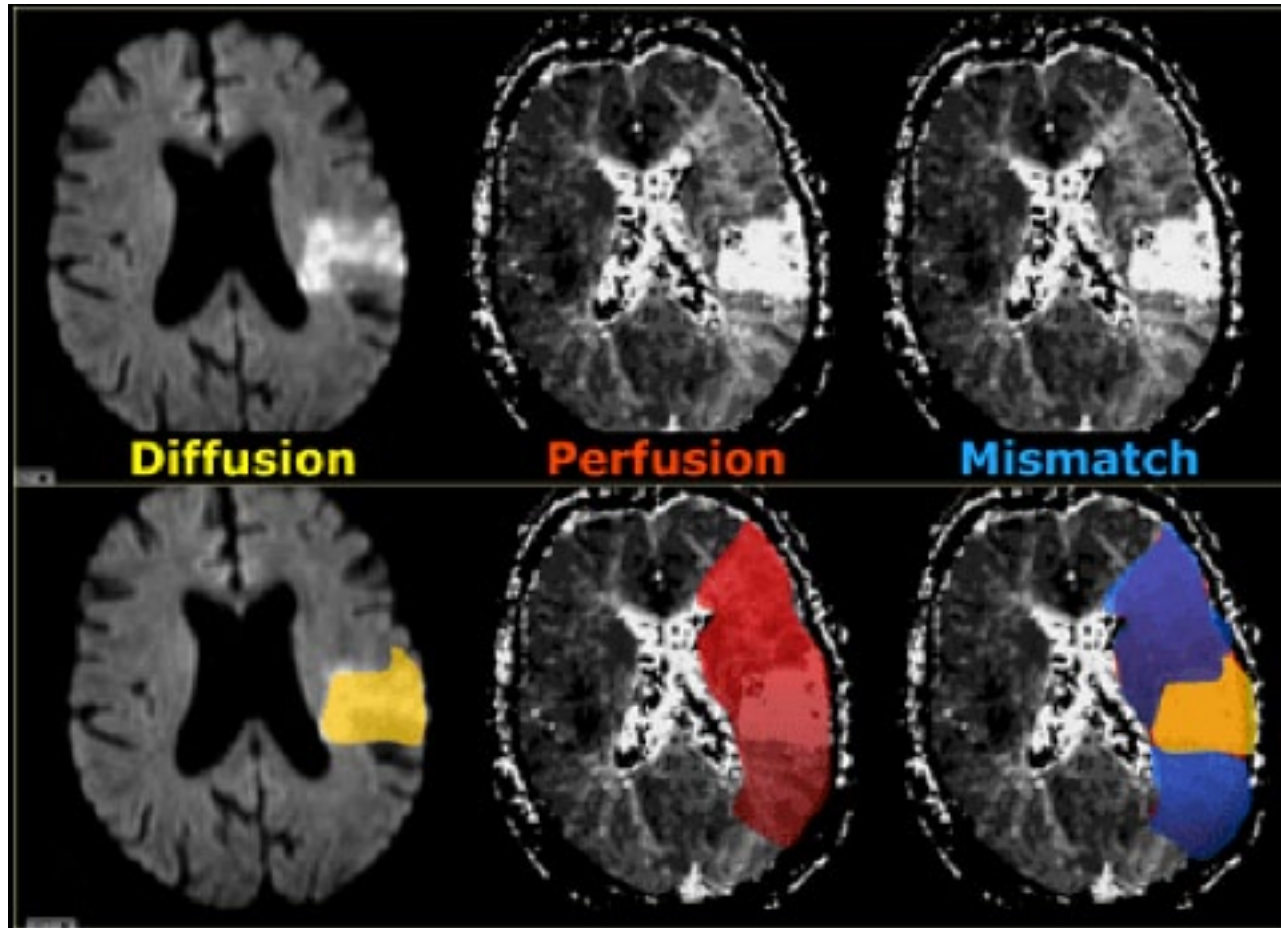
MTT
CBF
CBV



Echo Planar GE T2*

Perfusão

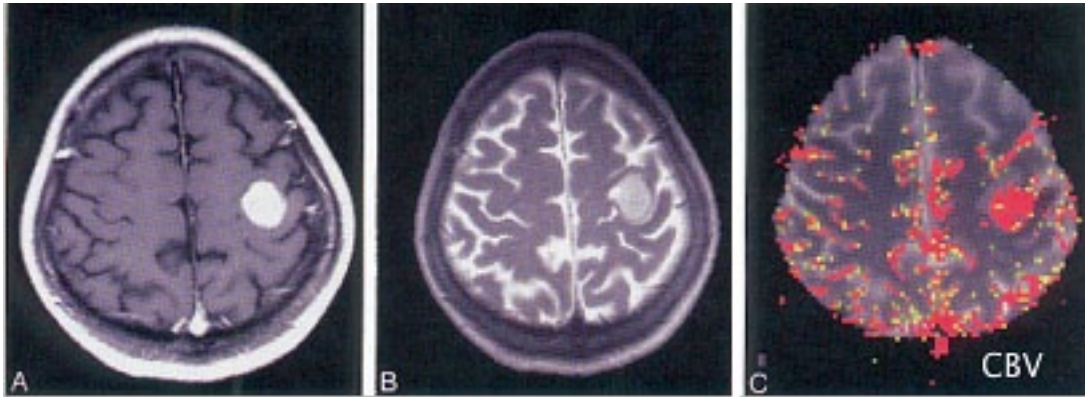
→ Enfarte agudo - Mismatch



Perfusão

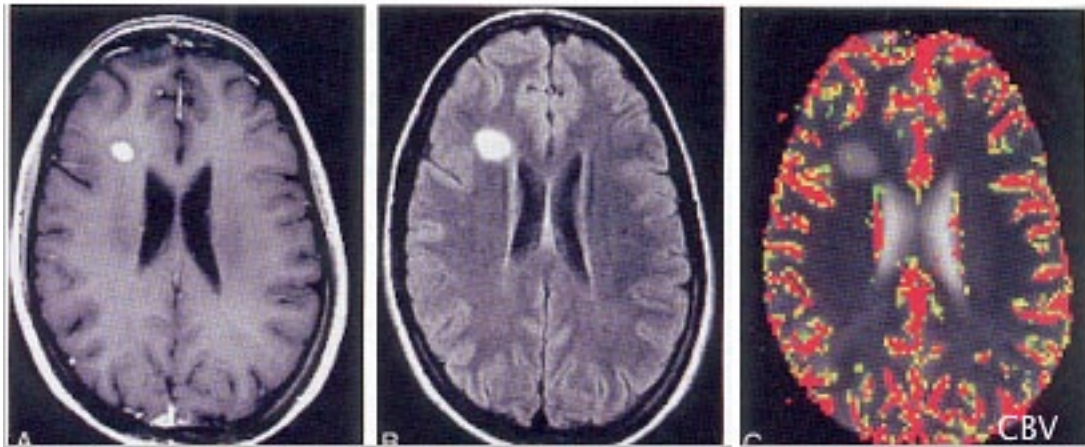
- ✓ avaliar o grau dos tumores
- ✓ guiar biópsias estereotáticas
- ✓ distinguir entre necrose por radiação e glioma recorrente
- ✓ determinar prognóstico e resposta ao tratamento

Perfusão



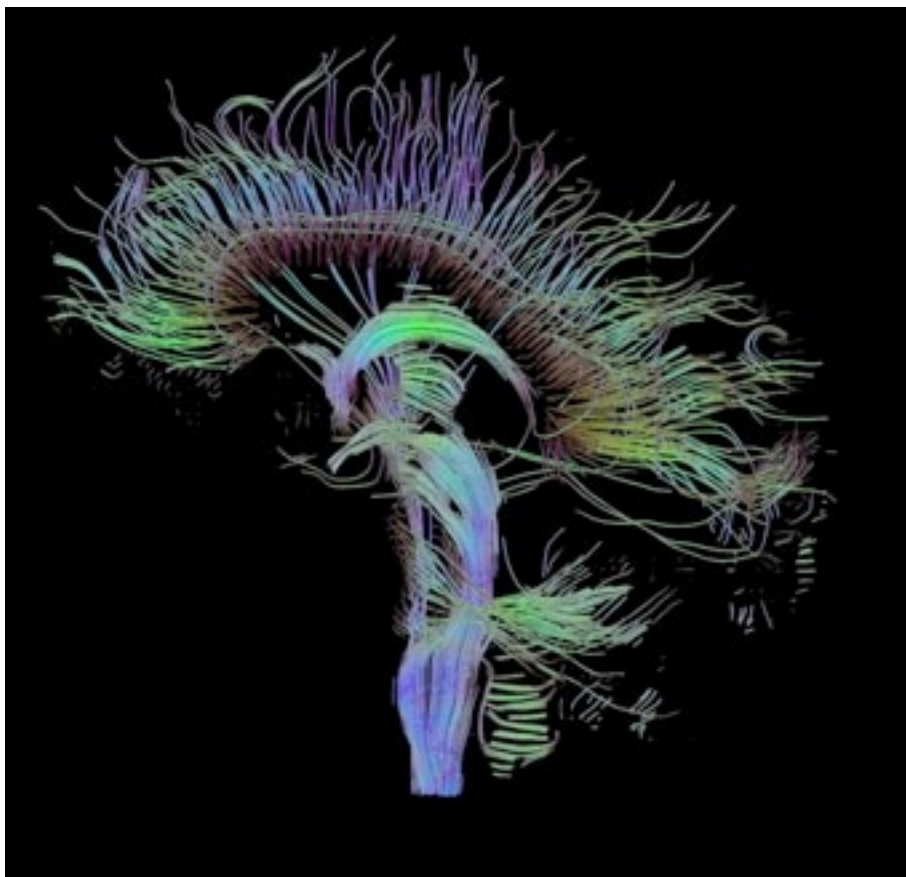
Glioma: rCBV
revela ↑↑ do volume sanguíneo

Lesão desmielinizante:
rCBV não evidencia ↑
do volume sanguíneo



Perfusão útil no diagnóstico diferencial entre tumor e lesão desmielinizante

Tractografia - DTI

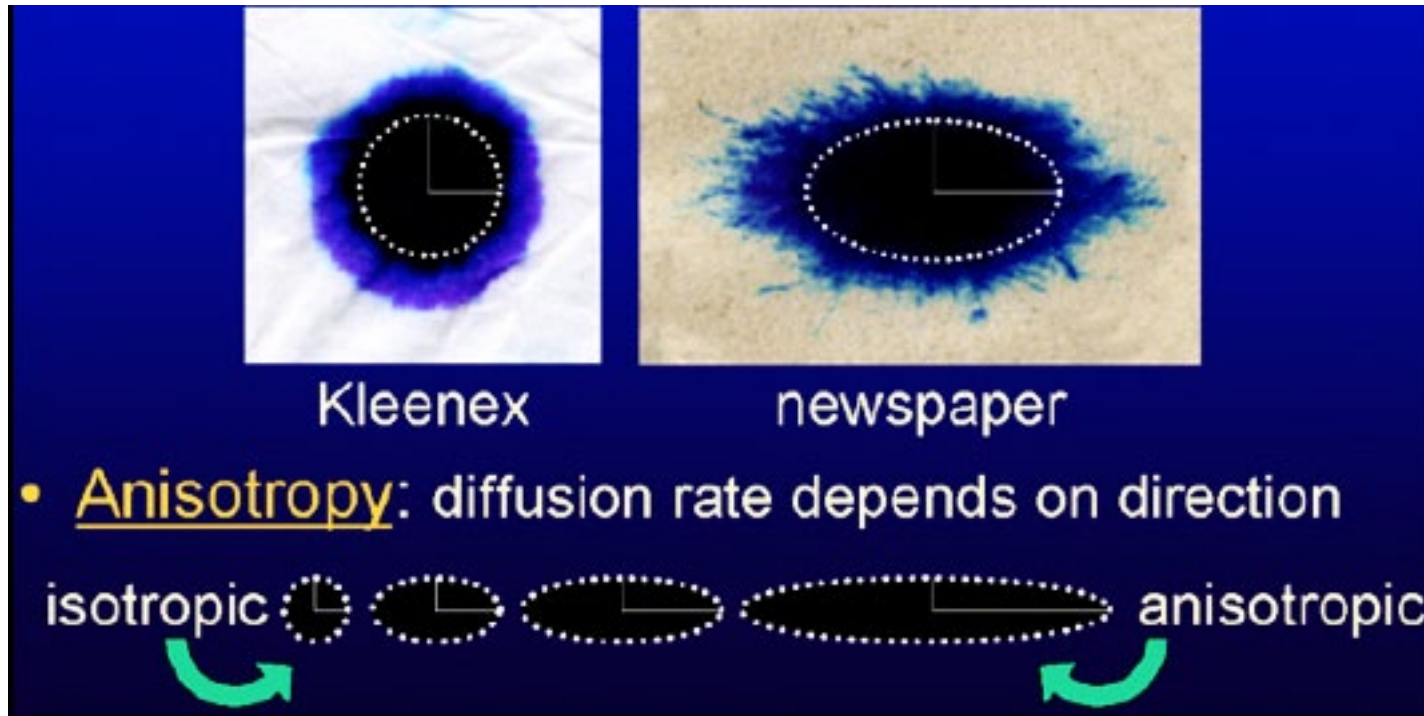


Tractografia - DTI

- Em alguns tecidos a difusão ocorre mais facilmente numas direcções que noutras, propriedade chamada anisotropia.
- Quanto maior a variação na velocidade de difusão em função da direcção, mais anisotrópico é esse material.

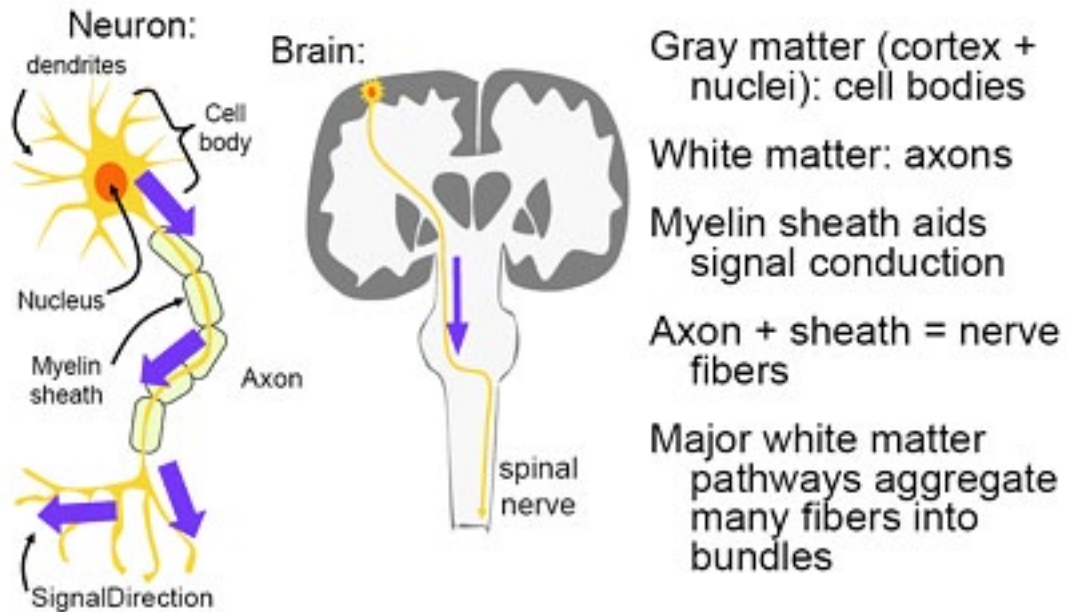
Tractografia - DTI

→ Conceito de anisotropia

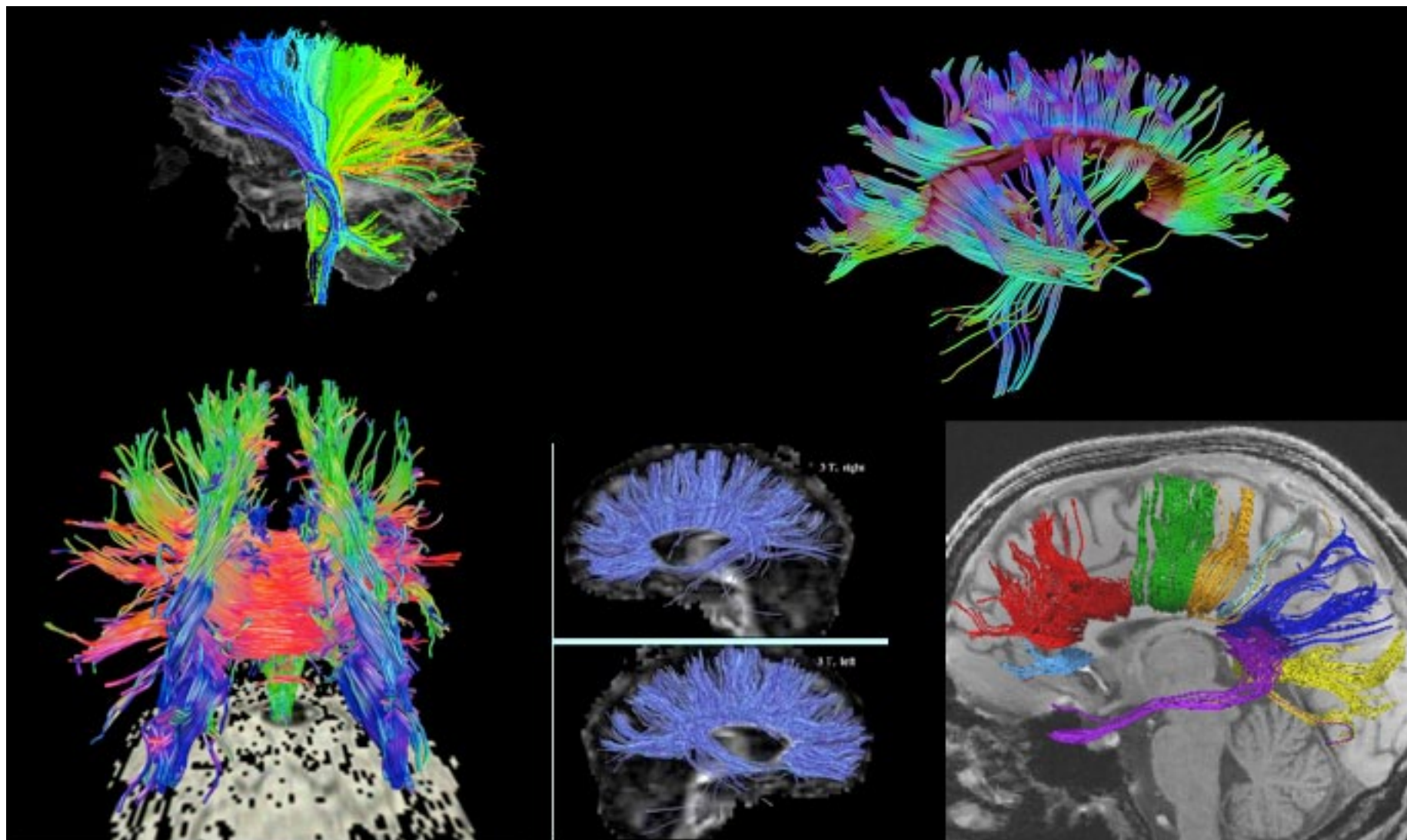


Tractografia - DTI

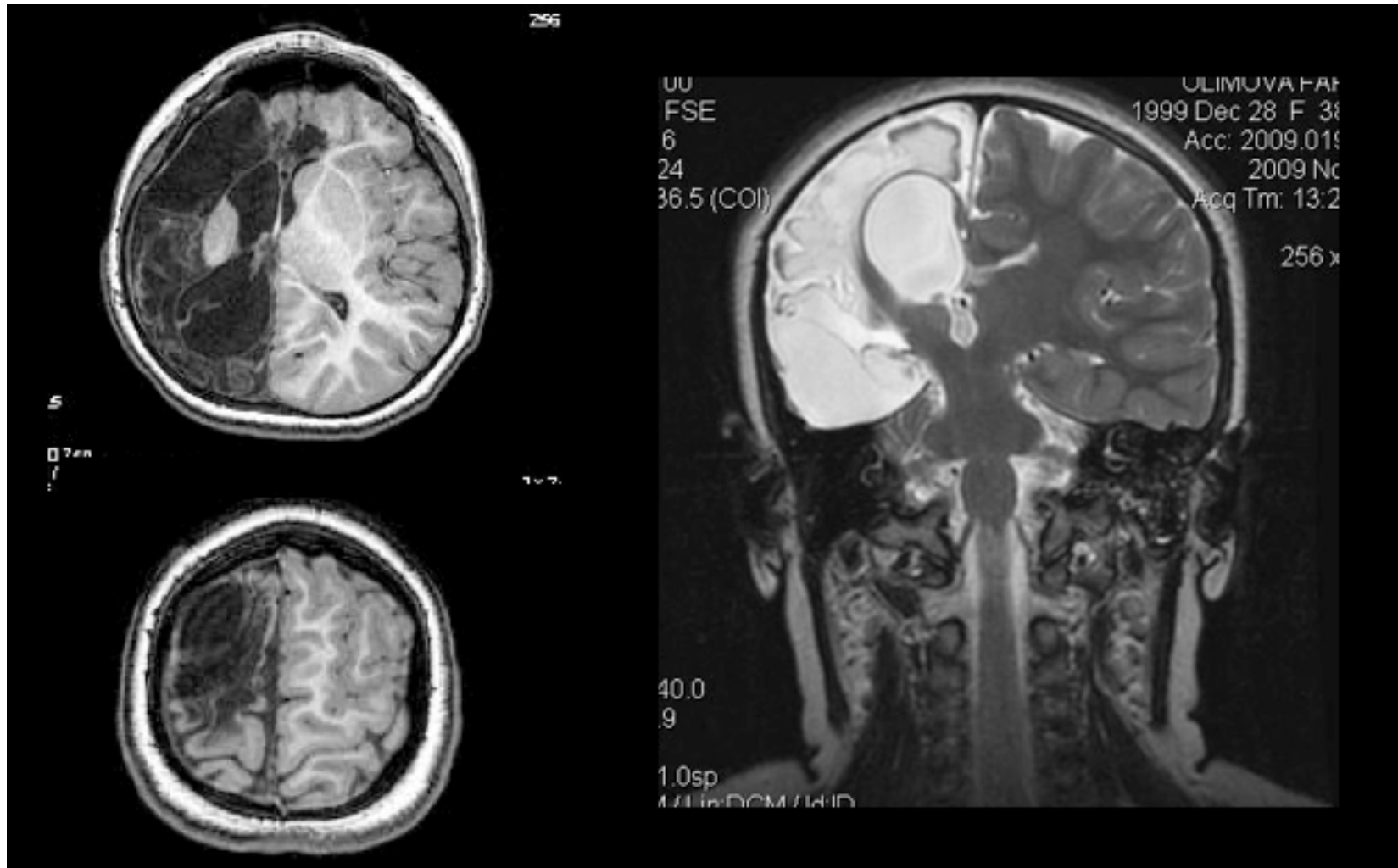
- A disposição dos axónios em feixes paralelos, e as membranas de mielina que os envolvem, facilitam a difusão das moléculas de águas preferencialmente ao longo do seu maior eixo – anisotropia.
- Diffusion Tensor Imaging (DTI), permite a detecção da anisotropia na substância branca.



Tractografia - DTI

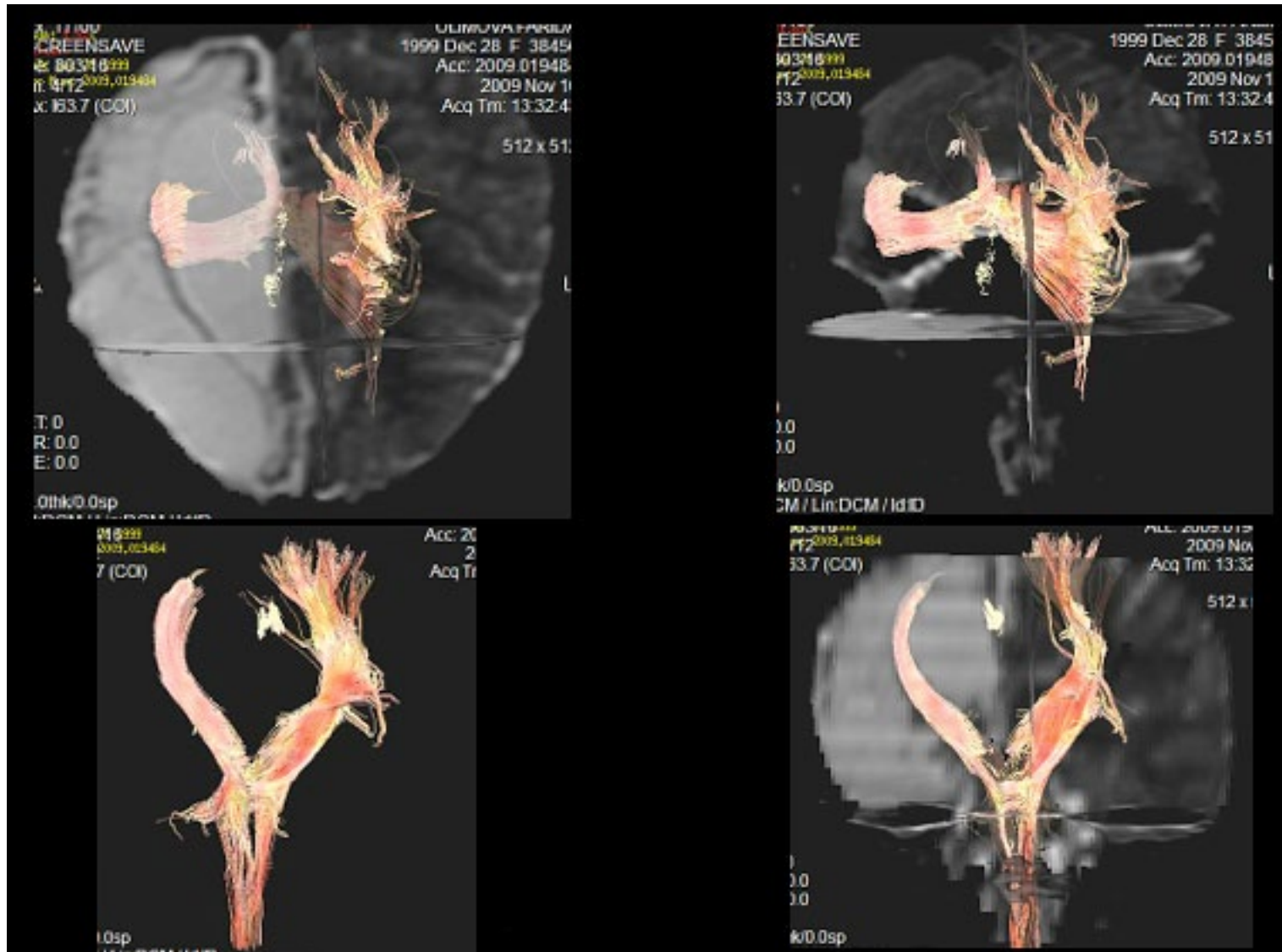


Tractografia - DTI



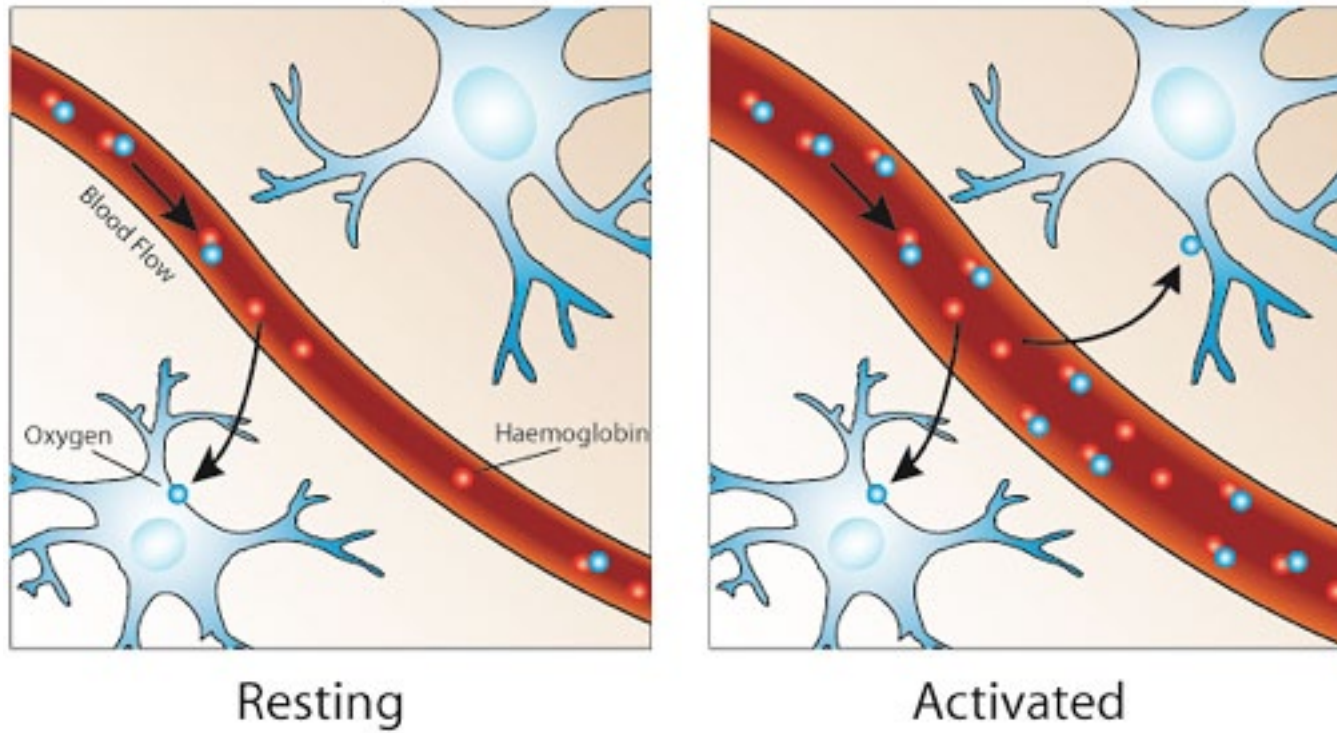
Imagens cedidas por Dr. Rui Pedro Pais

Tractografia - DTI

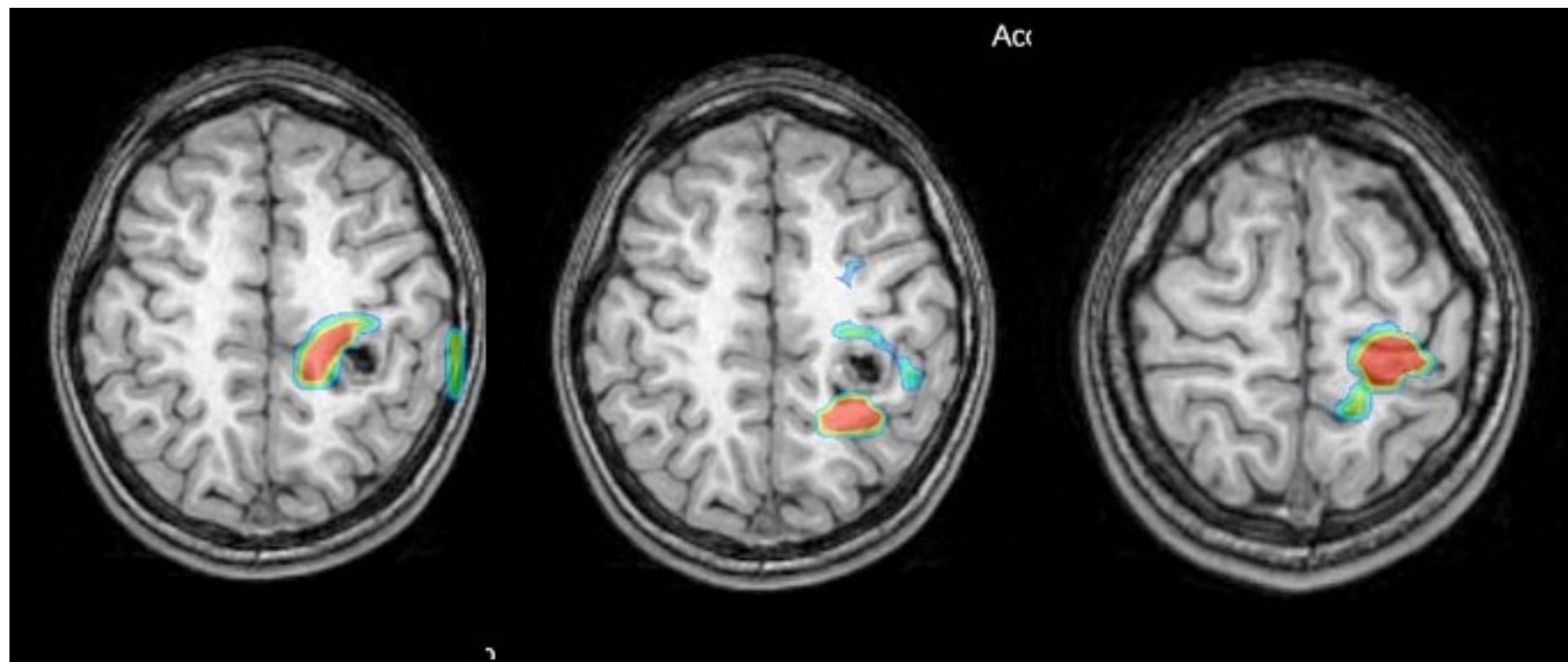


RM funcional

→ Efeito BOLD (blood-oxygen-level-dependent)



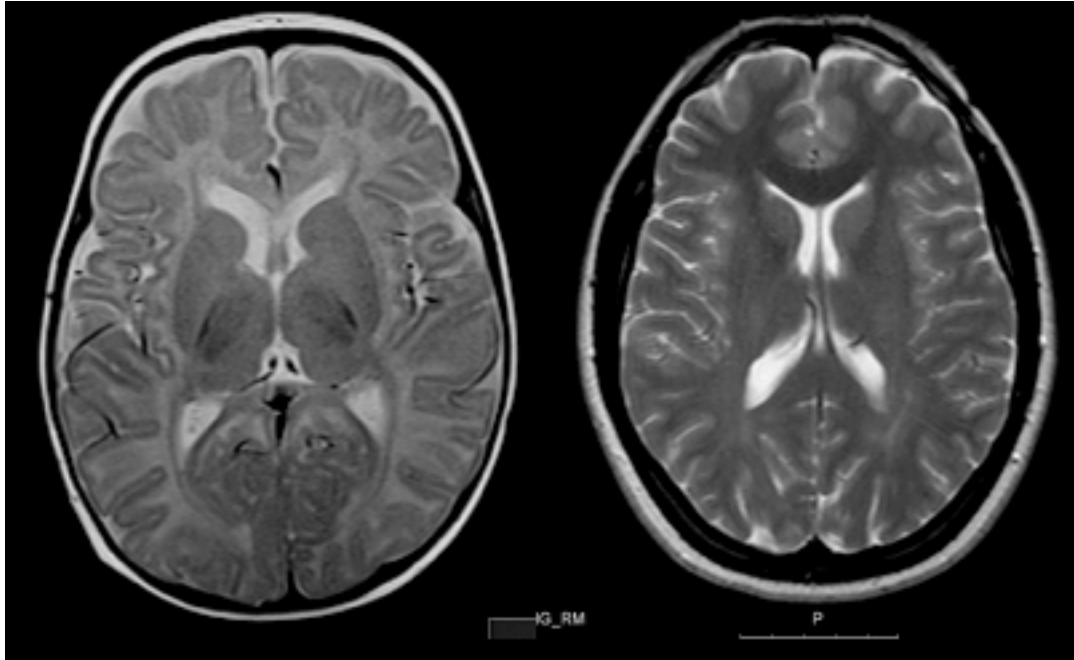
RM funcional



Imagens cedidas por Dr. Rui Pedro Pais

Alguns exemplos...

Mielinização

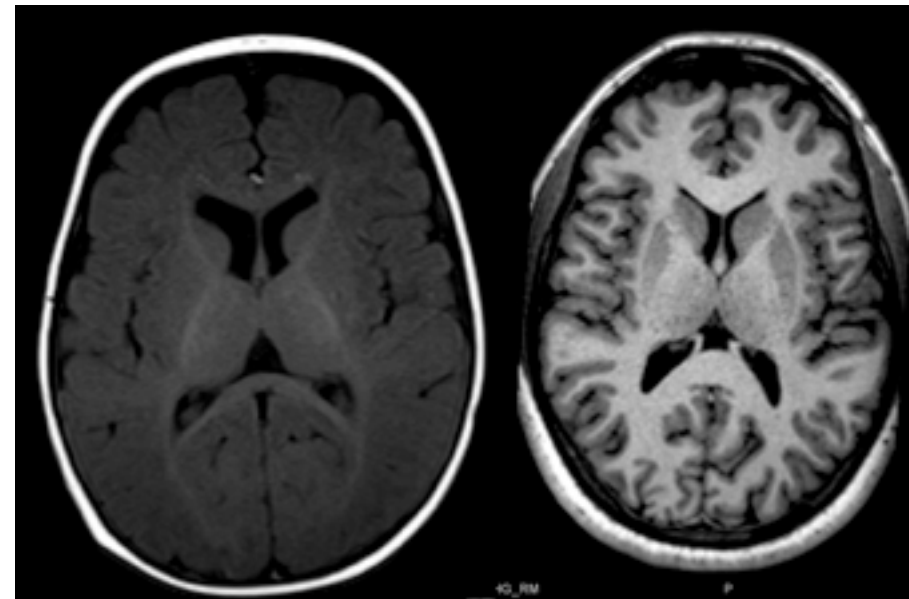


→ T1: Colesterol e galactocerebrósídeos da mielina

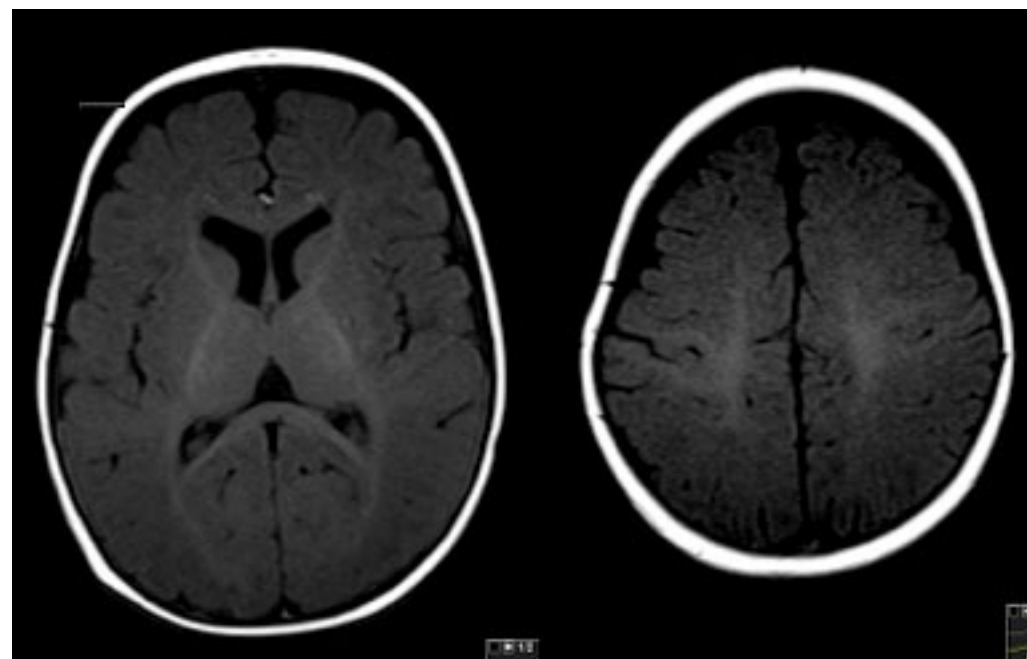
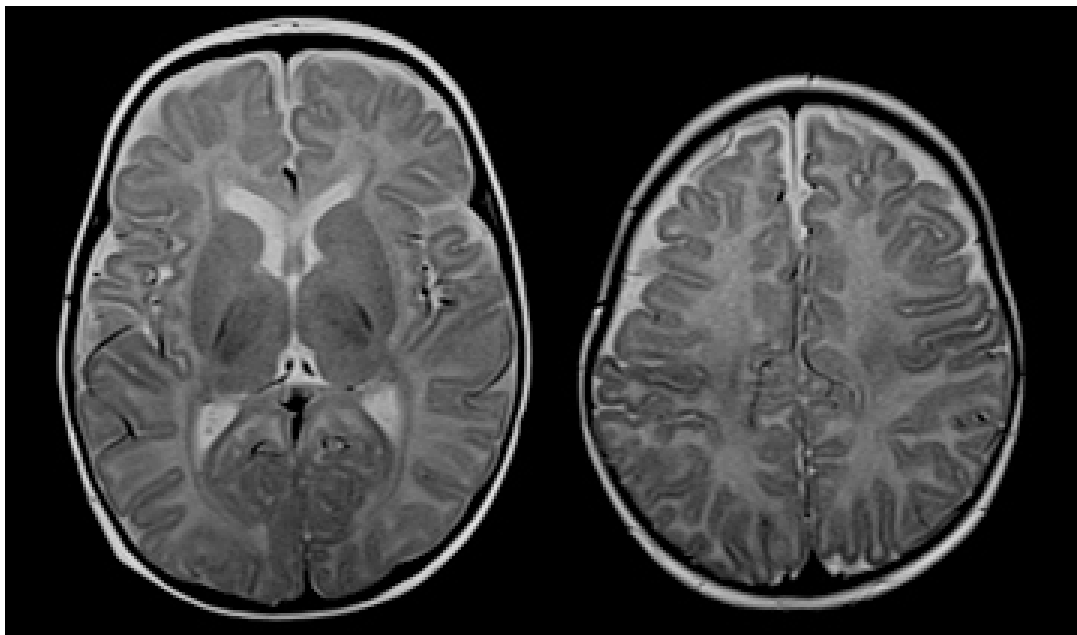
→ + gordura = + sinal em T1

→ T2: Redução da água nos axónios

→ -água = -sinal em T2

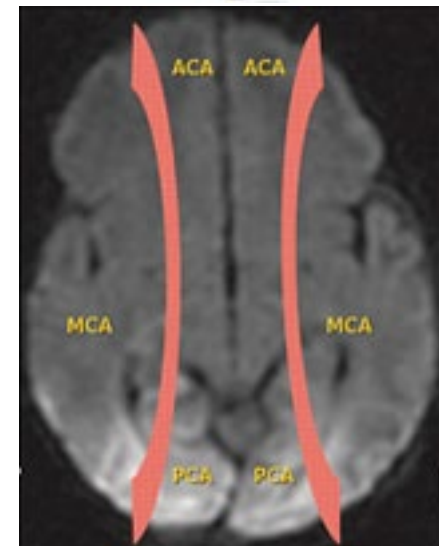
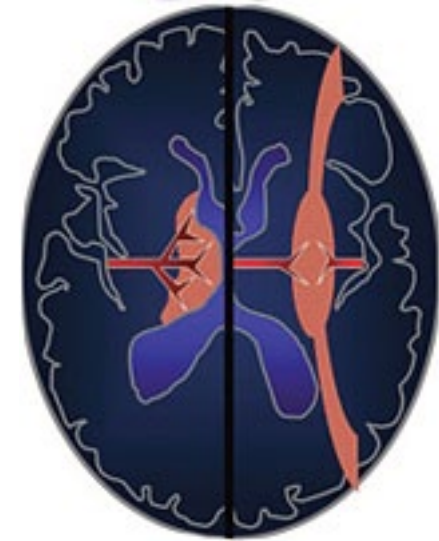


Mielinização

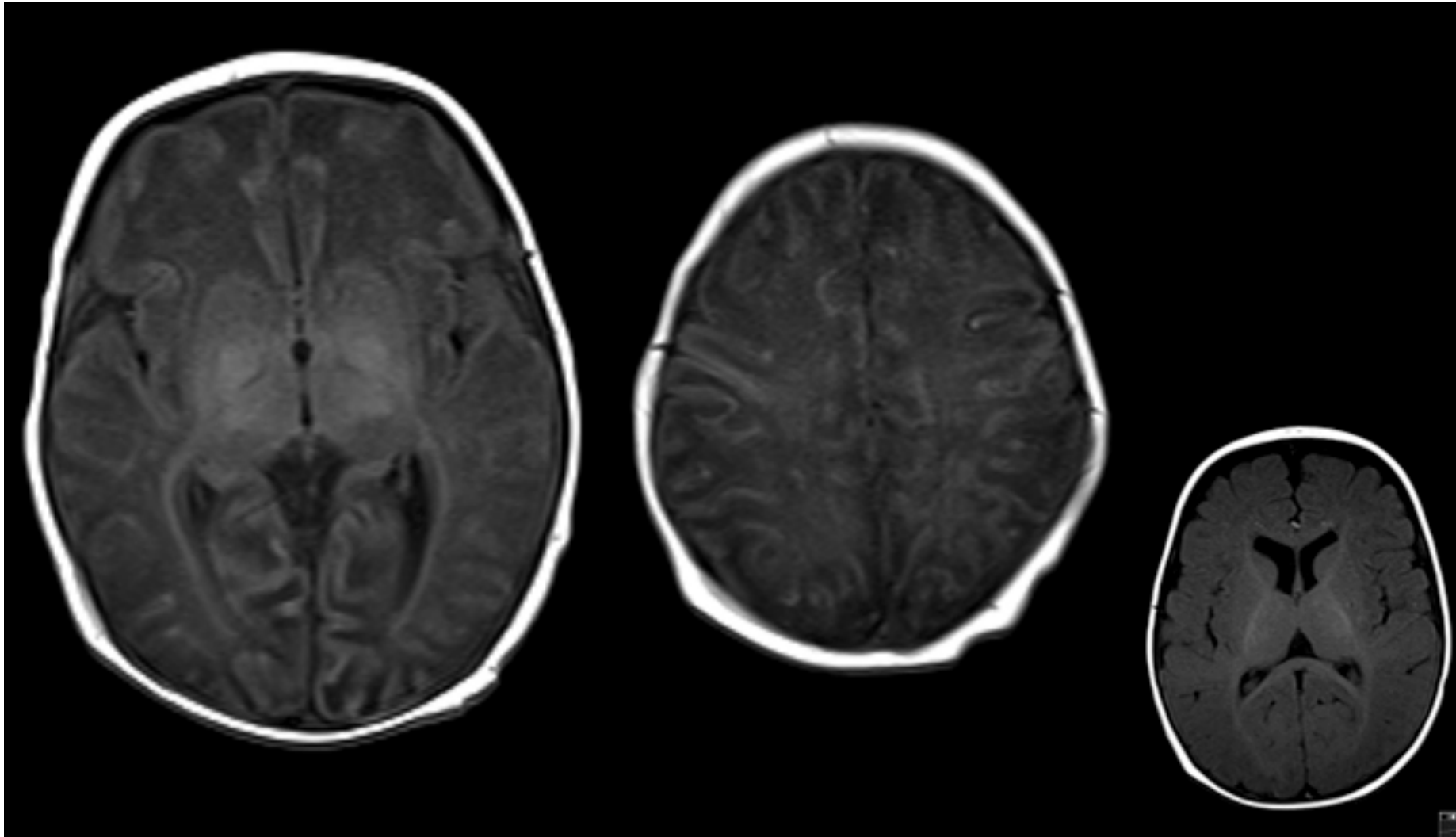


HIE

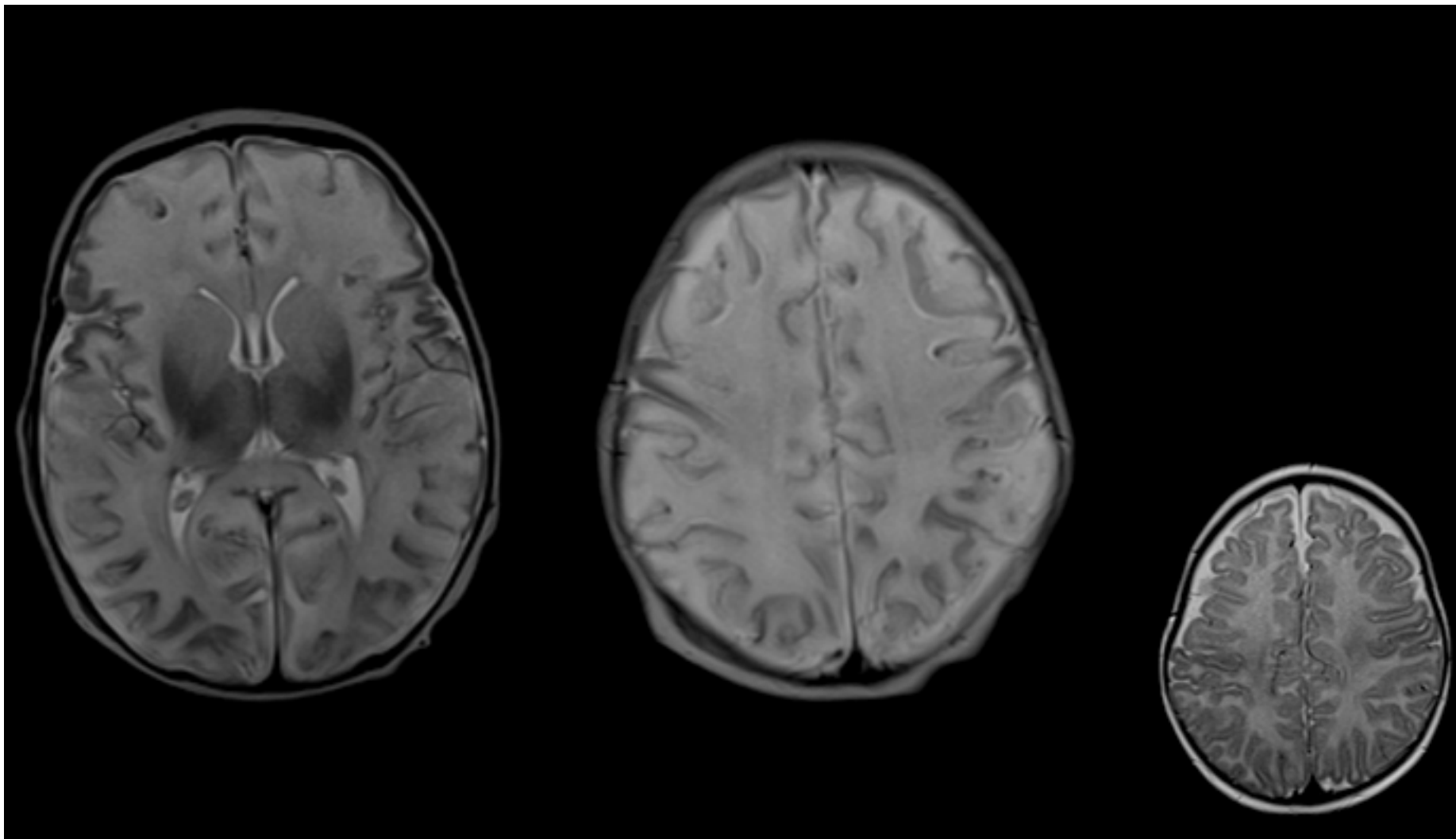
- Depende de:
 - ▶ Gravidade do insulto
 - ▶ Duração do insulto
 - ▶ Maturação do SNC
 - ▶ Configuração do aporte vascular
 - ▶ Metabolismo regional
- Isquemia moderada – redistribuição do fluxo para zonas activas
 - ▶ Lesão nas zonas intervasculares
- Isquemia grave – lesão nas zonas metabolicamente activas
 - ▶ Tálamos, tronco, cerebelo (prematuro)
 - ▶ Putamen, hipocampos, via piramidal, cortex sensorimotor



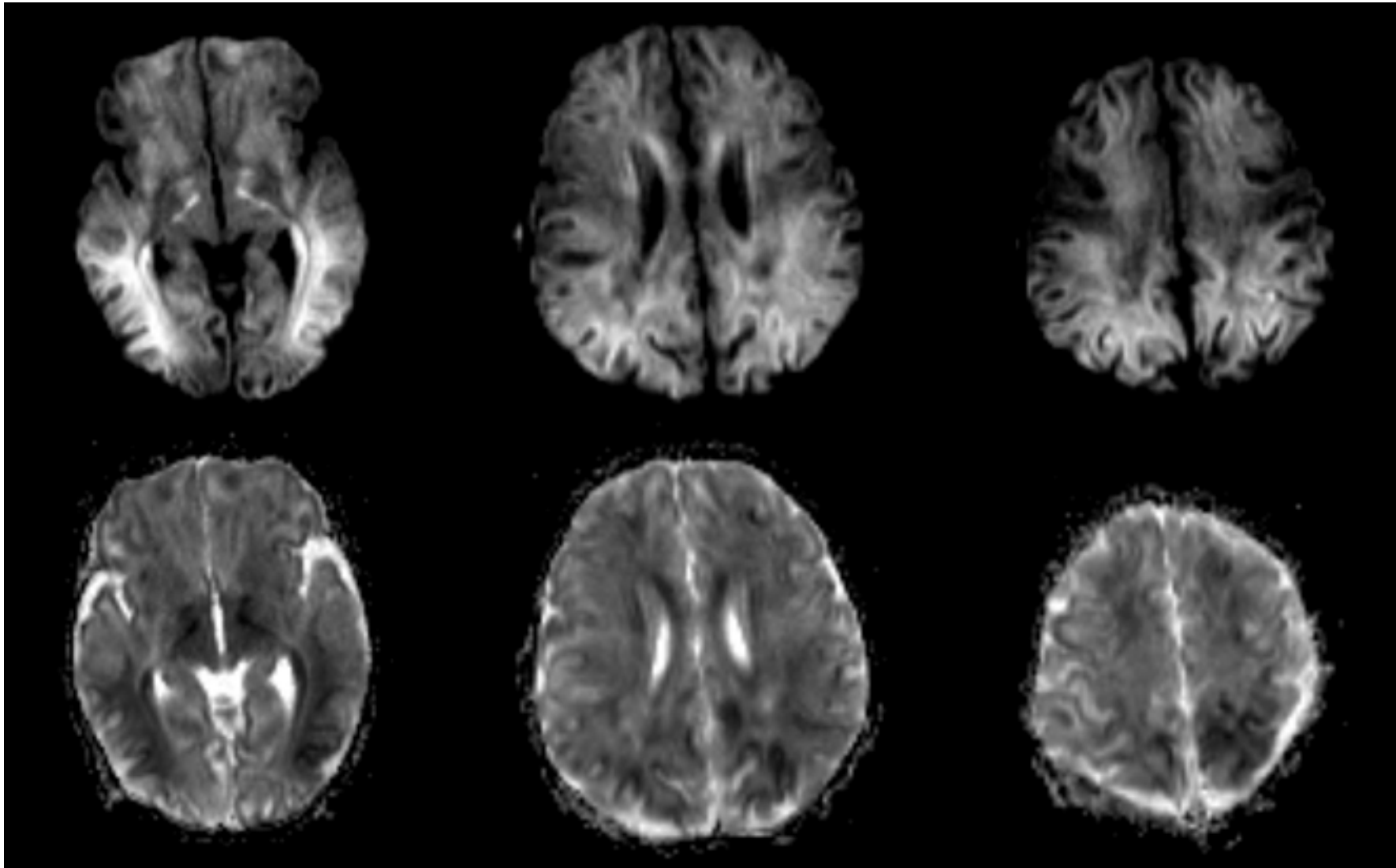
HIE



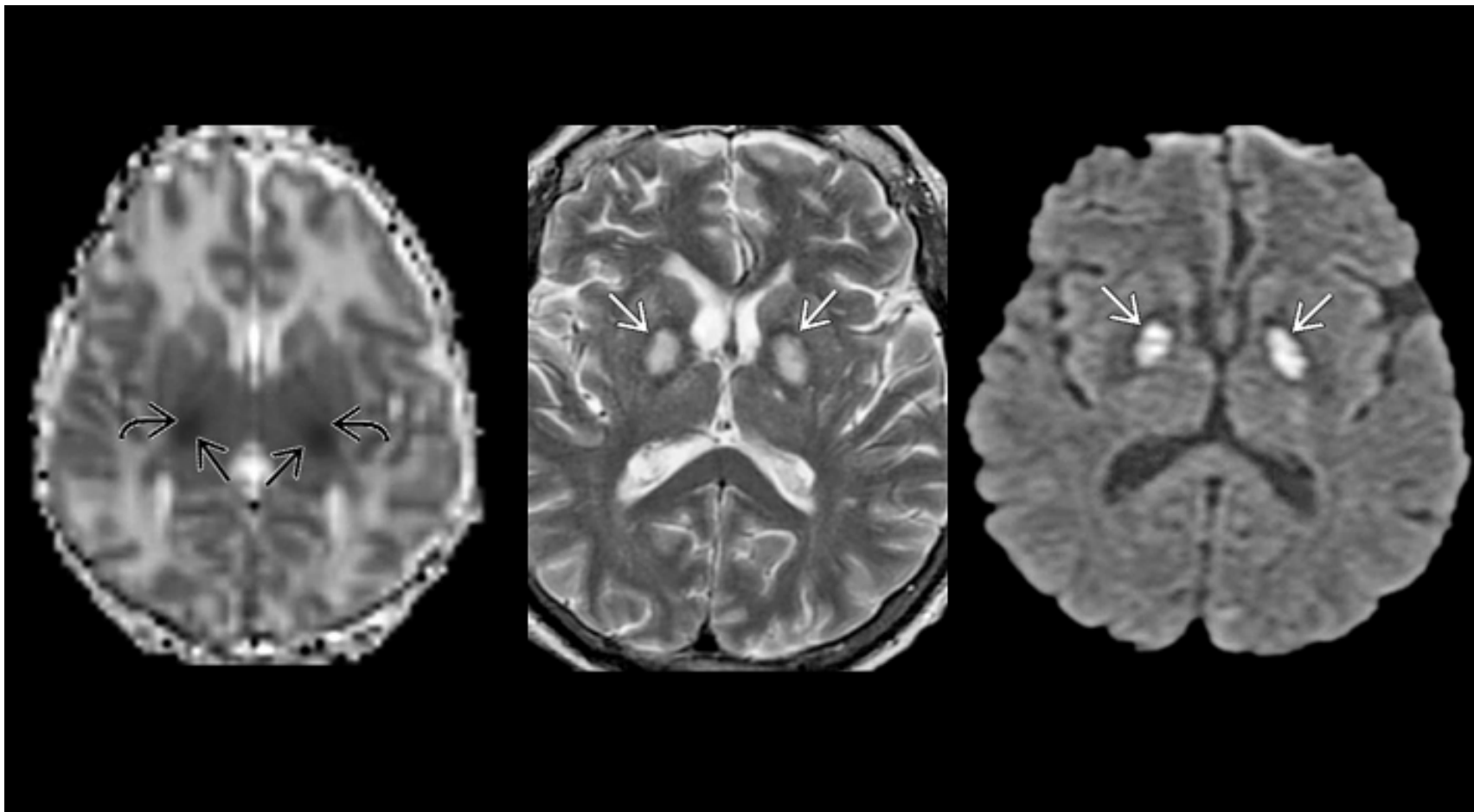
HIE



HIE



HIE



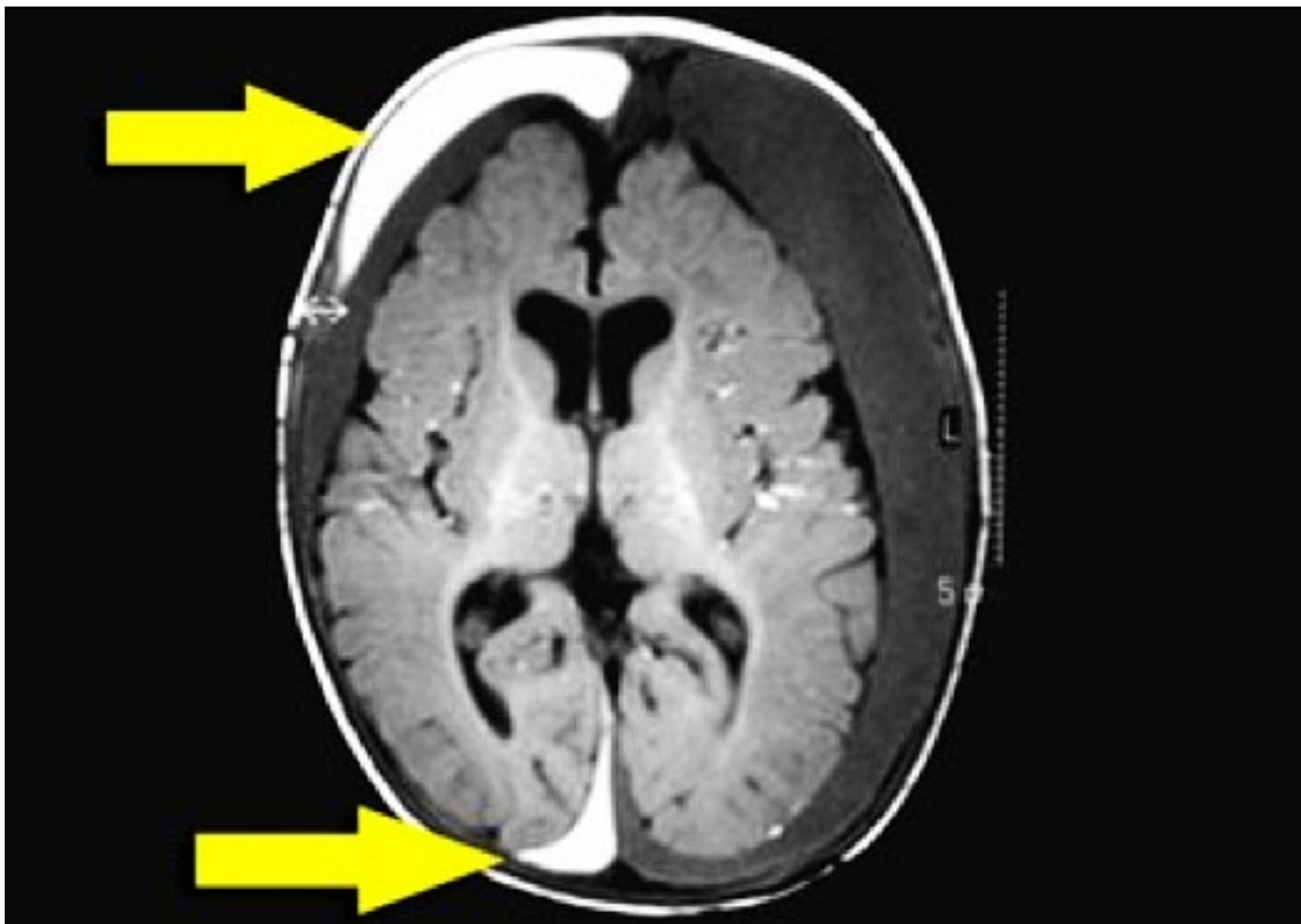
Hemorragia

GENERAL GUIDELINES FOR TEMPORAL EVOLUTION OF INTRACRANIAL HEMATOMAS AT 1.5 T

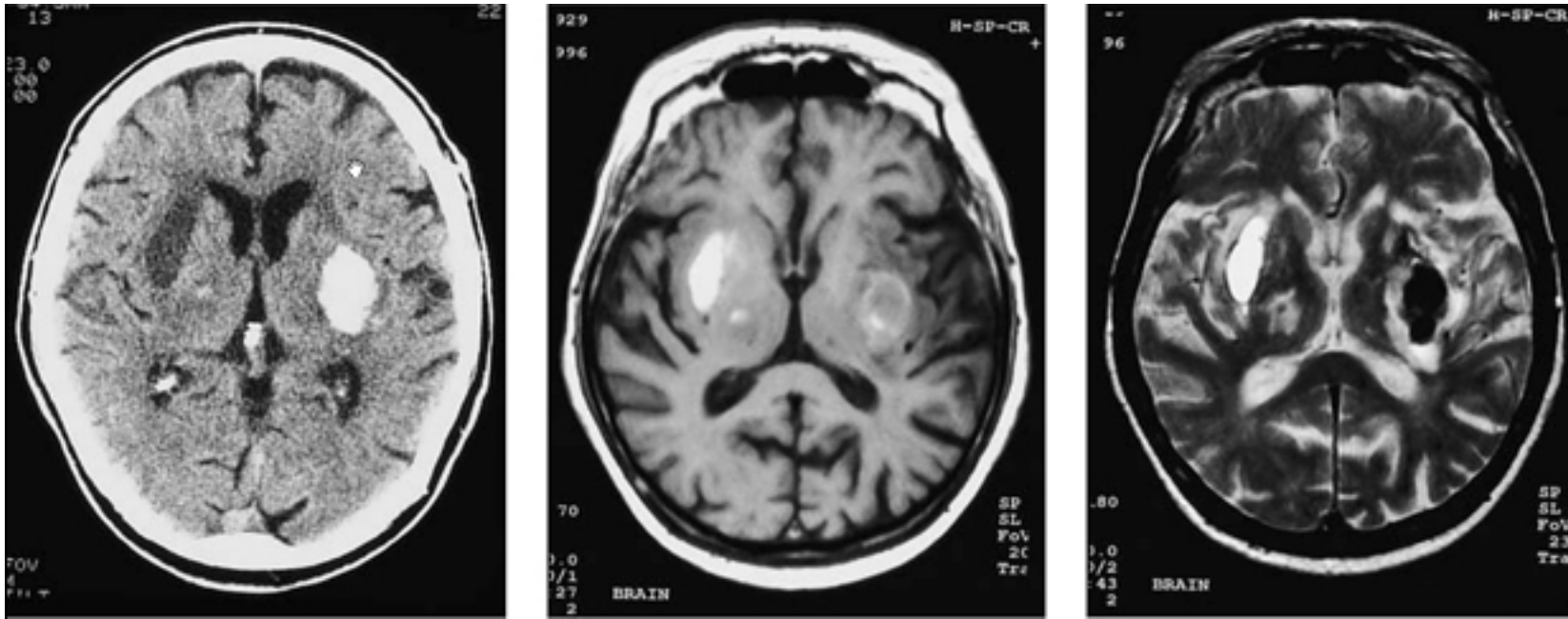
Clinical biochemical form	Approximate stage	Time of appearance	Intensity on T1-weighted image ^d	Intensity on T2-weighted image ^d
Oxyhemoglobin in RBCs	Hyperacute ^e	Immediately to first several hours	≈	↑
Deoxyhemoglobin in RBCs	Acute	Hours to days	≈, ↓	↓↓
Methemoglobin in RBCs	Early subacute	First several days	↑↑	↓↓
Extracellular methemoglobin	Subacute to chronic	Days to months	↑↑	↑↑
Ferritin and hemosiderin	Remote	Days to indefinitely	≈, ↓	↓↓

RBC, red blood cell.
^dSignal intensity is relative to normal brain parenchyma.

Hemorragia



Hemorragia

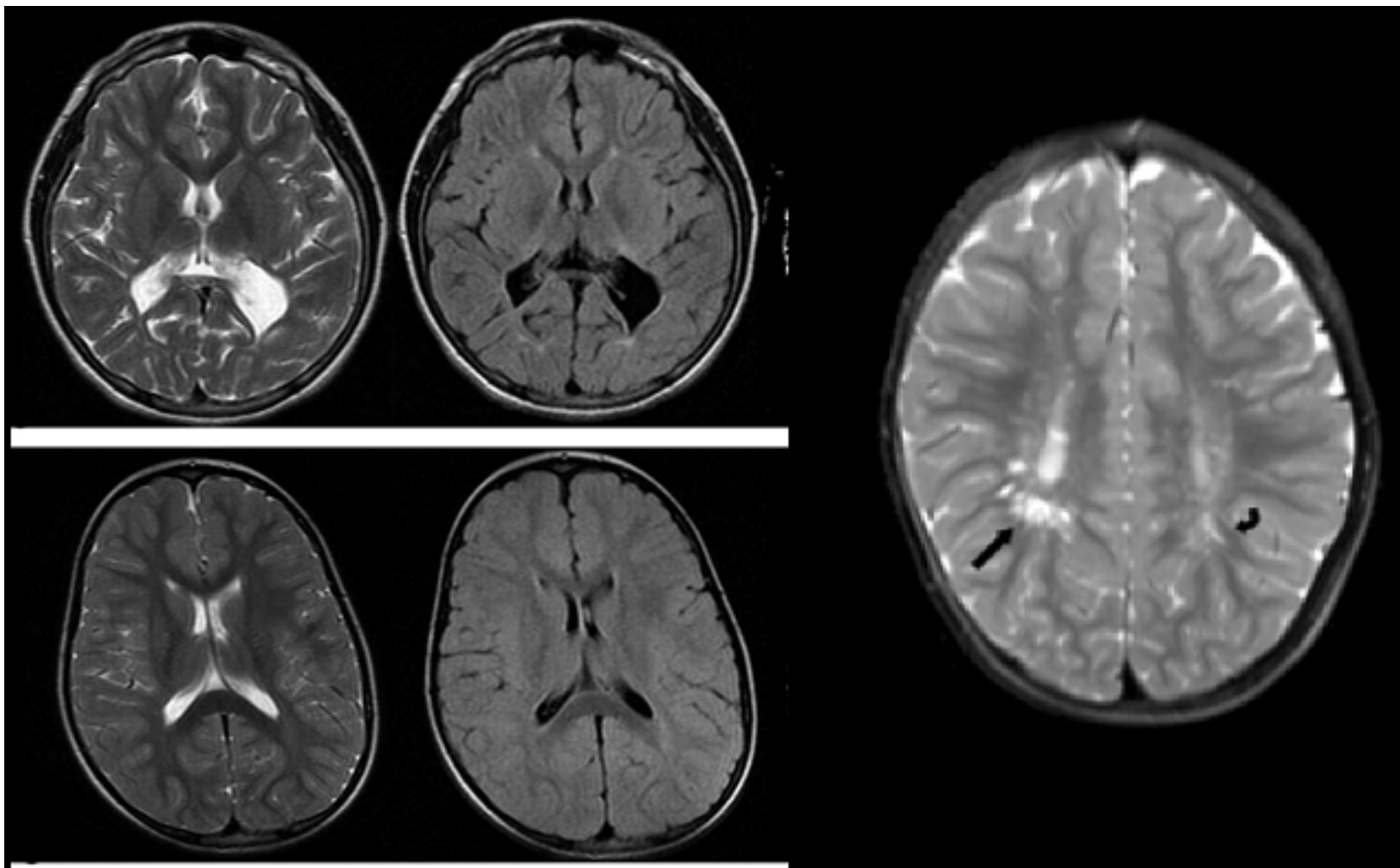


GENERAL GUIDELINES FOR TEMPORAL EVOLUTION OF INTRACRANIAL HEMATOMAS AT 1.5 T

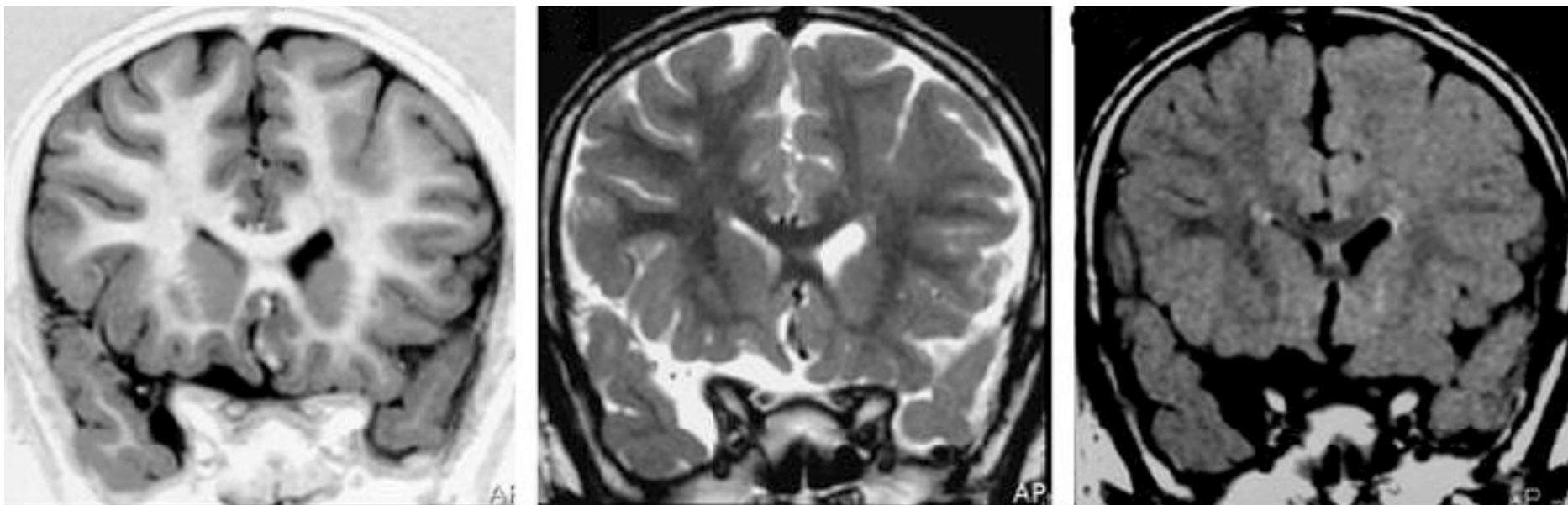
Clinical biochemical form	Approximate stage	Time of appearance	Intensity on T1-weighted image ^a	Intensity on T2-weighted image ^a
Oxyhemoglobin in RBCs	Hyperacute	Immediately to first several hours	=	↑
Deoxyhemoglobin in RBCs	Acute	Hours to days	=, ↓	↓↓
Methemoglobin in RBCs	Early subacute	First several days	↑↑	↓↓
Extracellular methemoglobin	Subacute to chronic	Days to months	↑↑	↑↑
Ferritin and hemosiderin	Remote	Days to indefinitely	=, ↓	↓↓

RBC, red blood cell.
^aSignal intensity is relative to normal brain parenchyma.

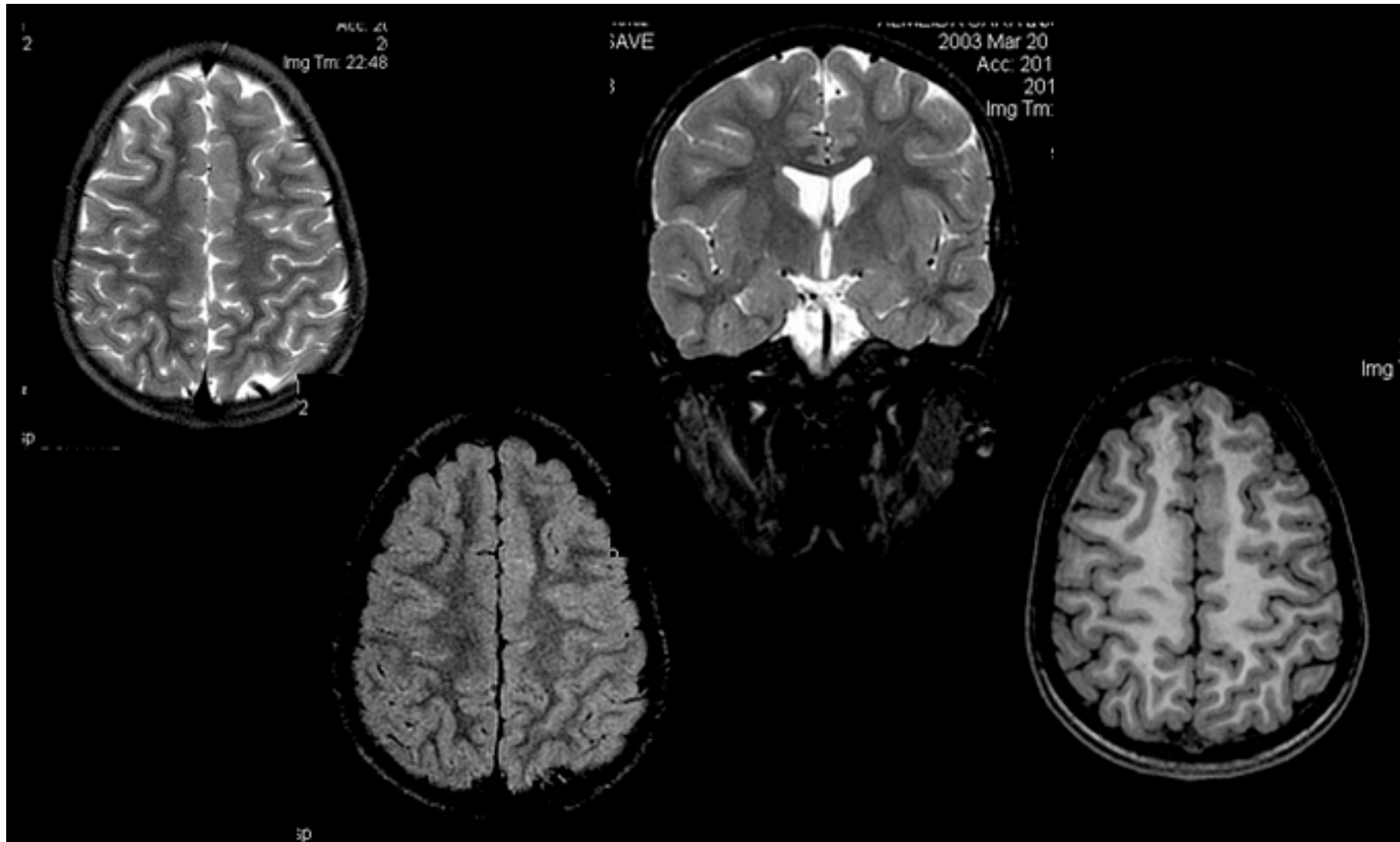
LPV



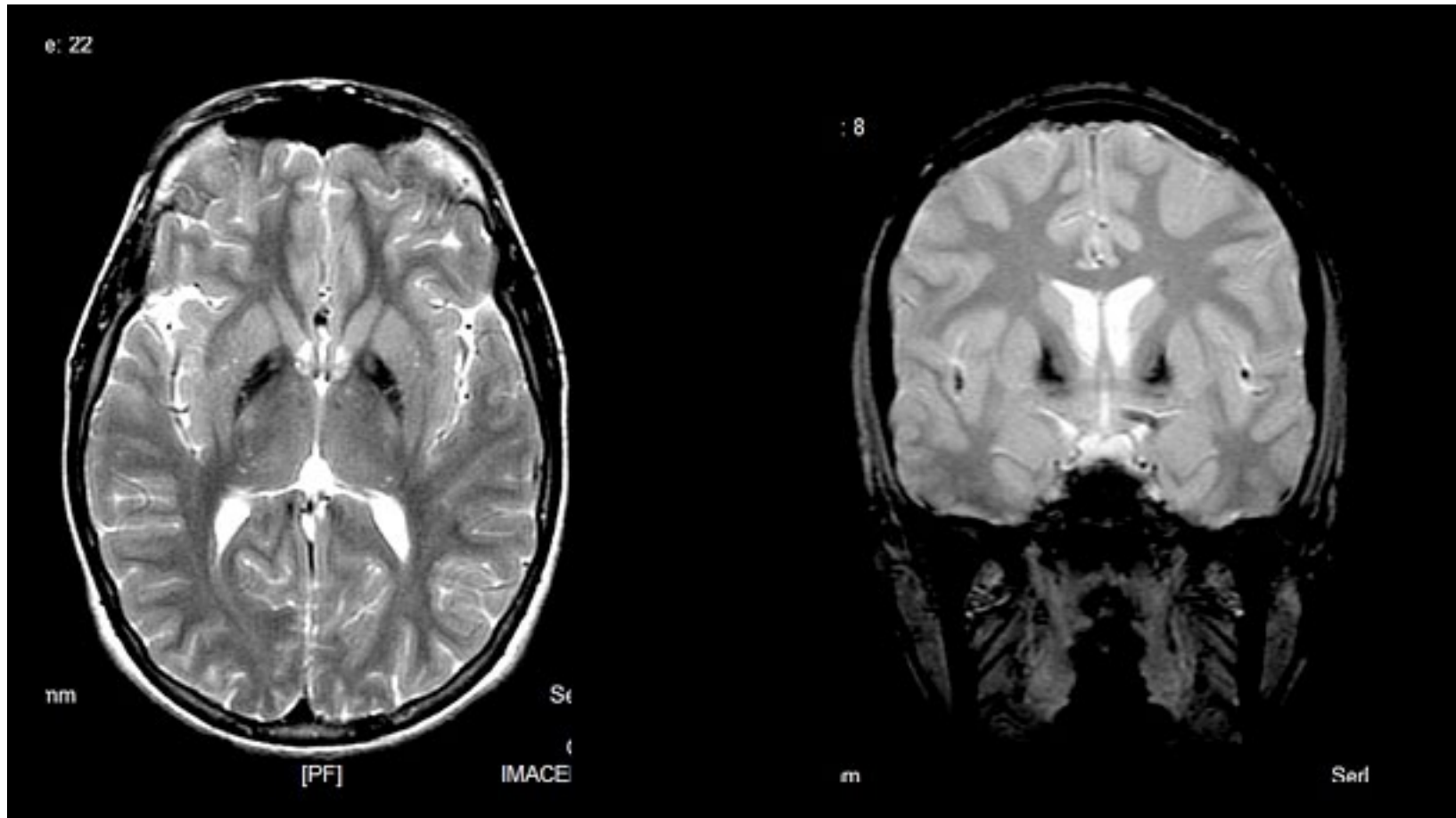
Displasia Cortical



Displasia Cortical

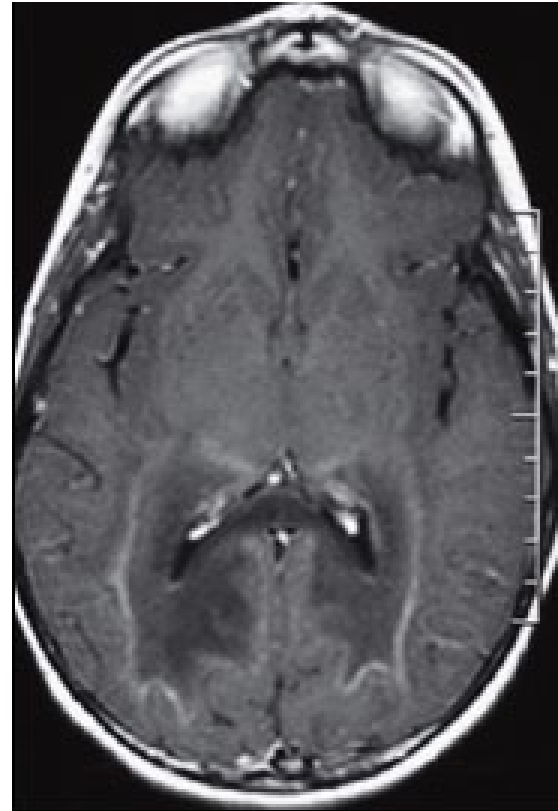
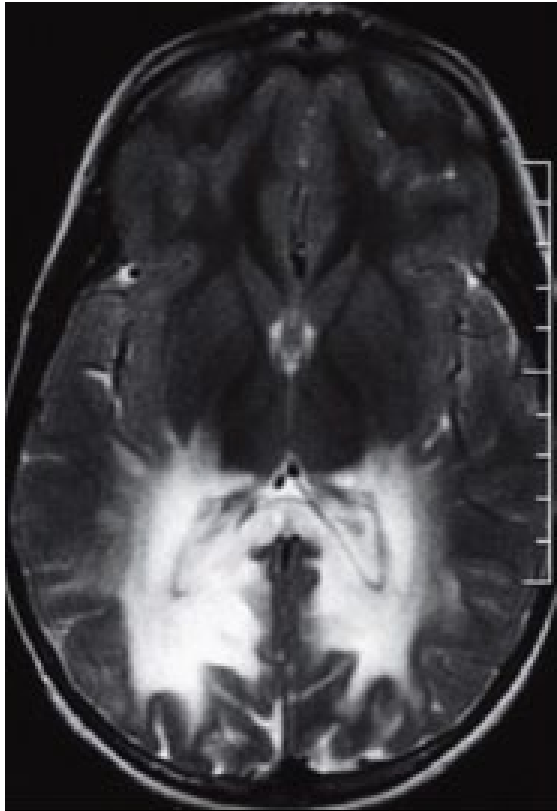


Doença neurodegenerativa



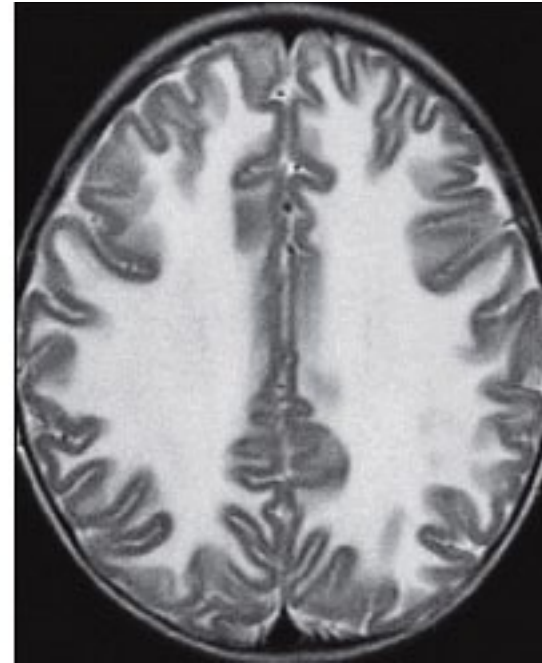
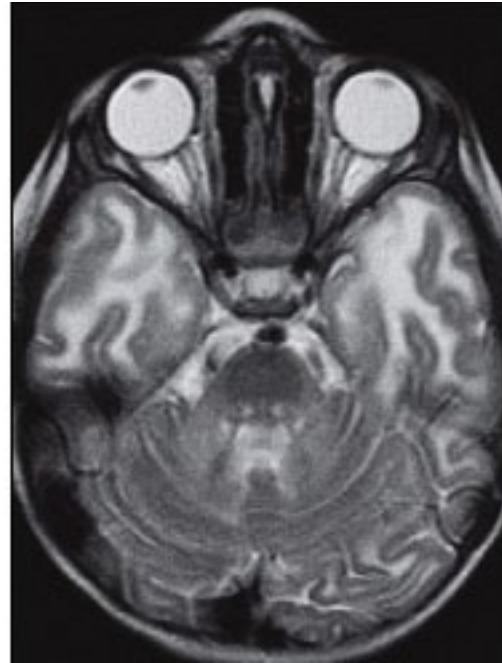
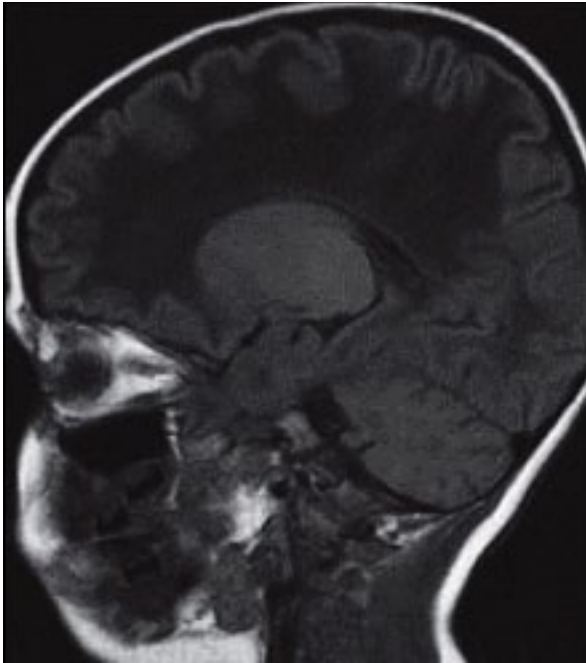
Imagens cedidas por Dr. Rui Pedro Pais

Doença metabólica



Adrenoleucodistrofia ligada ao X

Doença metabólica



Vanishing white matter

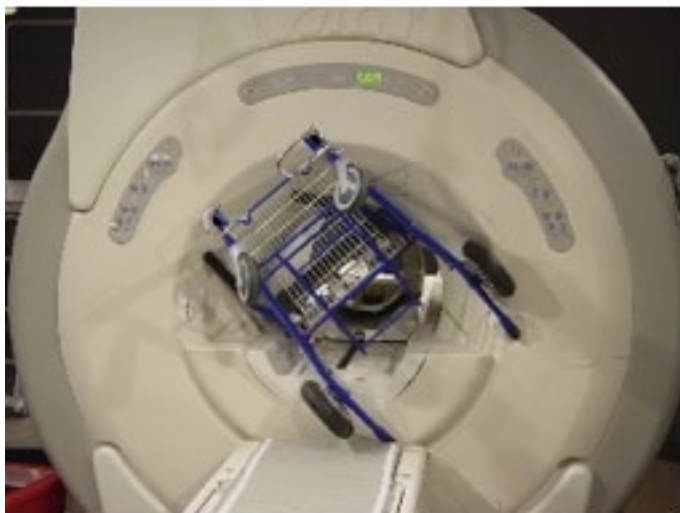
Tempo...

O Pediatra perguntou ao Neurorradiologista quanto tempo a RM tem.
O Neurorradiologista respondeu ao pediatra que a RM tem tanto tempo quanto tempo a RM tem.

- ▶ Localizadores – 2 min
- ▶ T1 Sag – 3,5min
- ▶ DP/T2 – 4 min
- ▶ FLAIR – 4 min
- ▶ T1 ax – 3,5 min
- ▶ Difusão – 1min
- ▶ Espectroscopia – 7 min
- ▶ T1 com contraste, 3 planos – 10 min

35 min


Segurança



Segurança





-  **Breve abordagem sobre a história da Pedopsiquiatria em Portugal e na Região Centro**
O estado da arte e a identidade do pedopsiquiatra Promoção e prevenção
da Saúde Mental Infantil:
- Do normal ao patológico - A vinculação segura como factor de protecção
no desenvolvimento da psicopatologia

Beatriz Pena
Luísa Veiga

Breve História da Pedopsiquiatria em Portugal

Em Portugal o verdadeiro nascimento da Pedopsiquiatria surge nos anos cinquenta, do século passado, com uma figura incontornável que viveu em Paris alguns anos - João dos Santos. Aí fez formação na área da Saúde Mental Infantil, trazendo para Portugal a semente daquilo que viria a ser a futura Psiquiatria da Infância e Adolescência.

Graças a ele são dados passos no sentido da organização de serviços e da própria formação teórica e prática nesta área.

Em 1958 são criados, primeiro em Lisboa, depois no Porto, e só mais tarde em Coimbra, os Institutos de Assistência Psiquiátrica, onde funcionava uma Consulta Externa com apoio específico à infância.

Com o nascimento dos Centros de Saúde Mental Infantil iniciou-se a verdadeira assistência à saúde mental da criança.

Só na década de 80 surgiram os estatutos e regulamentos da Ordem dos Médicos que viriam a definir com rigor a idoneidade dos serviços e a formação dos internos na especialidade de Pedopsiquiatria.

Em 1992, dá-se a extinção dos Centros de Saúde Mental Infantil e a sua integração é feita nos Hospitais Gerais.

Em Coimbra a integração foi feita no Centro Hospitalar mas com uma ligação especial ao Hospital Pediátrico que por sua vez estava também integrado no Centro Hospitalar de Coimbra.

Actualmente continuamos a ser um Departamento integrados na nova empresa CHUC.

Na actual da Rede de Referenciação Nacional verificamos que há uma cobertura quase total a nível da Pedopsiquiatria (Mapa).

Rede Referência Hospitalar Pedopsiquiatria



Promoção e Prevenção em Saúde Mental Infantil

A Promoção da Saúde Mental (P.S.M.) é um processo dinâmico e complexo que depende de um amplo espectro de práticas e planos de acção, que devem ser implementados nos serviços de saúde, serviços comunitários, nas redes de suporte social e nas próprias famílias.

Promover – implica criar estilos de vida saudáveis, melhorar a qualidade de vida de cada indivíduo através do estreito relacionamento de todos com o ambiente envolvente. É um acto de boa política do ponto de vista social, económico e da saúde.

Promoção-é um processo que permite a cada indivíduo e á comunidade controlar os factores de risco para a saúde e estimular os factores protectores.

O indivíduo deve ser encarado como um ser biológico, psicológico e social, estando as preocupações com a saúde mental aqui englobadas.

A P.S.M. Infantil é fundamental para qualquer sociedade porque:

- São comuns os problemas infantis do foro psiquiátrico. Estudos europeus mostram que a prevalência e problemas emocionais e comportamentais na criança e no jovem é de 12% a 20%.
- A investigação epidemiológica longitudinal mostra que 50% a 60% destas perturbações persistem na vida adulta (Verhuls, 1998).
- Alguns dos problemas têm prognóstico reservado.

A P.S.M. Infantil na perspectiva desenvolvimental

- A aquisição de competências ao longo do desenvolvimento permite aumentar o bem-estar, em especial quando têm por alvo crianças que podem estar em risco de desenvolver doenças mentais. Simultaneamente tem também um efeito preventivo.
- Promoção e Prevenção no contexto da saúde mental infantil complementam-se
- As intervenções podem ter objectivos gerais relacionados com conceitos de saúde mental (aumento de auto-estima ou diminuição do comportamento anti-social, por exemplo) ou objectivos definidos e dirigidos (desenvolvimento cognitivo ou sucesso académico).

A P.S.M. Infantil é tanto mais efectiva quanto mais precoce for a sua implementação, devendo privilegiar-se os primeiros tempos de vida. São importantes os períodos da gravidez e primeira infância.

Objectivos:

- ▶ Apoio da mulher grávida (do casal grávido).
- ▶ Apoio das funções parentais para o desenvolvimento psico-afectivo da criança na primeira infância.
- ▶ Formar técnicos no Centro de Saúde para aquisição de competências nesta matéria.
- ▶ Criação duma base de dados nesta área no Sistema Informático de Saúde.
- ▶ Avaliação do impacto e da efectividade das intervenções.

Exemplos de planos de acção para as crianças dos 0 – 6A (já confirmado):

- ▶ Suporte às funções parentais.
- ▶ Atenção às crianças mais vulneráveis.
- ▶ Reconhecimento das necessidades das crianças pelos Serviços de Saúde e Comunitários com a finalidade de intervenção precoce e preventiva.
- ▶ Apoiar psicológica e socialmente os pais durante a maternidade e a primeira infância.

- ▶ Incrementar o valor social da maternidade.
- ▶ Apoio pré-escolar.
- ▶ Promoção activa dos aspectos protectores do desenvolvimento do recém-nascido e a da criança pequena.
- ▶ Desenvolvimento de cuidados integrados bio-psico-sociais, por equipas multidisciplinar, no período pré e pós natal e, de sistemas de avaliação de saúde mental na primeira infância.

A O.M.S. estabeleceu há alguns anos um Plano de Acção, ao qual Portugal aderiu ,que pretendeu **reduzir os factores de risco** para a Saúde Mental,cujos resultados foram positivos na área de:

Maus tratos;

Violência;

Discriminação.

Promover os factores de protecção

Apoio psicológico e social à maternidade;

Apoio às relações pais/criança;

Educação pré-escolar;

Programa de ajuda a familiares

Intervenção na Família

Objectivos da Intervenção

O objectivo da intervenção nestas famílias não é alterar o comportamento dos pais ou tratar a sua doença mas é proporcionar meios através dos quais todos os elementos da família possam ter um maior conhecimento da doença dos progenitores para promover a saúde dos filhos.

É essencialmente dirigida a crianças cujos progenitores sofrem de doença mental (perturbação afectiva).

Não é a perturbação do humor por si só mas a cronicidade e gravidade dessa mesma perturbação que vai determinar o risco para as crianças.

As emoções críticas extremas ,manifestadas pelos pais sob o diagnóstico de depressão, trazem riscos adicionais para os problemas das crianças.

A discórdia familiar e a interferência com as funções parentais influenciam o desenvolvimento da criança.

Nas famílias a estratégia de intervenção preventiva passa por ter como alvo as alterações relacionais pais/filhos e visa ajudar os pais a aumentarem o bem-estar dos filhos antes deles desenvolverem problemas de saúde mental.

A depressão é a doença que mais prejudica a função parental ao longo do ciclo vital. As mães deprimidas revelam que sofrem de mais circunstâncias negativas do que as mulheres que não sofrem de depressão. Têm menos capacidades para resolver os conflitos e são mais críticas e negativas.

Nestes casos a intervenção é feita nos progenitores com o fim de conhecer os antecedentes da sua perturbação e fornecer conhecimentos sobre a depressão, através da intervenção educativa (– pequenos grupos ou através do médico que visita a família fazendo intervenção de prevenção clínica).

Os estudos feitos revelam haver uma mudança positiva na comunicação pais/filhos.

São desenvolvidas estratégias que vão permitir evitar os equívocos com os filhos sobre a sua doença e encorajar à resiliência. Este é um factor essencial para o conhecimento de si próprio e para gerir o stress.

A investigação nas famílias em que as mães sofrem de perturbações alimentares, demonstrou uma relação complexa semelhante entre a doença parental, o desenvolvimento da criança e os problemas de saúde mental infantil.

Há que intervir no período pré-natal.

As crianças cujas mães sofrem de problemas alimentares são vulneráveis a problemas de saúde física e mental durante o seu desenvolvimento, podendo a sinalização de tais casos levar a orientações para apoio em clínica pediátrica ou sessões de consulta pré-natal.

TEORIA DA VINCULAÇÃO

Conceitos

Evolução

- ▶ John Bowlby (1907-1990)
- ▶ Formulação da Teoria da Vinculação com base na Etiologia e nos seus conhecimentos de psicanálise.
- ▶ Sistema de vinculação engloba aspectos afectivos e comportamentais com origem evolutiva e biológica.
- ▶ Vantagem selectiva: proximidade das figuras adultas protectoras permite a luta contra os perigos do ambiente.

- ▶ Noção de Proximidade
- ▶ Sistema de vinculação - aquilo que mantém a proximidade e o seu corolário interno, o sentimento de segurança.
- ▶ Todo o que favorece a proximidade, favorece a sensação de segurança e reforça o comportamento de vinculação.

- ▶ Comportamentos de Vinculação
- ▶ Os comportamento do bebé que favorecem a proximidade são dados observáveis.
- ▶ Comportamentos de sinalização: choro, palrar, sorriso, trepar e chuchar.

Sistemas de vinculação

O sistema de vinculação propriamente dito tem um objectivo externo: criar proximidade física com a figura de vinculação. A criança controla o ambiente, interpreta os indícios e quando surge um problema procura de imediato a figura de vinculação.

- Dos Zero aos 6 meses é o processo discriminatório (relações de causa-efeito)
- Dos 6 meses aos 3 anos é o período em que entram em acção os esquemas de vinculação.

Após os 3 anos – formação da capacidade de pensar, o aumento da capacidade cognitiva e capacidade de aceitar a ausência da figura de vinculação

Sistema de vinculação (Fases)

- ▶ **1ª Fase:** respostas indiscriminadas, do nascimento aos dois meses.
- ▶ **2ª Fase:** comportamentos orientados para o seu prestador de cuidados habitual, dos dois aos seis meses
- ▶ **3ª Fase:** manutenção da proximidade á figura de vinculação pela locomoção e sinalização, protesto pela separação e preocupação com estranhos, dos seis aos vinte e quatro meses.
- ▶ **4ª Fase:** parceria de objectivos corrigidos para a meta a para da existência de modelos internos do self, do comportamento e da figura de vinculação, dos vinte e quatro meses aos trinta meses.

Base de segurança (Mary Ainsworth)

As emoções positivas mais específicas da Teoria da Vinculação são o sentimento de segurança, noção de bem-estar e de conforto

Presença de equilíbrio entre os comportamentos de vinculação e comportamentos de exploração da criança.

Situação Estranha (Mary Ains Worth)

Análise dos comportamentos de vinculação e de exploração em crianças (12M – 20 M) perante uma situação de stress crescente. Observação e codificação em situação laboratorial.

- ▶ 1 (1 min) – mãe e criança entram numa sala com brinquedos
- ▶ 2 (3 min) – mãe e criança
- ▶ 3 (3 min) – estranha entra e a mãe sai
- ▶ 4 (3 min) – estranha e criança
- ▶ 5 (3 min) – a estranha sai e a mãe regressa
- ▶ 6 (3 min) – a mãe sai
- ▶ 7 (3 min) – a estranha sai
- ▶ 8 (3 min) – a mãe entra

Perturbações da Vinculação (criança pequena)

- Carência de cuidados maternos pode levar á “depressão do bebé”

Existem inúmeras questões sobre a depressão precoce que permanecem sem resposta

- Depressão analítica – perturbação do laço de vinculação?
- A partir de que idade se pode falar de depressão na criança?
- Quais as ligações da depressão a outras patologias mentais identificadas na primeira infância?

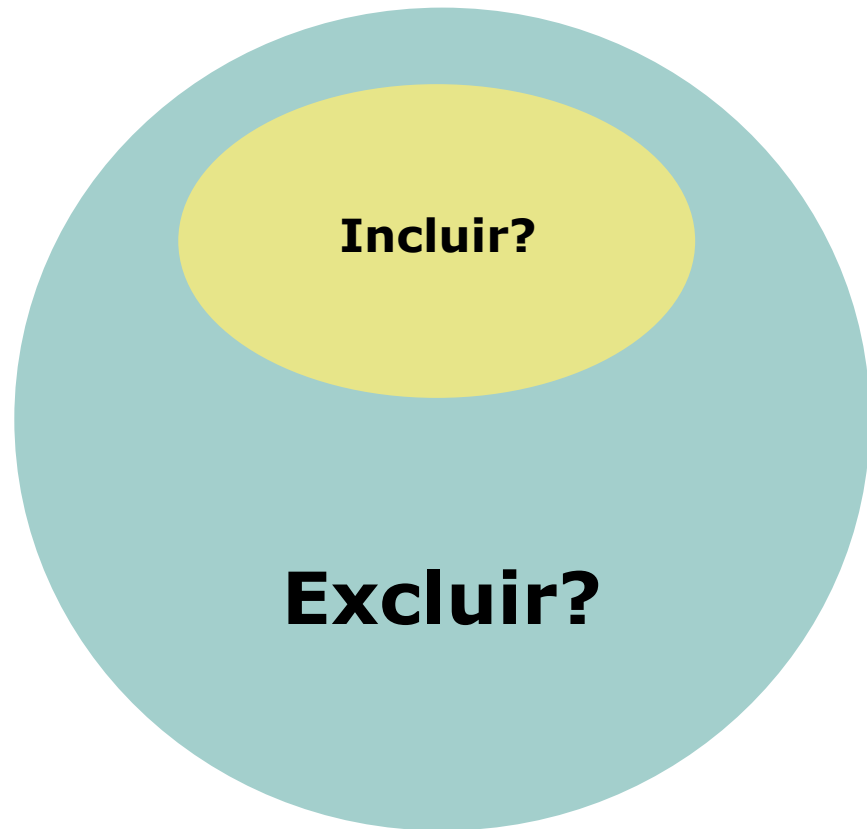
Consultar: Classificação Diagnóstica dos 0 – 3 anos

(zero to three, National Center for Children Infants Programs (NCCIP, 1994)

 **Da epidemiologia à genética do comportamento - Distúrbios emocionais, distúrbios do comportamento e distúrbios mistos - Distúrbios pervasivos do desenvolvimento**

Mário Jorge Loureiro

Dificuldade...



Definição (AACAP, 2008)

Concept:

- The Child and Adolescent Psychiatrist is a physician who specializes in the diagnosis and the treatment of disorders of thinking, feeling and/or behavior affecting children, adolescents, and their families.
- A child and adolescent psychiatrist offers families the advantages of a medical education, the medical traditions of professional ethics, and medical responsibility for providing comprehensive care.

Definição (AACAP)

Practice:

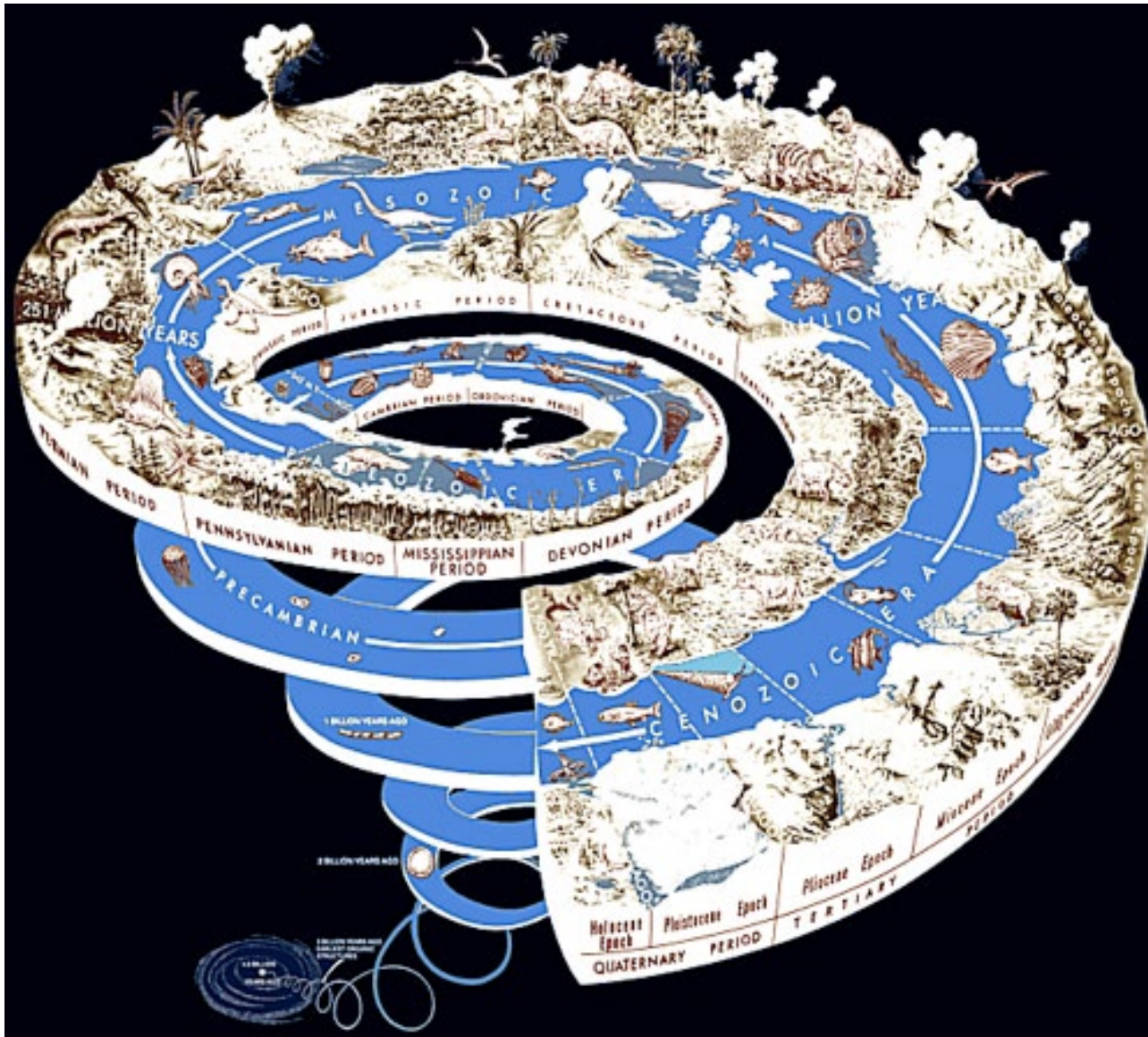
- The child and adolescent psychiatrist uses a knowledge of biological, psychological, and social factors in working with patients.
- Initially, a **comprehensive** diagnostic examination is performed to evaluate the current problem with attention to its physical, genetic, developmental, emotional, cognitive, educational, family, peer, and social **components**.

Definição (AACAP)

Practice:

- An integrated approach may involve individual, group or family psychotherapy; medication; and/or consultation with other physicians or professionals from schools, juvenile courts, social agencies or other community organizations.
- In addition, the child psychiatrist is prepared and expected to act as an advocate for the best interests of children and adolescents. Child and adolescent psychiatrists perform consultations in a variety of settings (schools, juvenile courts, social agencies).

Representação visual da história da vida na Terra



Níveis de organização

ecologia

Galáxias

Universo

Sistema solar

Terra

Biosfera

Biomas

Ecosistemas

Comunidades

Populações

Organismos

Órgãos

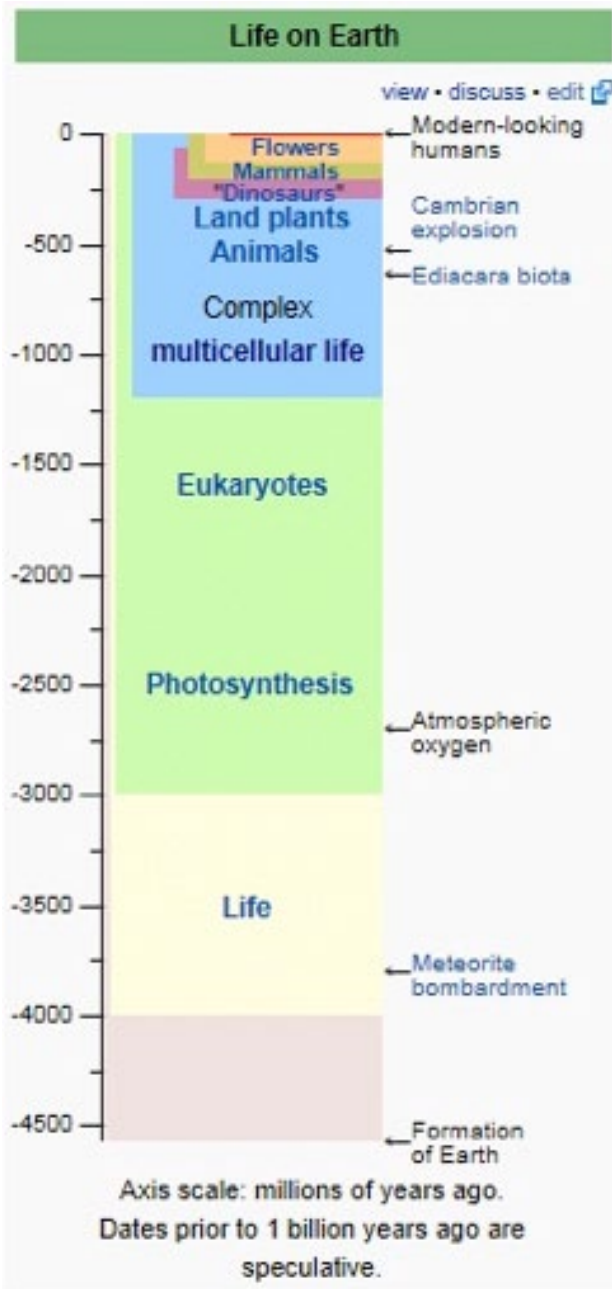
Tecidos

Células

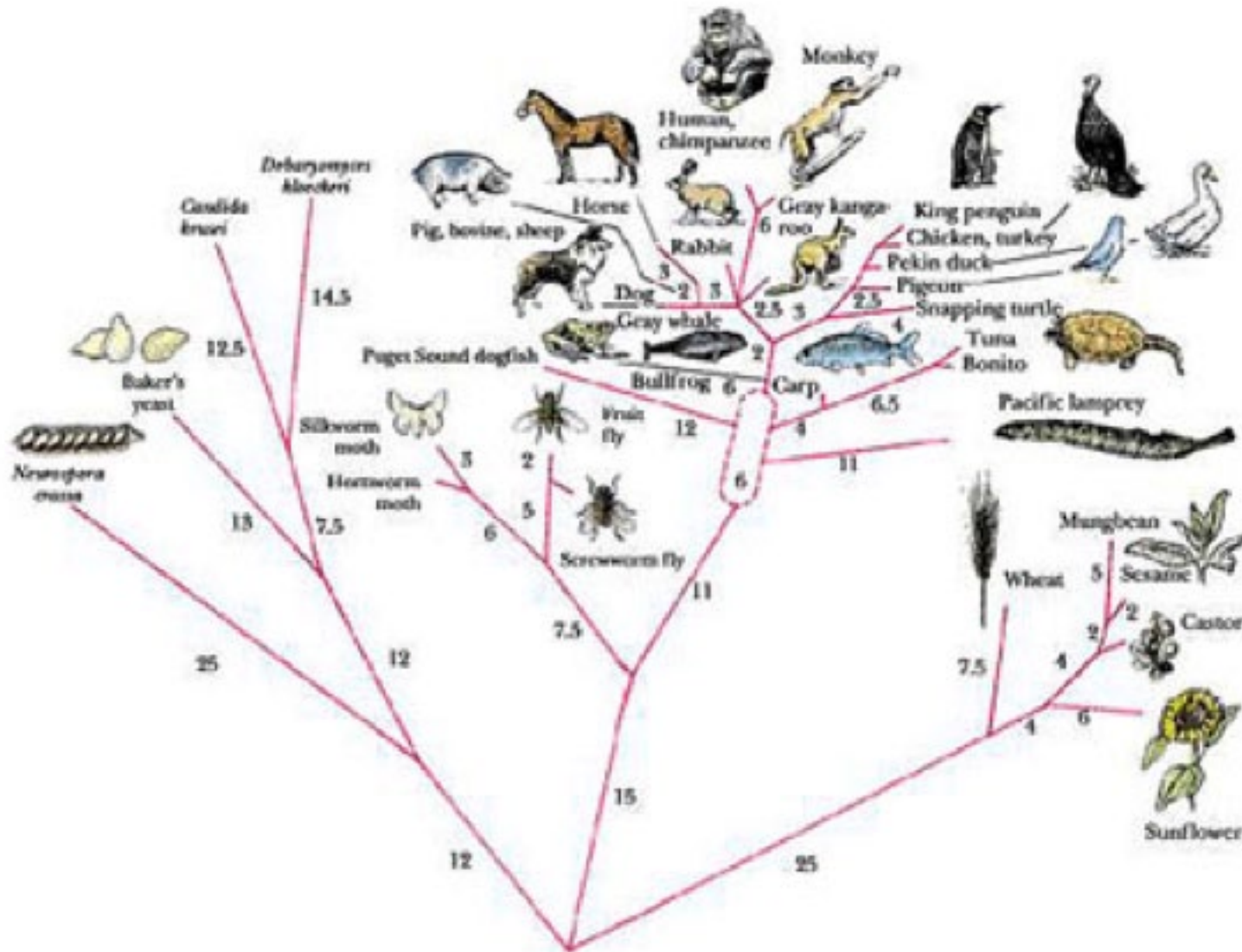
Protoplasma

Moléculas

Átomos



Árvore filogenética



Filogenia

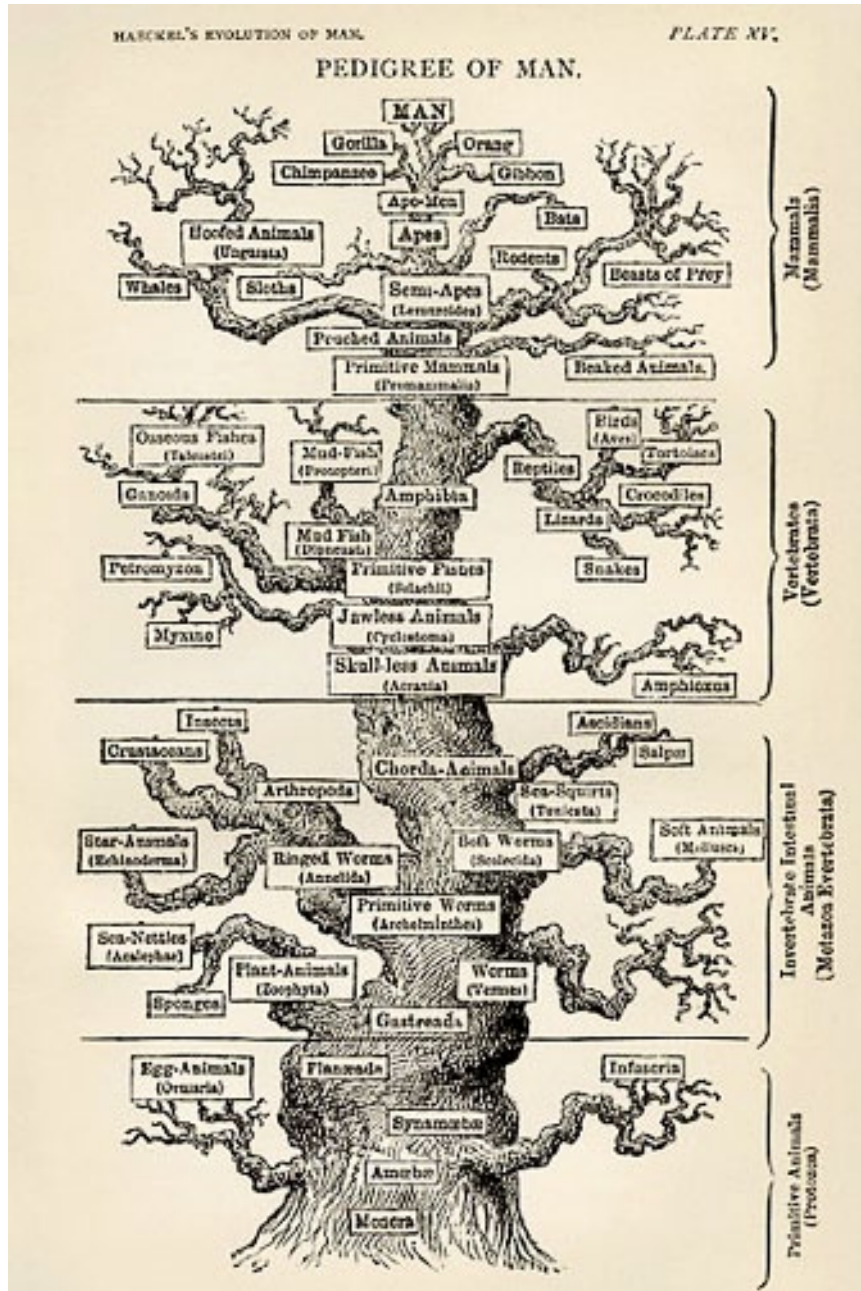
Grego:

Phylé (**tribo**) + génesis (**geração**) + ia

História da evolução de uma espécie ou de qualquer grupo hierarquicamente reconhecido.

Sequência de eventos envolvidos no desenvolvimento evolucionário de uma espécie ou grupo taxinómico de organismos.

Da epidemiologia à genética do comportamento - Distúrbios emocionais, distúrbios do comportamento e distúrbios mistos - Distúrbios pervasivos do desenvolvimento



Ontogenia

Grego:

ón; óntos (**ser**, ente) + génesis (**geração**) + ia

Série de transformações de um ser, desde a sua geração até ao seu completo desenvolvimento.

Sequência inteira de eventos envolvidos na origem e desenvolvimento de um organismo individual.

Embriologia

Grego:

émbrion (**embrião**) + lógos (**tratado**)+ia

Ciência que **estuda** a formação e desenvolvimento do embrião

Sequência inteira de eventos envolvidos na origem e desenvolvimento de um organismo individual.

Embriogenia

Grego:

émbrion (**embrião**) + génesis (**geração**)+ia

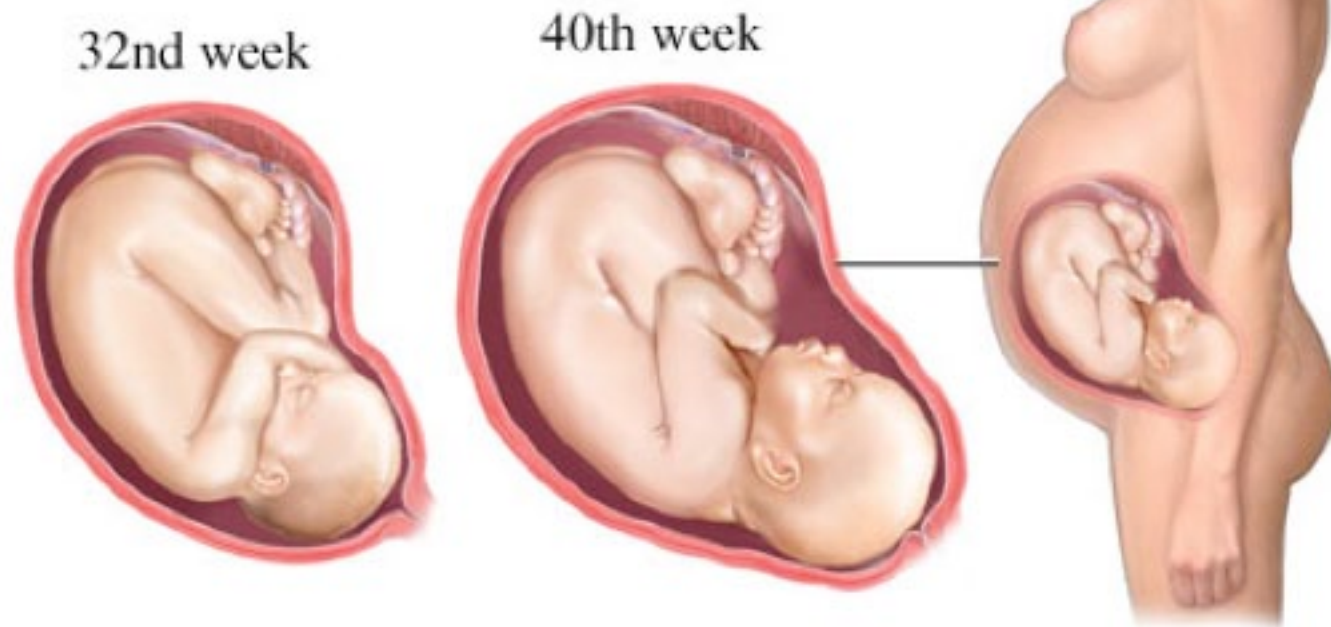
Embriogenia é o processo pelo qual o **embryo** é formado e se desenvolve até ao **fetus**.

Sequência inteira de eventos envolvidos na origem e desenvolvimento de um organismo individual.

Feto é um mamífero em desenvolvimento (ou outro vivíparo vertebrado) depois do estado embrionário e antes do nascimento.

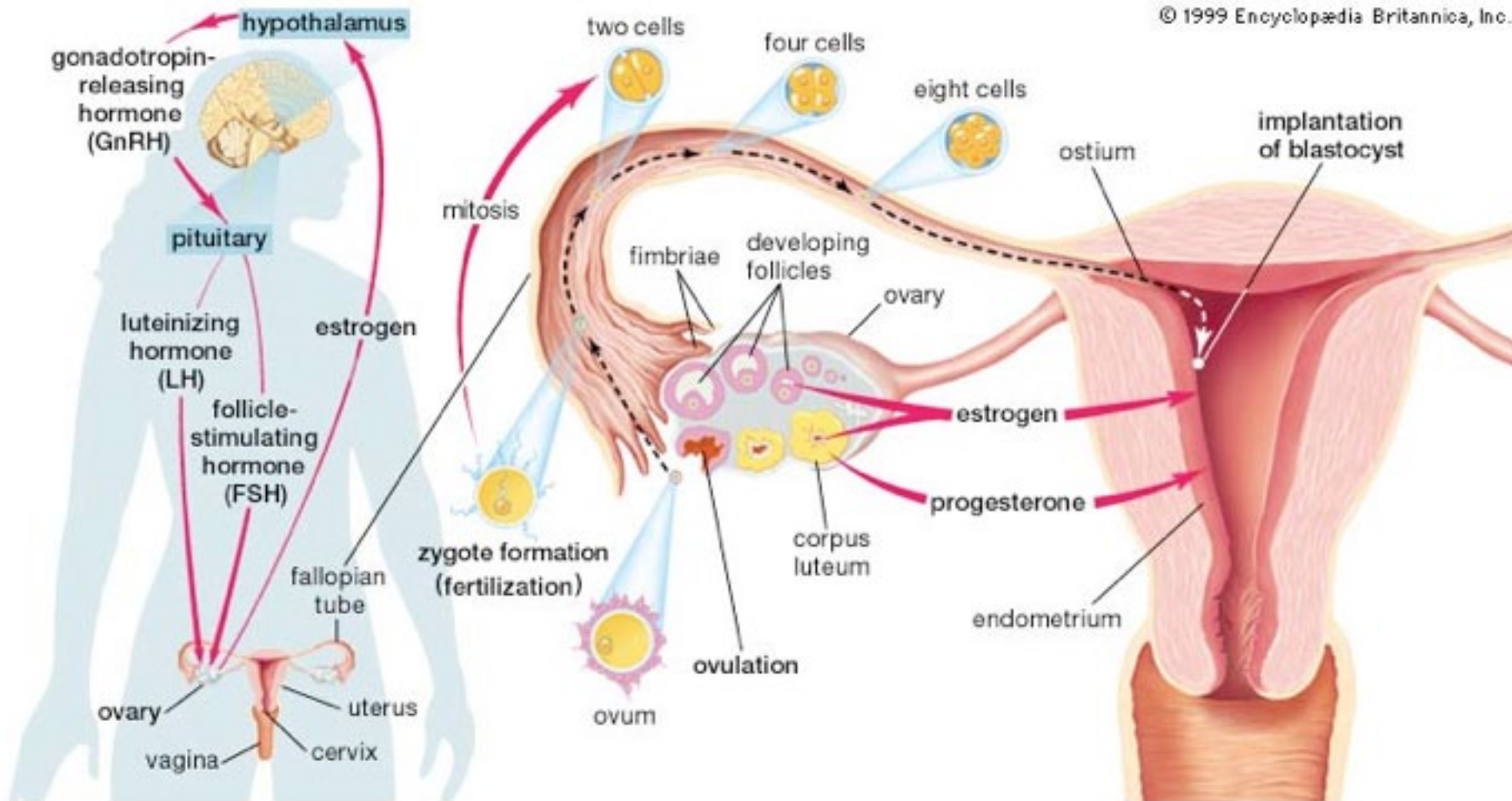


Gravidez

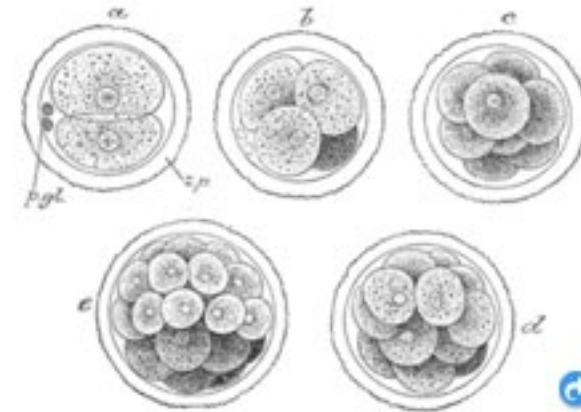
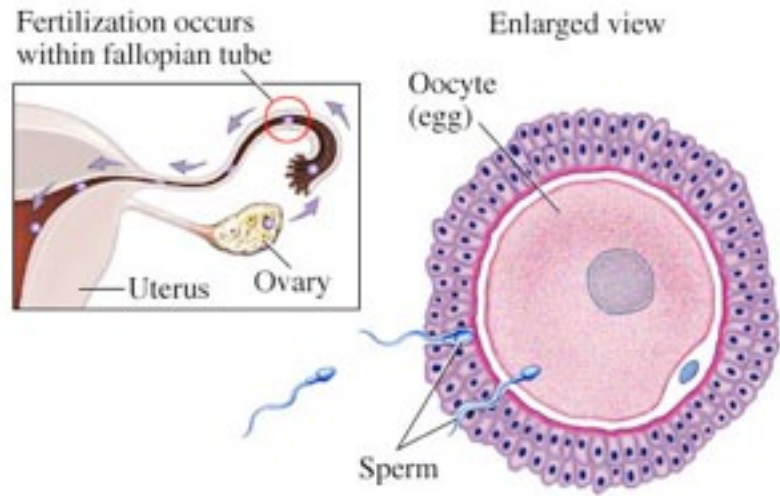


Influências:
Genes + Ambiente

Genes + Ambiente



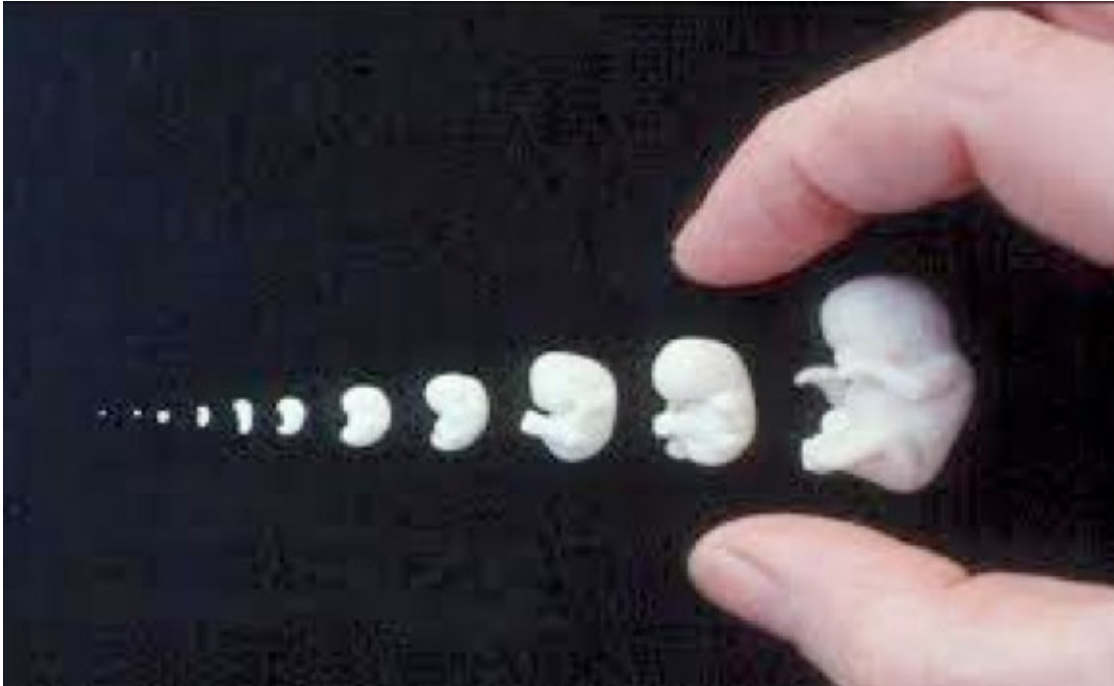
Gravidez = Replicação filogenética



Influências:
Genes + Ambiente

Fertilização abelhamente assistida!





Aquelas células podem vir a ser:

Um embrião humano;

Uma criança;

Um adulto (feliz/infeliz, saudável/doente, produtivo/parasita,...

Comportamento do organismo

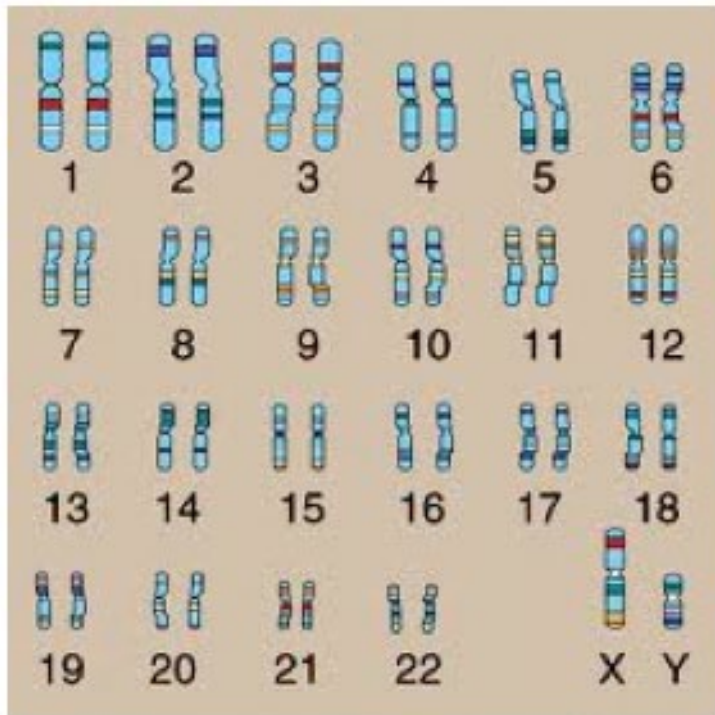
Genes  **Ambiente**

Interacção

Rutter, 2006

Genes

Ambiente







www.iStock.com 15822609



Attachment

Rhesus Monkeys

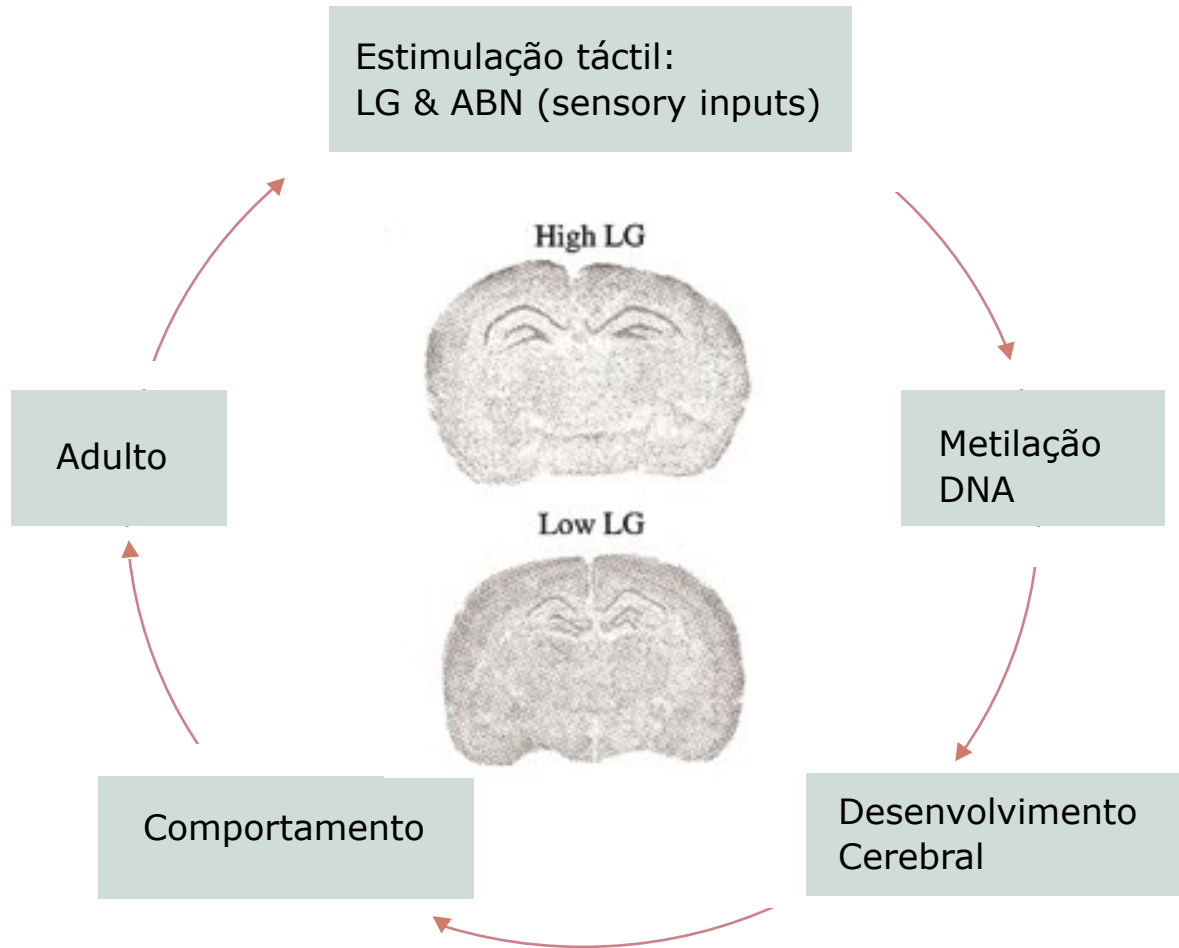


≠

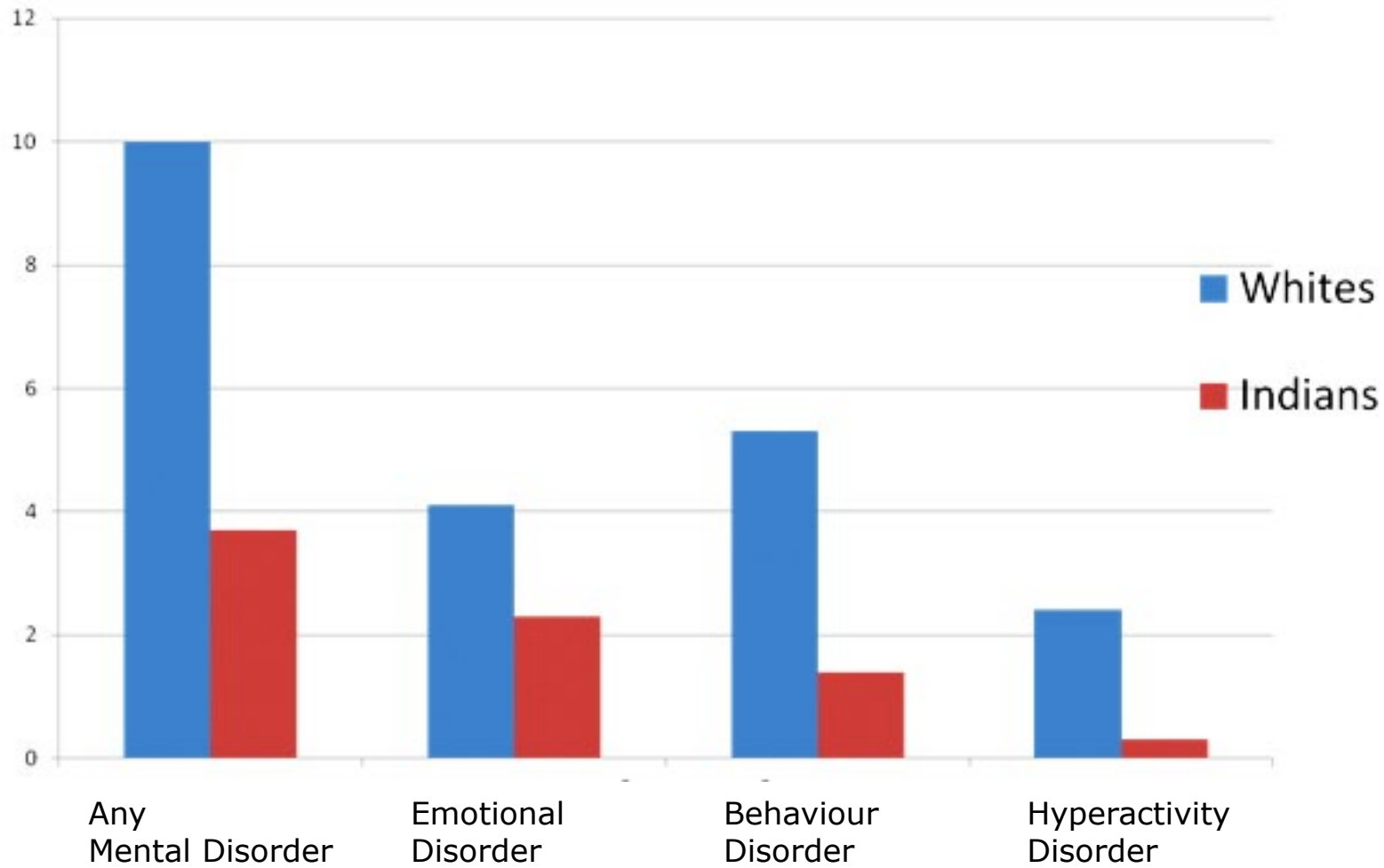


Risk jumping	+	++++
Agressiveness	+	++++
Grooming	+	++++
Exploration inhibition	+	++++
Alcohol consumption	++	++++
Cortisol levels	++	+++

Ambiente, Comportamento e DNA



Mental Health - Whites/Indians (UK)



Organismo humano

Animal social

- ▶ Competição
- ▶ Cooperação

Organismo humano

Animal social

Competição → **(Mastery smile)**

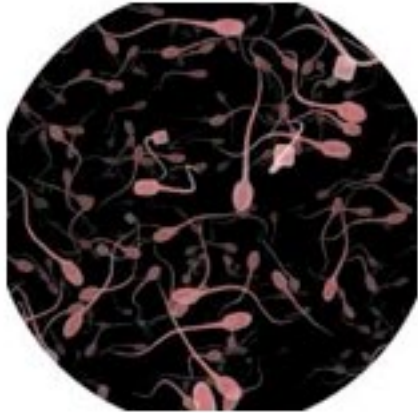








Competição por fêmeas



Competição por espaço, hierarquia



W.C.



hierarquia



Organismo humano

Animal social

Cooperação → **(Mastery smile)**





Improve My



MARRIAGE

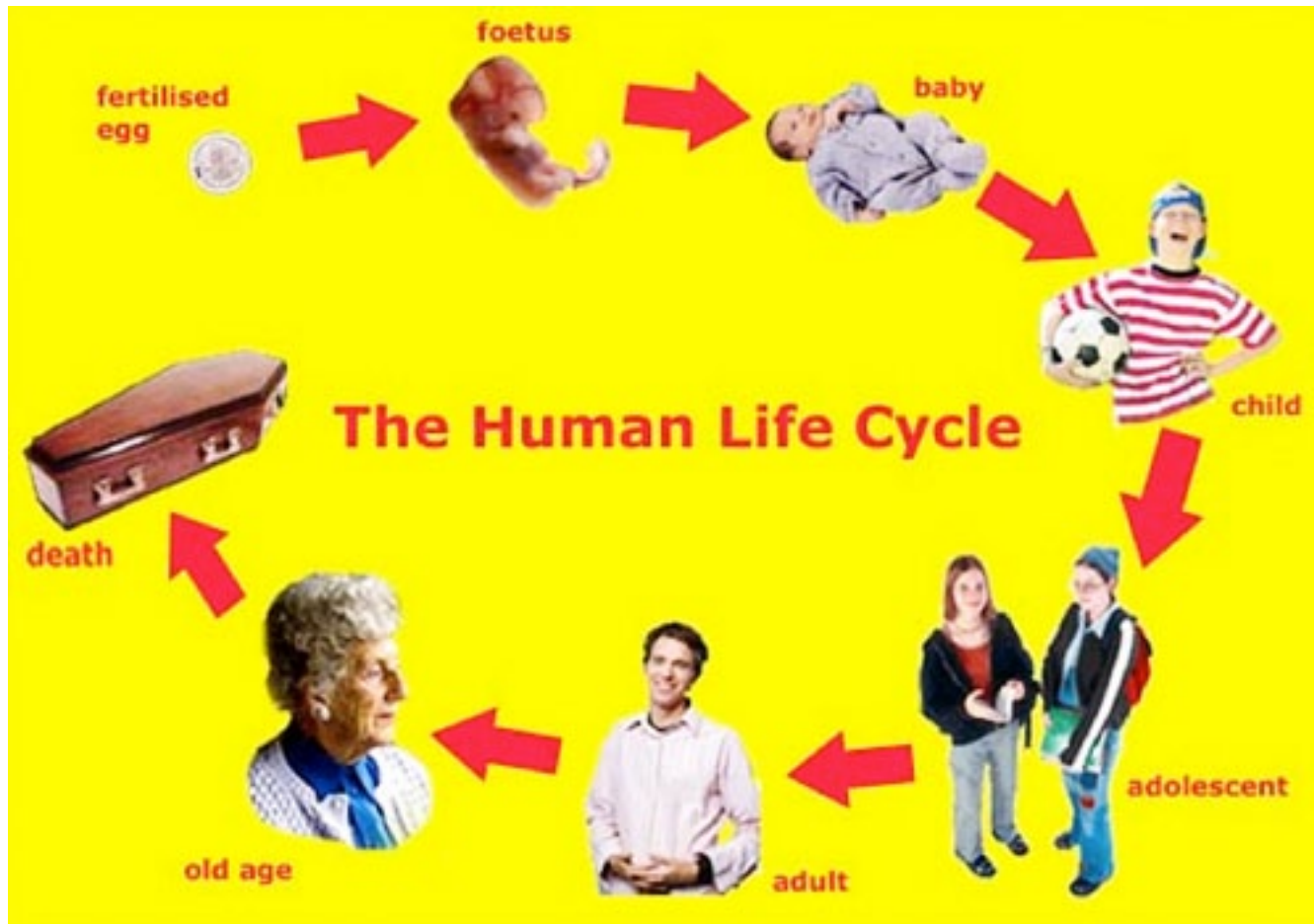


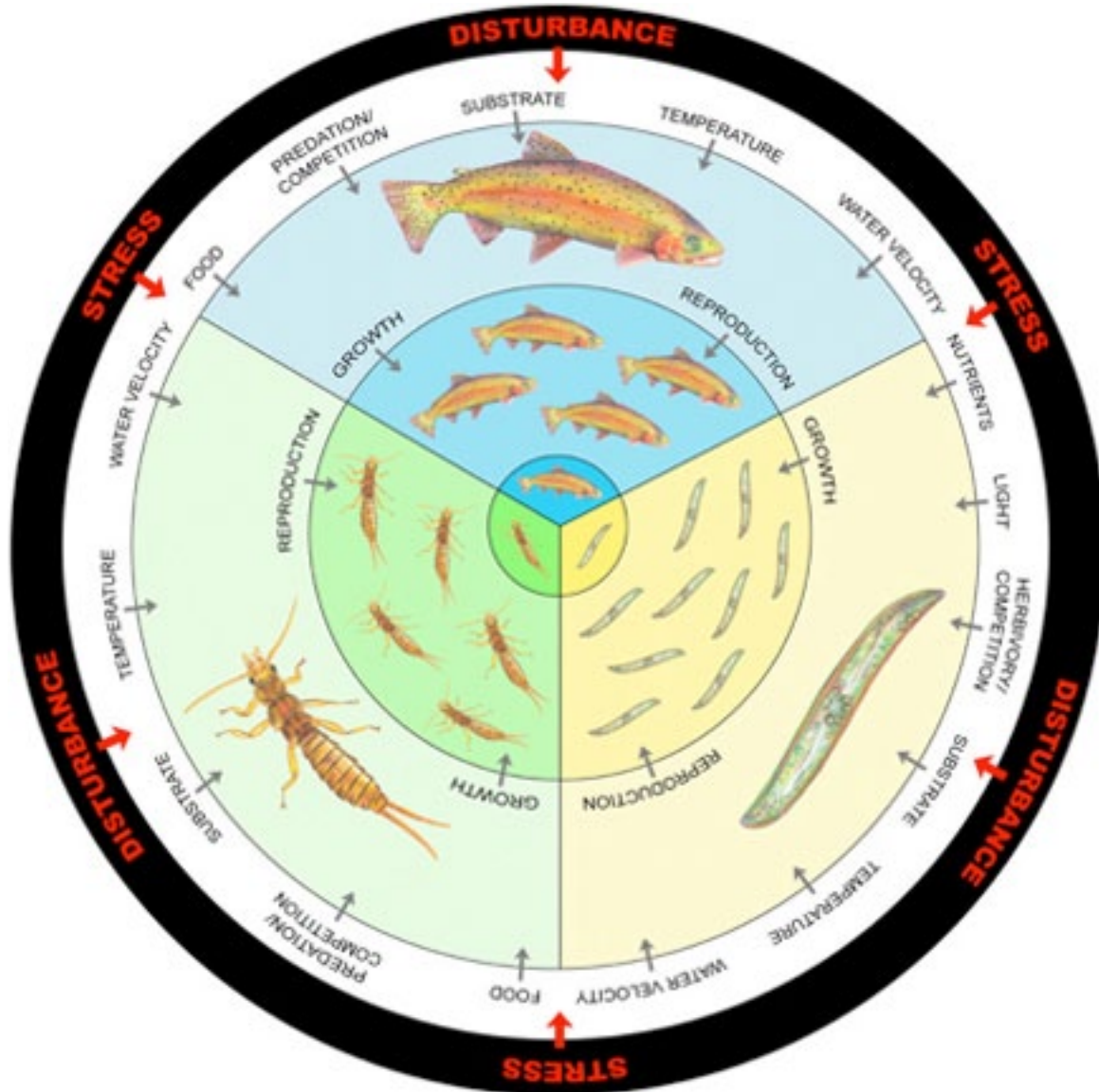




Da epidemiologia à genética do comportamento - Distúrbios emocionais, distúrbios do comportamento e distúrbios mistos - Distúrbios pervasivos do desenvolvimento







Ecologia

Grego:

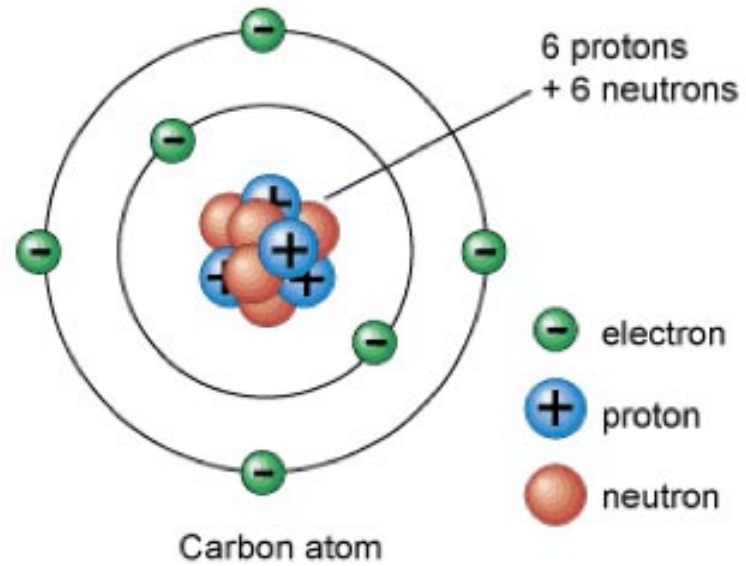
oikos(**casa, ambiente**)+lógos(**estudo**)+ia

Parte da biologia que estuda as relações dos seres vivos com o ambiente.

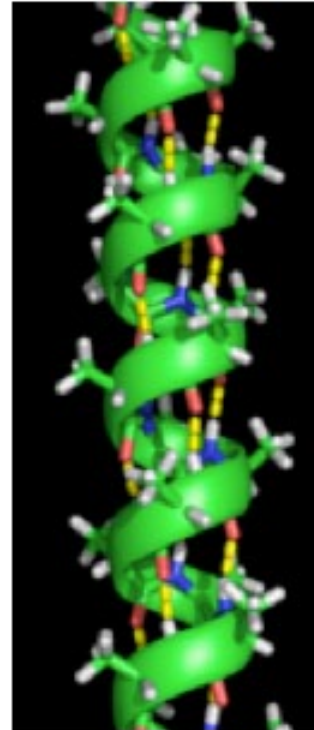
Relações recíprocas entre seres vivos e outros seres vivos e não vivos do ambiente, criando ecossistemas.

Estrutura e função

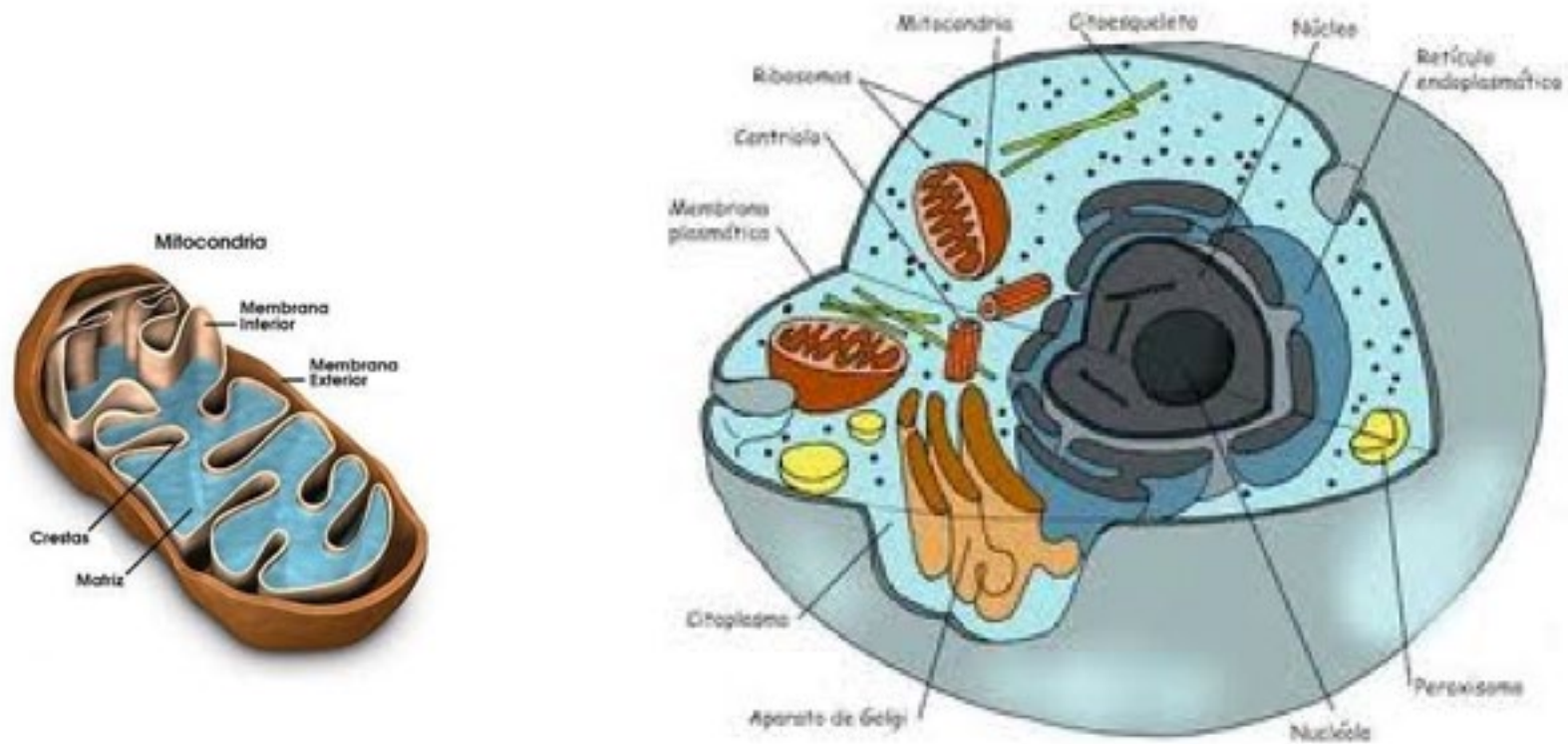
Átomo

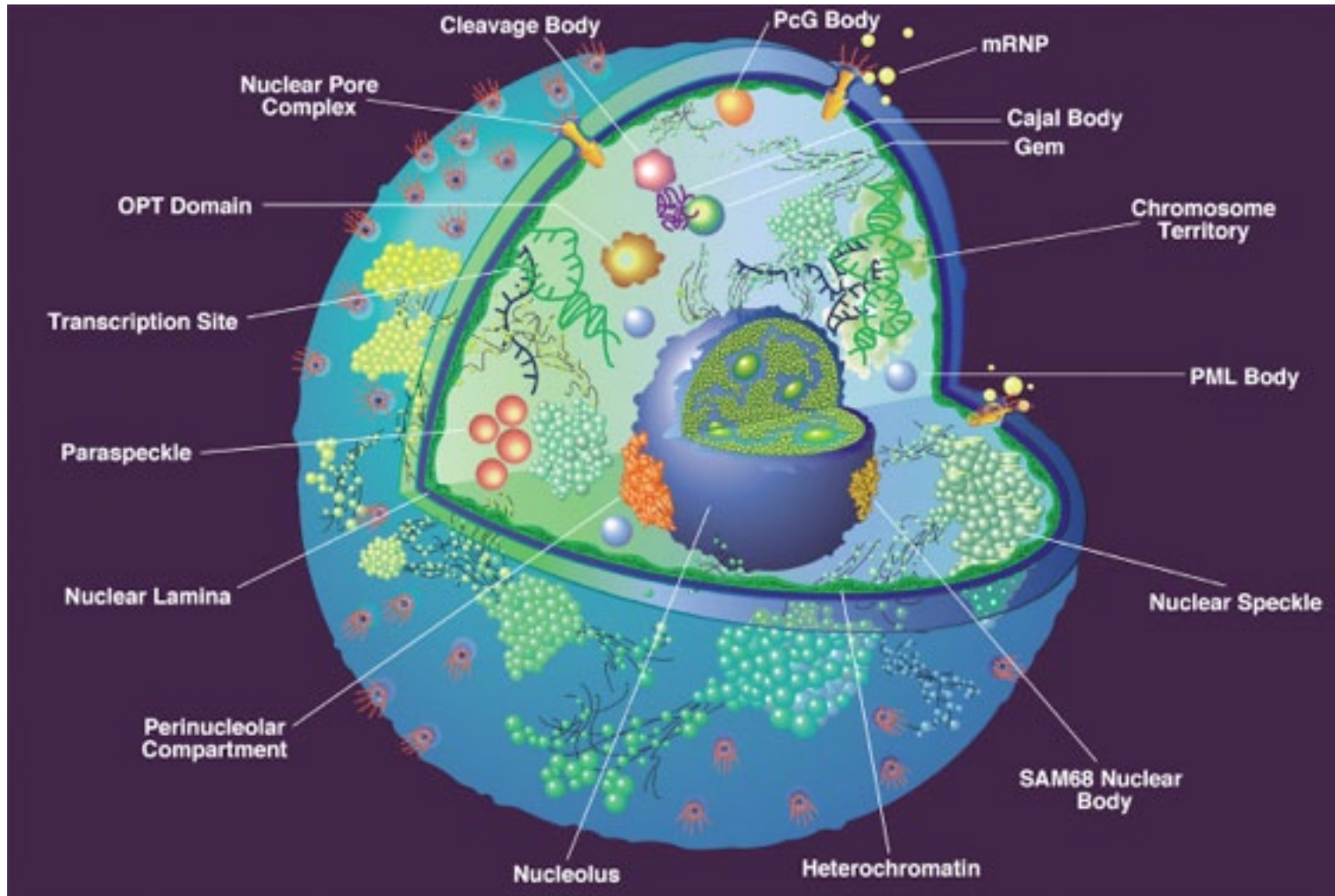


Proteína



Estrutura e função

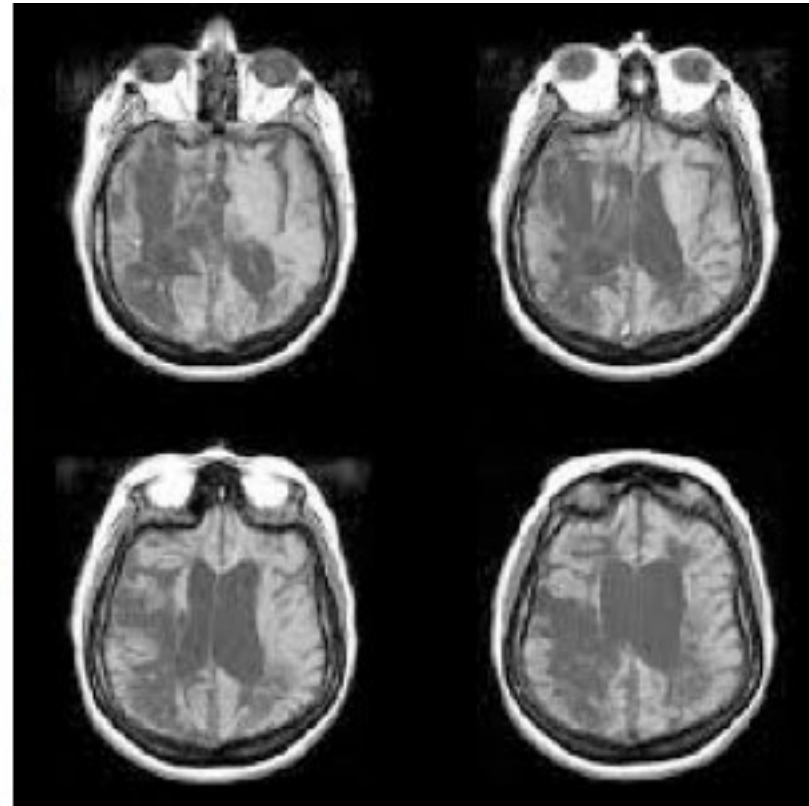












Estrutura = Coesão + Adesão

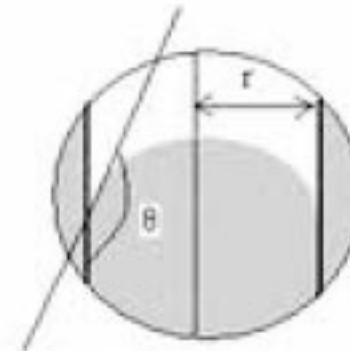
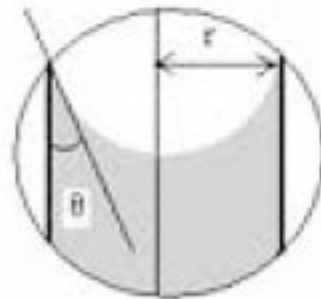
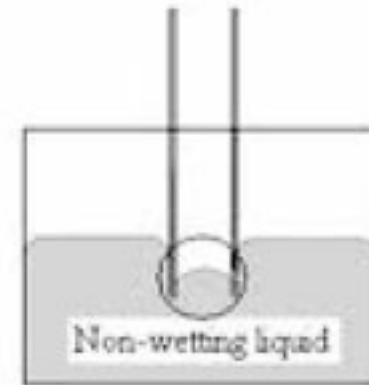
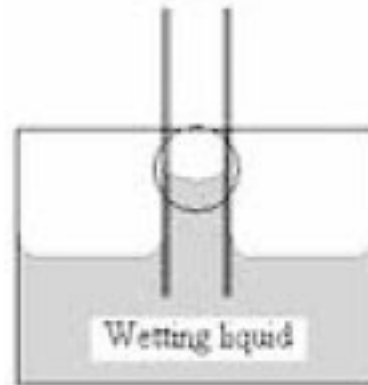
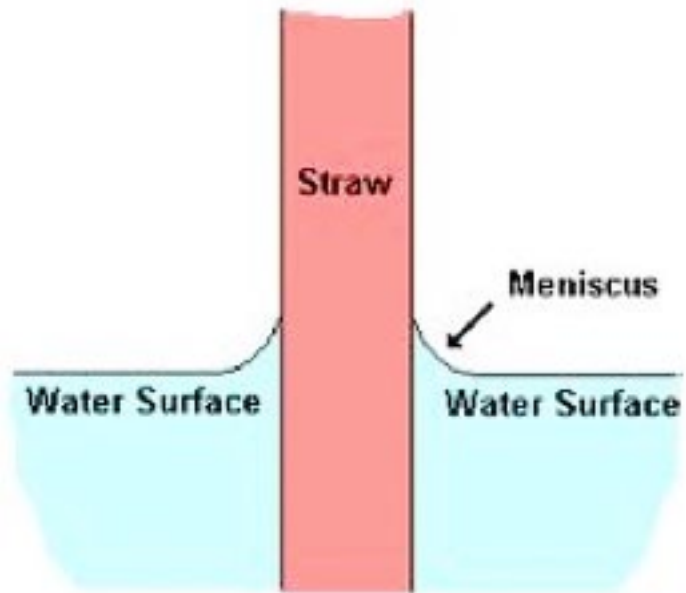
▶ **Coesão:**

- ▶ Força com que se atraem mutuamente as moléculas de uma substância.

▶ **Adesão:**

- ▶ A força de atração que leva duas substâncias diferentes a unirem-se.

Coesão e adesão



(Coesão + adesão) + Emoções









Emoção

- ▶ Um estado psicológico que surge espontaneamente, em vez de através do esforço consciente e por vezes acompanhado de mudanças fisiológicas; um sentimento.
- ▶ Sentimentos conscientemente percebidos em conjunto com as mudanças fisiológicas acompanhantes

Emoção = Reflexo Biológico

“manutenção da estrutura”

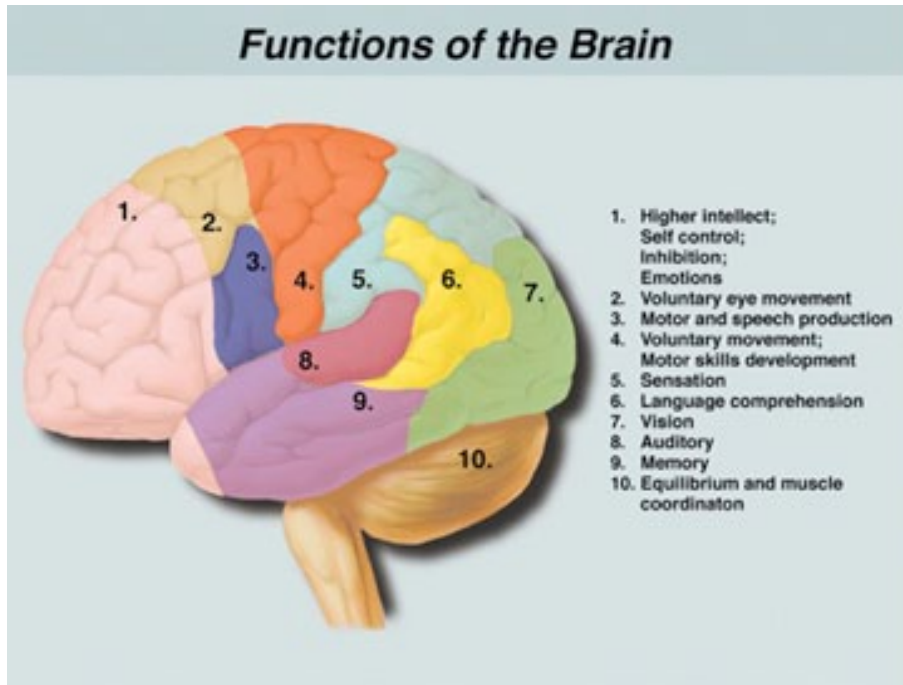
- ▶ **Processamento** adaptativo, automático e reflexo, das variáveis/estímulos internos (organismo) ou externos (ambientais), em termos de **tropismo positivo** (aproximativos) ou **negativo** (aversivos), com a inerente ativação do Sistema Nervoso Autónomo e Endócrino.

Emoção - função

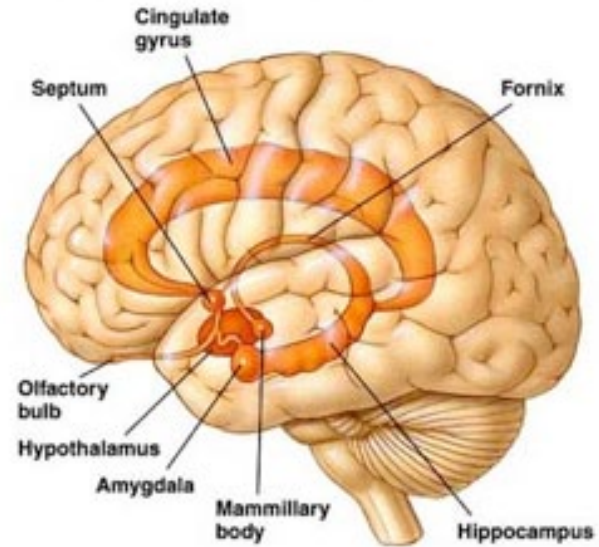
- ▶ **Emoções** são fenómenos (psicológicos e fisiológicos) de resposta e adaptação a mudanças do meio ambiente.
- ▶ **Psicológicos**: alteram a atenção, mudam comportamentos e ativam redes na/de memória.
- ▶ **Fisiológicos**: organizam as respostas de sistemas biológicos muito diferentes (e.g., tónus muscular facial, tom da voz) e a actividade do SNA para resposta eficaz ótima.







► Location of Major Limbic System Structures



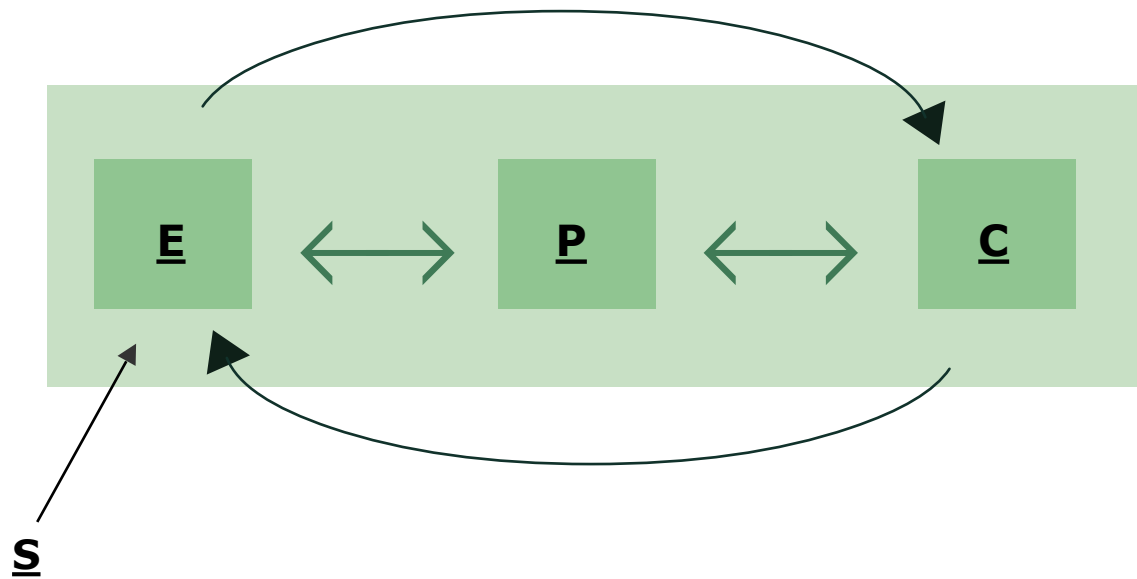
Pedopsiquiatria - perspectiva

“Corpo todo coordenado por Cérebro”

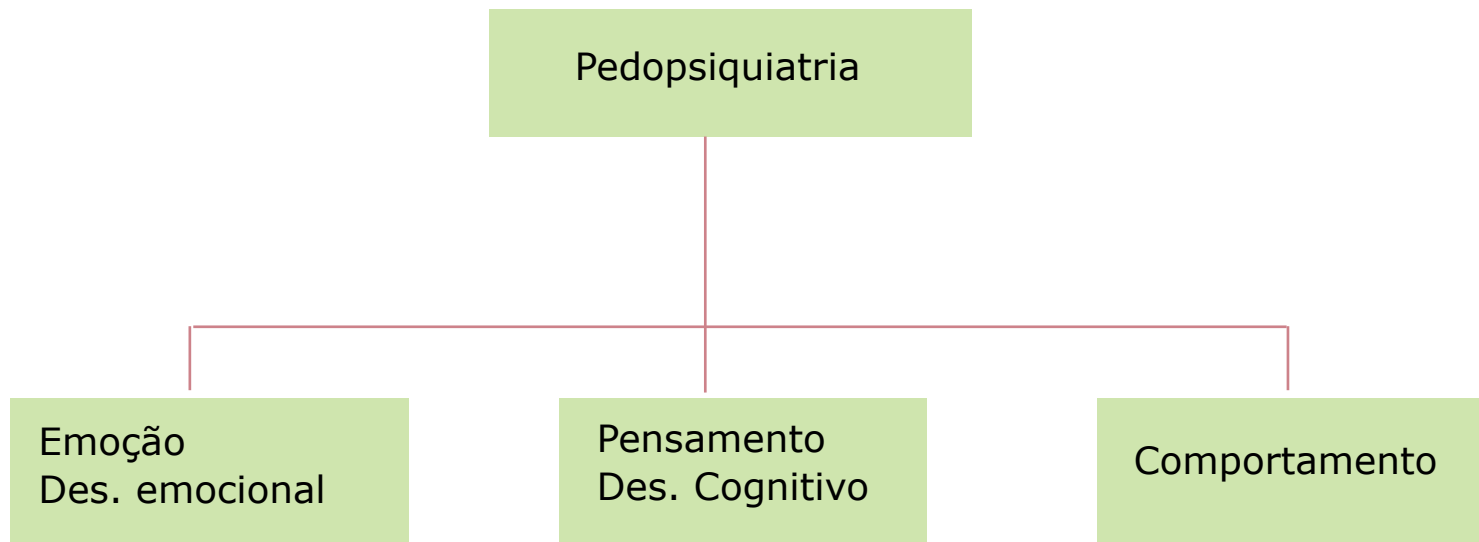
Sentir – Processar – Comportar-se

(Input – Processamento – Output)

Psiquiatra de Crianças, Adolescentes e da Família



Pedopsiquiatria - Conceito



“Meios / Barrigas”

- ▶ Mãe
- ▶ Família
- ▶ Escola
- ▶ Sociedade

“Meios / Barrigas”

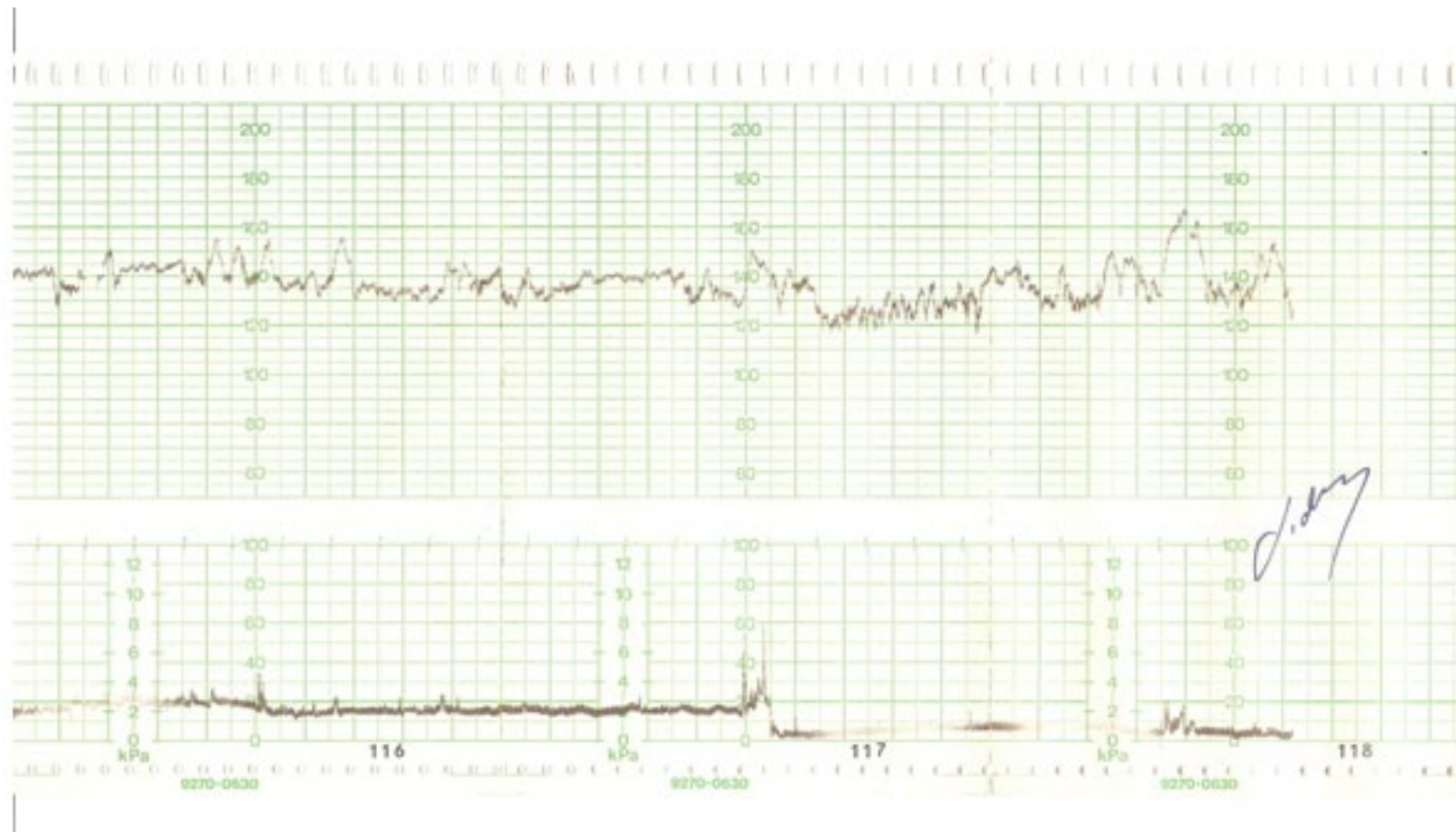
- ▶ Mãe
- ▶ Família
- ▶ Escola
- ▶ Sociedade

Cardiotocógrafo



MBB, 01-05-2001 (MHYL)

Registo cardiocotográfico



“Meios / Barrigas”

- ▶ Mãe
- ▶ Família
- ▶ Escola
- ▶ Sociedade













Conflito e discórdia parental



Ansiedade de separação

9 Meses!

Familiar versus **Estranho**

(andar - 12 meses!)

Cooperação - companheiro

3 Anos!

Seguidor versus **Companheiro**

“Meios / Barrigas”

- ▶ Mãe
- ▶ Família
- ▶ Escola
- ▶ Sociedade

Sucesso escolar (+)



Vitimização (-)



“Meios / Barrigas”

- ▶ Mãe
- ▶ Família
- ▶ Escola
- ▶ Sociedade

Feminização da Sociedade



Peripheral activation

A typical activation starts with an external or internal stimuli.

To evoke a response, a process takes place that matches the prototype stimuli to the receptor system (e.g., vocal, motor, autonomic).

Peripheral activation might evoke a feedback that enhances the external or internal stimuli.

Emotion measured by peripheral variables (autonomic system):

1. Heart Rate (HR),
2. Electrodermal (EDR, GSR),
3. Electromyography (EMG),
4. Temperature,
5. Electroencephalography (EEG).
6. fMRi

Evolução da Pedopsiquiatria

antes – “**1950**” - depois

< 1950 (clínico e teórico)

- ▶ Teorias dominantes: variedades de psicanálise
- ▶ “Causas biológicas”: epilepsia; “minimal brain disfunction”
- ▶ Psicoestimulantes e neurolépticos
- ▶ Terapias comportamentais
- ▶ Pedopsiquiatria Académica ...
- ▶ Spitz; Bowlby, etc. Ah! Ah! (inimigo!)

>1950 (empirismo e evidência)

- ▶ Epidemiologia (Isle of Wight studies)
- ▶ Estudos longitudinais
- ▶ Diagnóstico
- ▶ Classificação (eixos)
- ▶ Influências psicossociais (EE; divórcio)
- ▶ Harlow, Hinde, &... com primatas
- ▶ Patterson, "Coercive family processes"
- ▶ Família, Escola, Grupo de Pares, Comunidade
- ▶ Interação de vários sistemas sociais
- ▶ Influências pré e pós natais
- ▶ Abuso e negligência
- ▶ Plomin: environment less (genetic mediation)

Patologia

- ▶ Congénita / adquirida
- ▶ “Internalizing / Externalizing”
- ▶ Distúrbios Pervasivos do Desenvolvimento

Patologia (competição + cooperação)

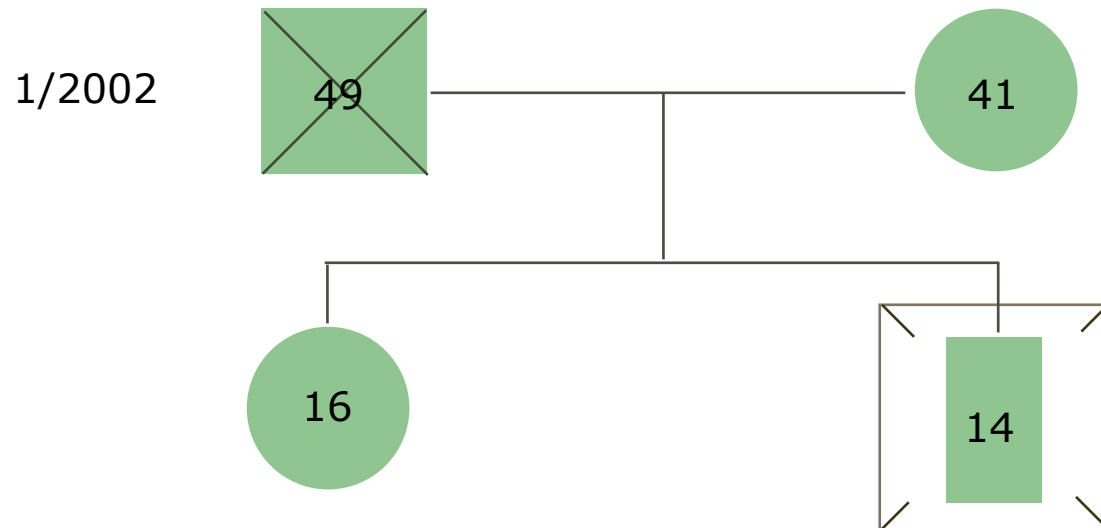
- ▶ Alimentação
- ▶ Eliminação
- ▶ Fala
- ▶ Linguagem
- ▶ Comunicação
- ▶ Aprendizagem
- ▶ Socialização / autonomia
- ▶ Trabalho
- ▶ Acasalamento
- ▶ Procriação

Organização - eixos

- ▶ Eixo I - Quadro Psiquiátrico
- ▶ Eixo II – Atraso específico de desenvolvimento
- ▶ Eixo III – QI
- ▶ Eixo IV – Condição médica
- ▶ Eixo V – Condição psicossocial anormal
- ▶ EixoVI – Nível de funcionamento

boy 14 Y (10.8.2005)

- ▶ Pr. - mother:
"I can't cope; I feel scared staying alone with him".
- ▶ 3 appointments later:
"I did push him against a wardrobe; now he is totally different for me and to his sister".
- ▶ 25.1.2006, mum:
"last Sunday he prepared the breakfast and brought it to me, in my room; I was in bed"!

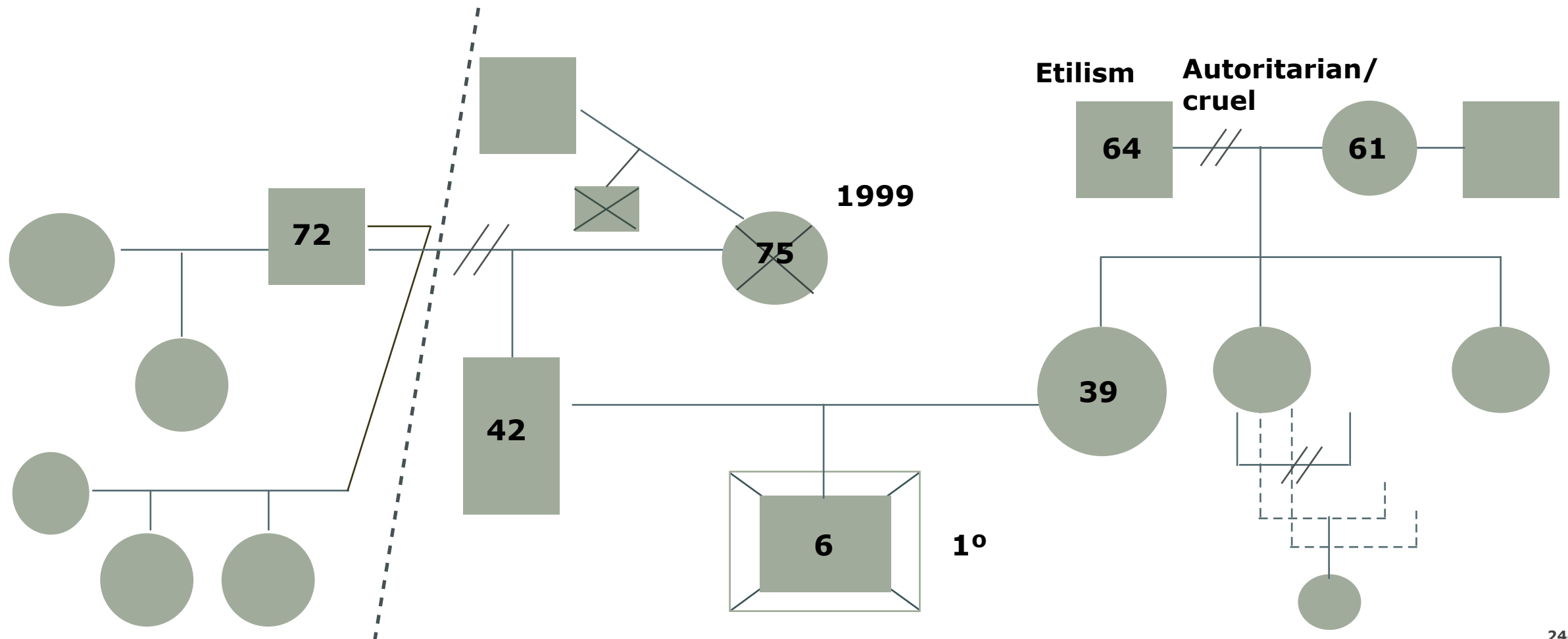


Boy, 6 Y

C: mum: **"he beats me; if I will slap him, he will slap be back, stronger"**.

H.W: **1x day: "no"; "wait";**

N.A: mum: **"much more calm; much easier"**.



Papel do Pedopsiquiatra

Animal social

Promover
Cooperação e Competição
Saudável



Doença Mental

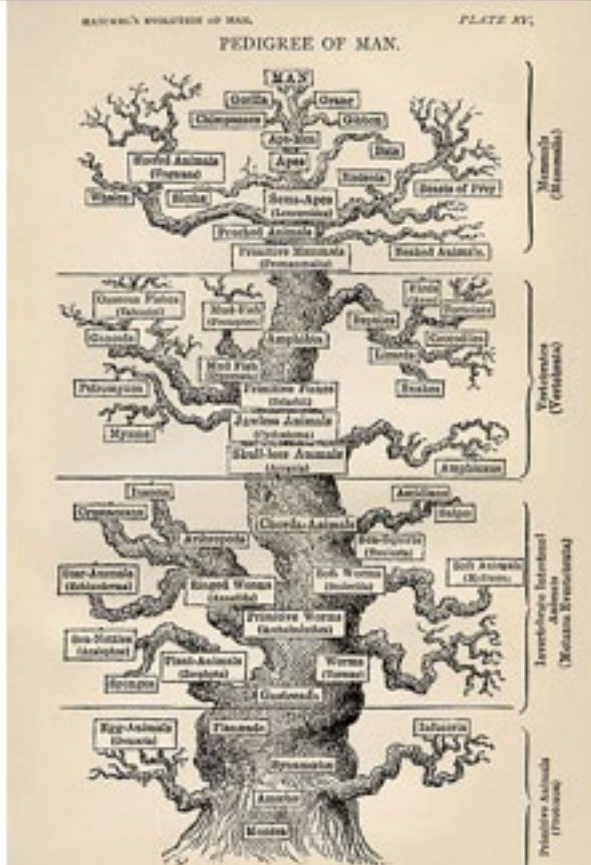


Nível científico

- Estatística -

“Scientific psychiatry has always taken the problems of measurement much more seriously than appears to be the case in other clinical specialities.”

Da epidemiologia à genética do comportamento - Distúrbios emocionais, distúrbios do comportamento e distúrbios mistos - Distúrbios pervasivos do desenvolvimento



Alvo

Mastery smile



Crianças + adolescentes + famílias + outros

- 
- Adolescência:**
- **Desenvolvimento normal e patológico**
 - **Ser adolescente no século XXI**

José Garrido

Adolescência - Perspectivas de desenvolvimento normal e patológico

A Adolescência corresponde ao período do desenvolvimento humano, situado entre a puberdade e o estado de adulto.

Uma vez que nas sociedades ocidentais, não há marcos ou rituais de passagem à adultícia que marquem o final da adolescência, o estado adulto é definido em termos gerais, pelo final do crescimento físico pubertário e pela conquista de independência perante os pais, ou ainda pela maioridade em termos legais (18 A.), tendo o indivíduo já obtido um grau razoável de congruência psicológica e de consolidação da identidade.

A conceptualização da adolescência deve ser multidimensional incluindo as vertentes do modelo bio-psico-social.

- A dimensão biológica correspondendo aos aspectos relativos ao crescimento físico e à diferenciação sexual secundária, iniciadas com a puberdade.
- **A dimensão psicológica corresponde a diversos aspectos:**
 - ▶ O conjunto de transformações psicológicas necessárias para a adaptação às modificações biológicas ocorridas na mudança da puberdade para o estado de adulto,
 - ▶ As novas competências intelectuais proporcionadas pelo desenvolvimento cognitivo com a entrada no chamado período das operações formais, que permite a existência de um pensamento mais abstracto, com acesso ao pensamento hipotético e dedutivo.
 - ▶ O processo de separação e autonomia dos pais, tanto num nível comportamental como afectivo, adquirindo o indivíduo a capacidade de investir afectivamente de forma gratificante fora do seu meio familiar.
 - ▶ Finalmente à construção e consolidação de um sentido de identidade pessoal com a aquisição e consolidação de papéis ao nível sexual, social e profissional,
- Em último lugar, uma dimensão socio-cultural, que corresponde ao contexto socio-económico, cultural, escolar, e, familiar, em que a adolescência de cada indivíduo decorre.

A Adolescência é assim, um longo período de mudança, durante o qual, sob o efeito do crescimento físico e da maturação sexual, nos seus aspectos biológicos, psicológicos, sociais e familiares, o indivíduo reformula a imagem de si próprio e dos outros, e do sistema de relação com o meio, até à organização definitiva da sua personalidade.

Como a adolescência não é apenas uma vivência individual, mas sim um fenómeno de dimensão familiar, social e cultural, existem muitas variações individuais em função do indivíduo e do contexto.

A maioria dos adolescentes percorre esta fase da vida sem grandes problemas, mas uma minoria de 20% dos adolescentes apresenta um desenvolvimento mais tumultuoso ou mesmo patológico, traduzindo-se por um bloqueio ou fracasso nas tarefas do desenvolvimento, e necessitando apoio terapêutico mais especializado.

Nesse sentido é importante definir alguns limites de normalidade, e conhecer alguns sinais de alarme que nos alertem para a necessidade de proporcionar um apoio mais diferenciado em termos de saúde mental.

Algumas características presentes na adolescência normal incluem:

- Preocupações com a imagem corporal, por ex.: ser sexualmente atractivo ou ter dúvidas sobre homossexualidade
- Sensibilidade exagerada às críticas e preocupação excessiva com aquilo que os outros possam pensar e dizer, (reflectindo alguma fragilidade e vulnerabilidade da auto-estima)
- Alguma timidez com dificuldades de relacionamento, ainda que moderadas (a chamada "idade do armário" e das "amizades exclusivas")
- Algumas variações de humor, ou sentimentos de estranheza aparentemente inexplicáveis (com preocupações em ser normal face a tanta instabilidade)
- Problemas de comportamento, esporádicos e transitórios (relacionados com a necessidade de fazer "experiências", testar regras e limites...)

- Comportamentos regressivos (inesperadamente imaturos ou infantis) que aparecem de forma “intermitente”, (que surgem especialmente perante situações novas, ou de stress)
- Algumas dificuldades de concentração / atenção
- Dificuldade em tomar decisões ou fazer escolhas (reflectindo ainda alguma dependência e pouca autoconfiança)
- Momentos pontuais de ansiedade com maior agitação ou inibição psicomotora
- Preocupações exageradas com o futuro por medo de falhar ou não ser competente, face a novos desafios (na escola, trabalho, emprego, cursos, etc.)

Sinais de alarme que devem requerer atenção incluem:

- Mudanças recentes no comportamento, com:
 - ▶ Isolamento e apatia
 - ▶ Baixa do rendimento escolar
 - ▶ Alteração nos padrões de sono e apetite
 - ▶ Faltas às aulas ou a actividades extra-escolares

- Ameaças ou afirmações sobre o desejo de morrer

Sinais de desenvolvimento patológico:

- Agressividade e impulsividade persistentes, com momentos intensos de ansiedade ou depressão
- Relações caóticas com a família e colegas
- Alcoolismo ou consumo regular de drogas
- Promiscuidade sexual

 **Cromossomopatias: avaliação microscópica e molecular**

Fabiana Ramos

Cromossomopatias

- São decorrentes de alterações na estrutura ou no número de todo ou de parte de um cromossoma
- Podem provocar alterações morfológicas ou funcionais
- Exercem grande impacto na taxas de morbidade e mortalidade pré e pós natal
- Apresentam um amplo espectro de alterações
 - ▶ Alts. da blastogénese/embriogénese
 - ▶ Disrupção *major* da morfogénese
 - ▶ Efeitos fenotípicos mínimos

Cromossomopatias

→ Histórico

- ▶ 1882: observação dos cromossomas em epitélio da córnea
- ▶ 1930: Teoria da não disjunção meiótica
- ▶ 1956: identificado o nº correto de cr(46)
- ▶ 1959: Sugestão da base cromossômica para malformações humanas
- ▶ 1961: associação de cromossomopatia e abortamentos
- ▶ 1966: DPN por amniocentese para cromossomopatias

Cromossomopatias

Table 1-6. Sequence of discovery of chromosome aberrations

Year	Chromosome Aberration
1959	Trisomy 21; 45,X; 47,XXY
1960	Trisomy 18; trisomy 13
1961	47,XYY
1963	Del 5p
1965	Del 4p
1969	Fragile X
1971	Trisomy 8
1973	Trisomy 9

Cromossomopatias: avaliação microscópica e molecular

Table 1-2. Impact of Constitutional Chromosomal Abnormality on Human Mortality and Morbidity

Conceptuses or individuals with:	Proportion with cytogenetic abnormality:
"Occult abortion" (early embryonic death in unrecognized pregnancies)	Unknown, perhaps about half
Miscarriage (recognized embryonic and fetal death, ≥ 5 weeks gestation)	About 30% total. Rate varies from 50% at 8-11 weeks to about 5% in stillbirths (≥ 28 weeks)
Infant and childhood deaths	5%-7%
Structural congenital malformations	4%-8%
Congenital heart defects	13%
Multiple (3 or more) birth defects and mental retardation	5.5%
Mental retardation (excluding fragile X)	
IQ < 20	? 3%-10%
IQ 20-49	12%-35%
IQ 50-69	? 3%
Other neurodevelopmental disability	? 1%-3%
Criminality (defined by presence in security setting)	
Males in "ordinary" prisons	0.8%
Psychopaths, retarded criminals (male)	3.0%
Females in prison	0.4%
Male infertility	2% (15% in those with azoospermia)
Defect in sexual differentiation (male)	<25%
True hermaphroditism	25%
Defect in pubertal development (female)	27%
Primary ovarian deficiency	65%
Multiple miscarriage	2%-5%

Source: From Hook (1992). Were the exercise to be repeated now, the fractions might change somewhat due to changing patterns in prenatal diagnosis, improving infant survivals, and sophistication of cytogenetic methodology.

Cromossomopatias

Frequência:

~0,5% nos RN, sendo a maior parte delas associadas a alterações do desenvolvimento físico/mental

Table 1-5. Causes of anomalies among liveborn infants

Cause	Percent Incidence
Genetic	15-25
Chromosome	10-15
Single gene	2-10
Multifactorial	20-25
Environmental	8-12
Maternal diseases	6-8
Uterine/placental	2-3
Drugs/chemicals	0.5-1
Twinning	0.5-1
Unknown	40-60

Table 1-7. Prevalence of chromosomal aberrations among spontaneous abortions

Type of Aberration	Percent
All Chromosome Aberrations	40
Trisomies	20
T-16	8
T-13,15,21,22	2*
T-2,7,8,14,18	1*
T-4,9,10,20	0.5*
T-3,5,6,12,7	0.1*
T-1,11,19	<0.1*
Sex chromosome	<0.5
Monosomy X	8
Autosomal monosomy	<0.1
Polyploidies	9
Triploidy	7
Tetraploidy	2
Other Rearrangements	3
Mosaicism	2
Unbalanced rearrangement	1
Balanced rearrangement	<0.5

*Approximate rate for each of the trisomies named.

→ **Frequência:**
~40%-50% dos abortos espontâneos

Cromossomopatias

- A taxa de detecção aumentou após introdução de técnicas refinadas de citogenética e biologia molecular
 - ▶ 1980: citogenética de alta resolução
 - ▶ 1990: FISH
 - ▶ 2000: Arrays
 - ▶ 2004: Sequenciação de última geração

Cromossomopatias

→ **Numéricas:** Aumento ou diminuição do número normal de cromossomas.

Ex: Trissomia 21

 Triploidias

 Monossomia X

→ **Estruturais:** São decorrentes de quebras entre um ou mais cromossomas, podendo haver rearranjo entre eles

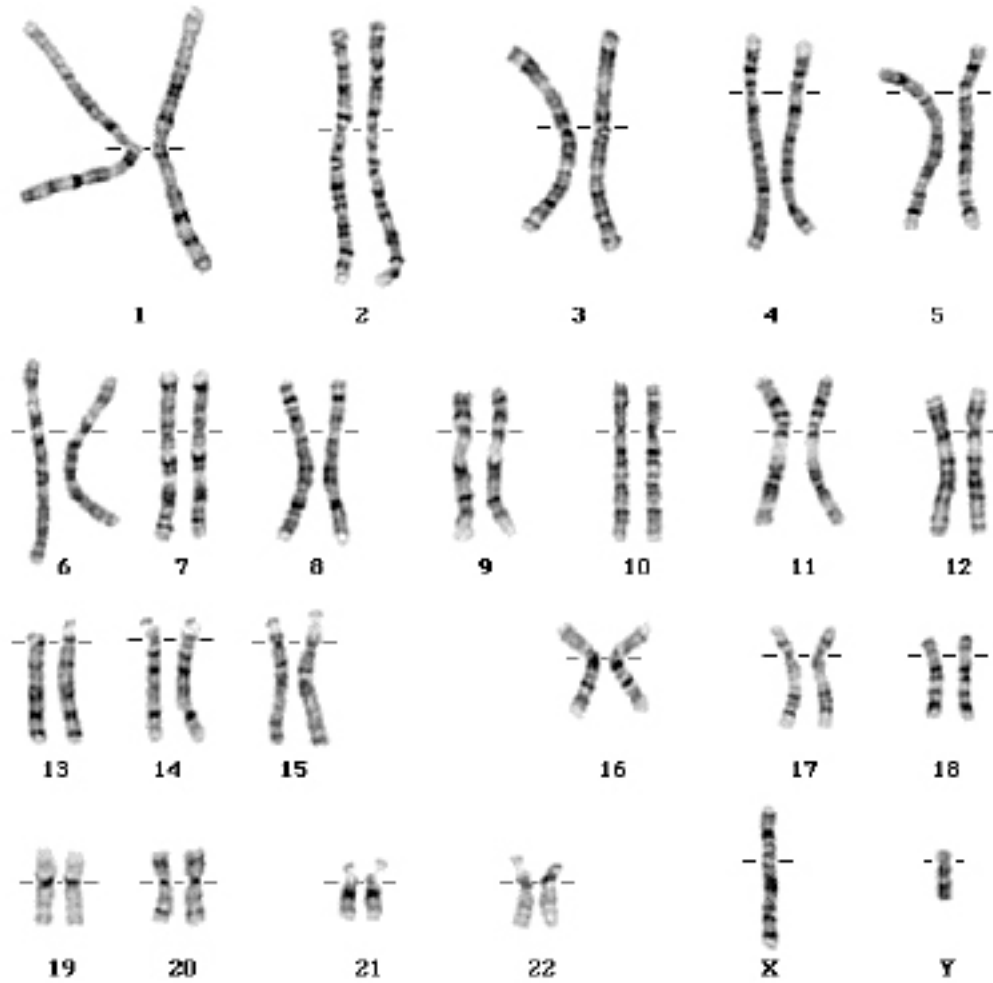
Ex: Síndrome de Cri du Chat (del 5p)

 Síndrome de duplicação 15q

Cromossomopatias

- A perda de material cromossômico é mais deletéria no crescimento do embrião, que o excesso.
- Maioria das trissomias e praticamente todas as monossomias autossômicas alteram gravemente o embrião levando ao abortamento espontâneo
- Poucas trissomias não são letais *in utero* e muitas aneuploidias parciais são associadas com sobrevivência pós natal
 - ▶ 45,X
 - ▶ 47, +21
- Alterações dos cromossomas sexuais são muito menos deletérias para o embrião (inativação do X, material inativo do Y) exceto a nulissomia do X

Cariótipo normal



Numéricas

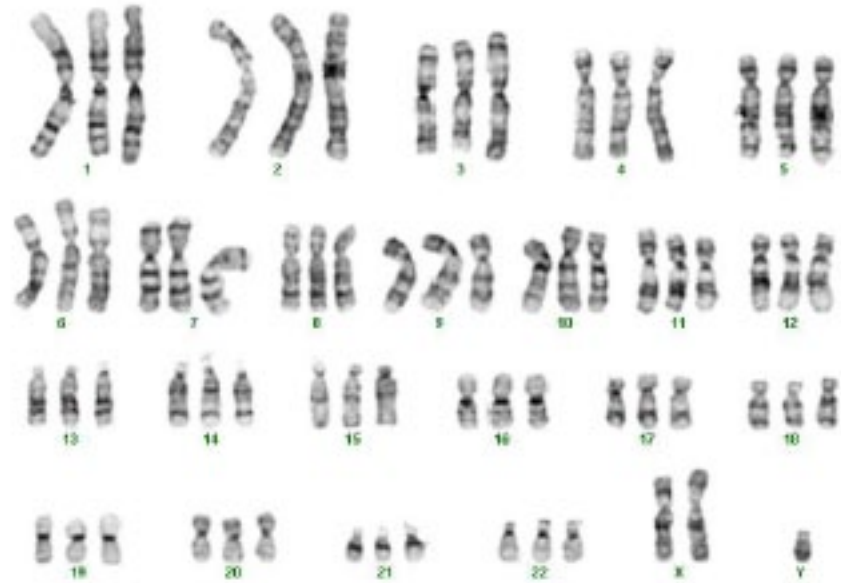
- São responsáveis por 50% dos abortamentos do 1º trimestre
(trissomias dos autossómas -50 a 60%, monossomia X -20%, triploidias -16%)
- Frequência diminui com a evolução normal da gravidez
- **No geral são afetadas pela idade materna**

Numéricas

→ Euploidias:

- ▶ Alteração do conteúdo genómico total do indivíduo ($3n$, $4n$,...)
- ▶ São raras
- ▶ Geralmente levam a abortamento do 1º trimestre ou nados mortos
- ▶ Acarretam, mesmo em mosaico, malformações graves
- ▶ Sem efeito da idade materna

Numéricas: Triploidia



69,
XXY

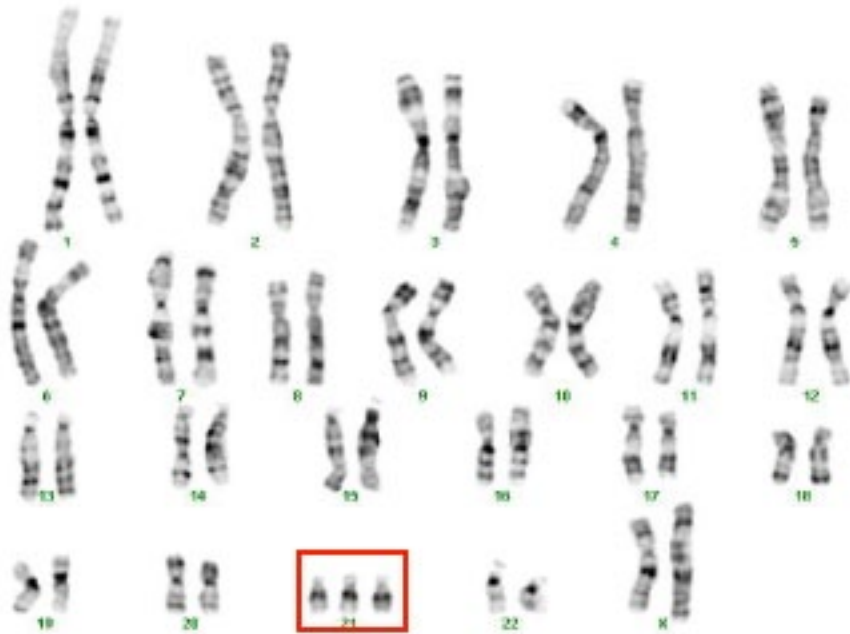


Numéricas

→ **Aneuploidias:**

- ▶ Aumento ou diminuição de um ou mais cromossomas, mas não de todos os pares
- ▶ Tem frequência de 30% nos gâmetas masculinos e femininos
- ▶ As alterações que envolvem os cr dos pares 1 ao 12 (grupos A, B, C) geralmente são graves e incompatível com a vida
- ▶ São originadas principalmente pela não disjunção meiótica

Numéricas



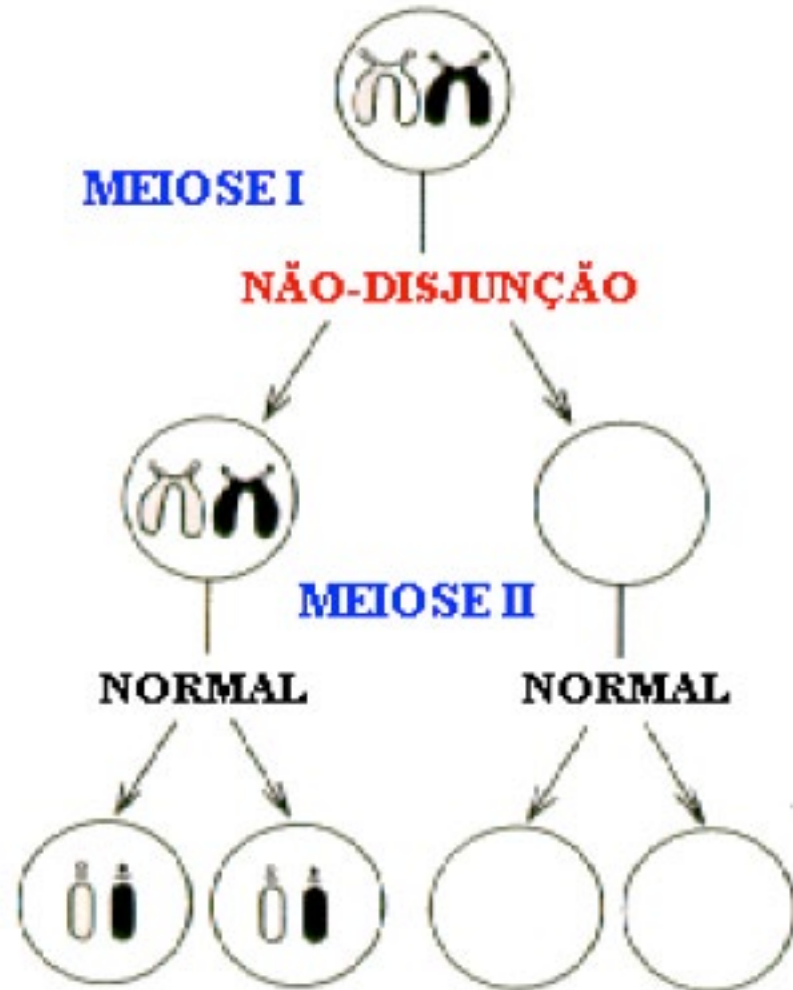
47, XX,+21

Não disjunção meiótica

- É definida como uma falha na segregação simétrica de cromossomas homólogos, acarretando a migração para o mesmo pólo dos 2 cromossomas do par.
- Pode ocorrer na meiose I ou na meiose II



Não disjunção meiótica I



→ Falha na segregação cromossômica na meiose I

→ Origina uma cel dissômica e

Thompson & Thompson
Genetis in Medicine. 1991

Não disjunção meiótica I I

- Falha na segregação das cromátides na meiose II
- Origina cels dissômicas, nulissômicas e normais



Thompson & Thompson
Genetis in Medicine. 1991

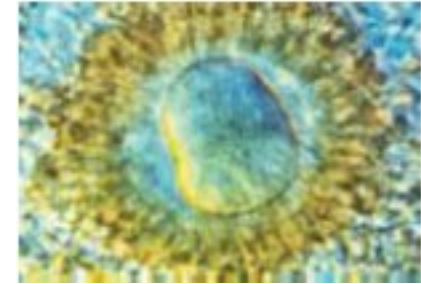
Não disjunção meiótica

- Mecanismos causais permanecem desconhecidos
- Maior frequência na ovogénese, em especial para as aneuploidias dos autossomas
- A espermatogénese tem maior contributo nas aneuploidias dos gonossomas



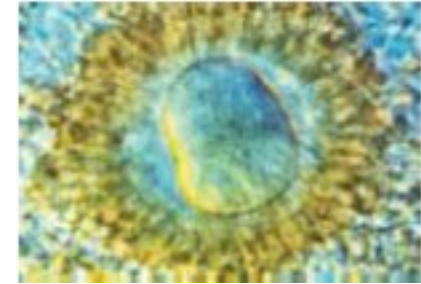
Idade Materna

- Aumento da frequência de não disjunção meiótica
 - ▶ Deterioração no aparato intrínseco de controle meiótico (?)
 - ▶ Envelhecimento gonadal dos oócitos (?)
 - ▶ Fatores extra-gonadais (?)

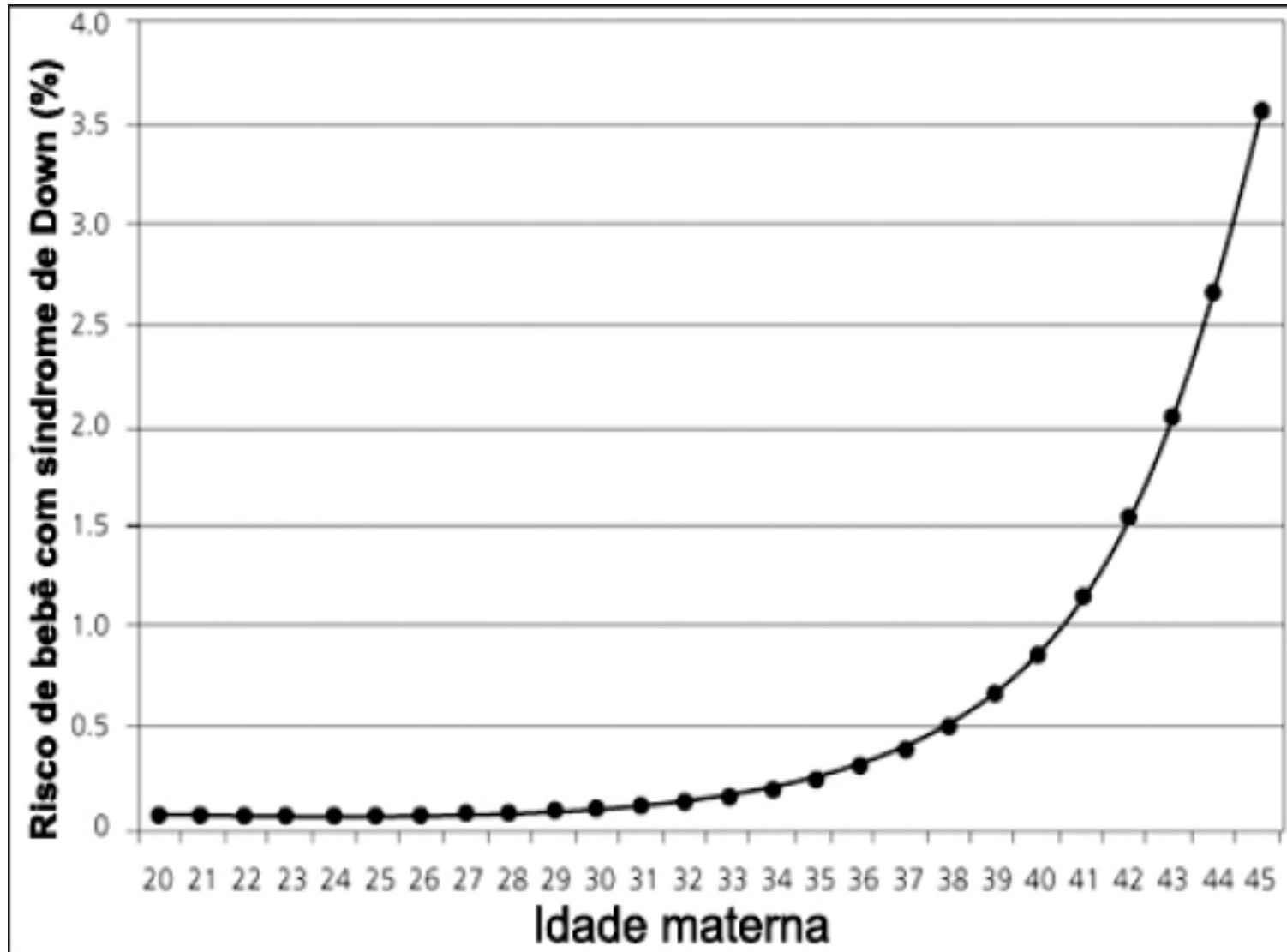


Idade Materna

- Aumento da frequência de quase todas as aneuploidias, em especial as trissomias 13, 18 e 21, 47,XXX, 47,XXY e 47,+mar
- Não interfere na frequência das alterações estruturais, euploidias e 47,XYY



Idade Materna e trissomia 21



Idade Materna e trissomia 21

Idade gestacional de 10 semanas		Idade gestacional de 14 semanas		Ao nascimento	
Idade materna	Risco	Idade materna	Risco	Idade materna	Risco
35	1:240	35	1:260	35	1:384
36	1:175	36	1:200	36	1:307
37	1:130	37	1:160	37	1:242
38	1:100	38	1:120	38	1:189
39	1:75	39	1:100	39	1:146
40	1:55	40	1:75	40	1:112
41	1:40	41	1:60	41	1:85
42	1:30	42	1:45	42	1:65
43	1:25	43	1:35	43	1:49

Quadro A1.5. Risco de trissomia 21 em função da idade materna (anos) às 10 e 14 semanas de gestação e ao nascimento (adaptado de Gardner RJM e Sutherland GR e de Harper PS).

Idade Materna e trissomias 13 e 18

Trissomia 18		Trissomia 13	
Idade materna	Risco	Idade materna	Risco
35	1:6.000	35	1:9.000
36	1:4.500	36	1:6.000
37	1:3.000	37	1:4.500
38	1:2.000	38	1:3.500
39	1:1.600	39	1:2.000
40	1:1.100	40	1:1.600
41	1:800	41	1:1.200
42	1:600	42	1:800
43	1:400	43	1:600

Quadro 4.2. Riscos de um recém-nascido ter trissomia 18 ou 13 em função da idade materna (anos) (adaptado de Gardner RJM e Sutherland GR).

Idade Materna e Gonossomopatias

47,XXX		47,XXY	
Idade materna	Risco	Idade materna	Risco
35	1:2.500	35	1:2.000
36	1:2.000	36	1:1.700
37	1:1.400	37	1:1.300
38	1:1.100	38	1:900
39	1:900	39	1:700
40	1:700	40	1:550
41	1:550	41	1:400
42	1:450	42	1:300
43	1:350	43	1:250
44	1:280	44	1:190
45	1:220	45	1:140
46	1:180	46	1:110
47	1:140	47	1:85
48	1:110	48	1:65
49	1:90	49	1:50

Quadro 4.3. Riscos de um recém-nascido ter uma trissomia gonossômica em função da idade materna (anos) (adaptado de Gardner RJM e Sutherland GR).

Idade Paterna

- Associado a ocorrência de neomutações (relevância nas doenças AD) e alterações estruturais, principalmente no cr X
- Mecanismos prováveis:
 - ▶ > n^o mitoses nas cels precursoras
 - ▶ ↓ progressiva do sistema de reparação
- Sem implicações práticas para vigilância da gravidez
- Possível aumento nas alterações numéricas (> 55 a ?)

Avaliação das cromossomopatias numéricas

→ **Não é necessário o estudo citogenético de familiares**

→ Não existe risco específico de recorrência exceto:

Em irmãos

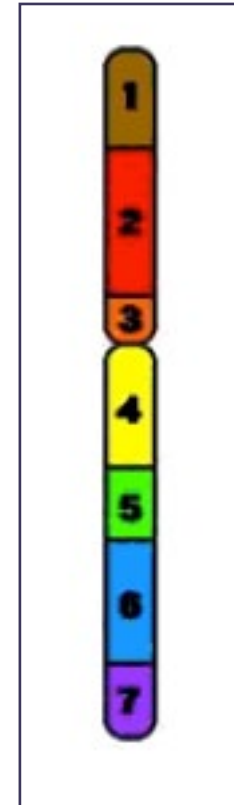
Em filhos (Down, Turner, Klinefelter, 47,+mar)

Estruturais

- Equilibradas ou não equilibradas
- Herdadas ou de novo

Inversões:

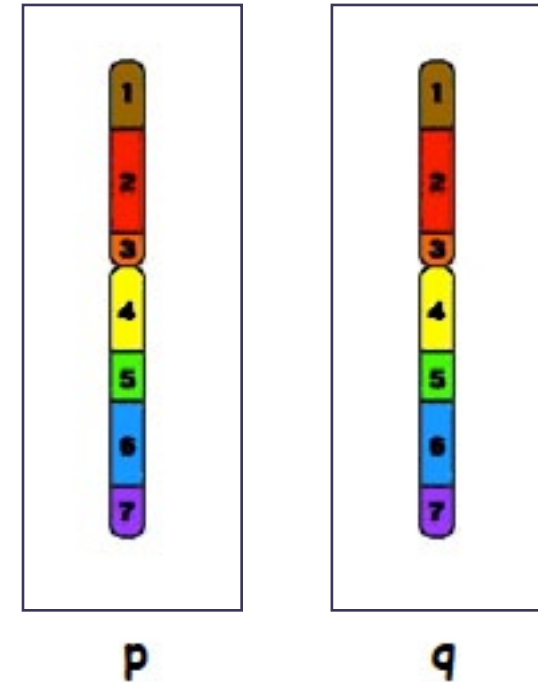
- São rearranjos intracromossômicos que envolvem quebra em 2 pontos -rotação 180° -reinserção



Inversões:

→ Inversões Paracêntricas

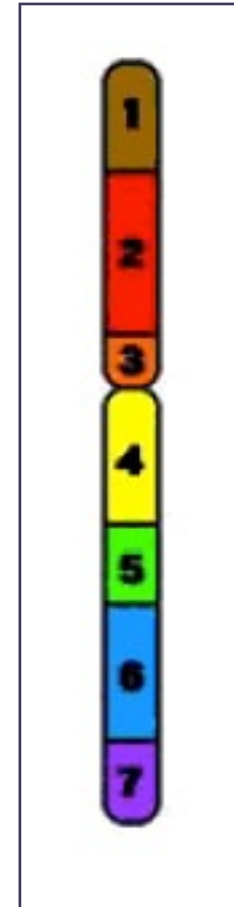
- ▶ Os pontos de quebra não envolvem o centrómero, ou seja, ambos ocorrem no mesmo braço



Inversões:

→ Inversões Paracêntricas

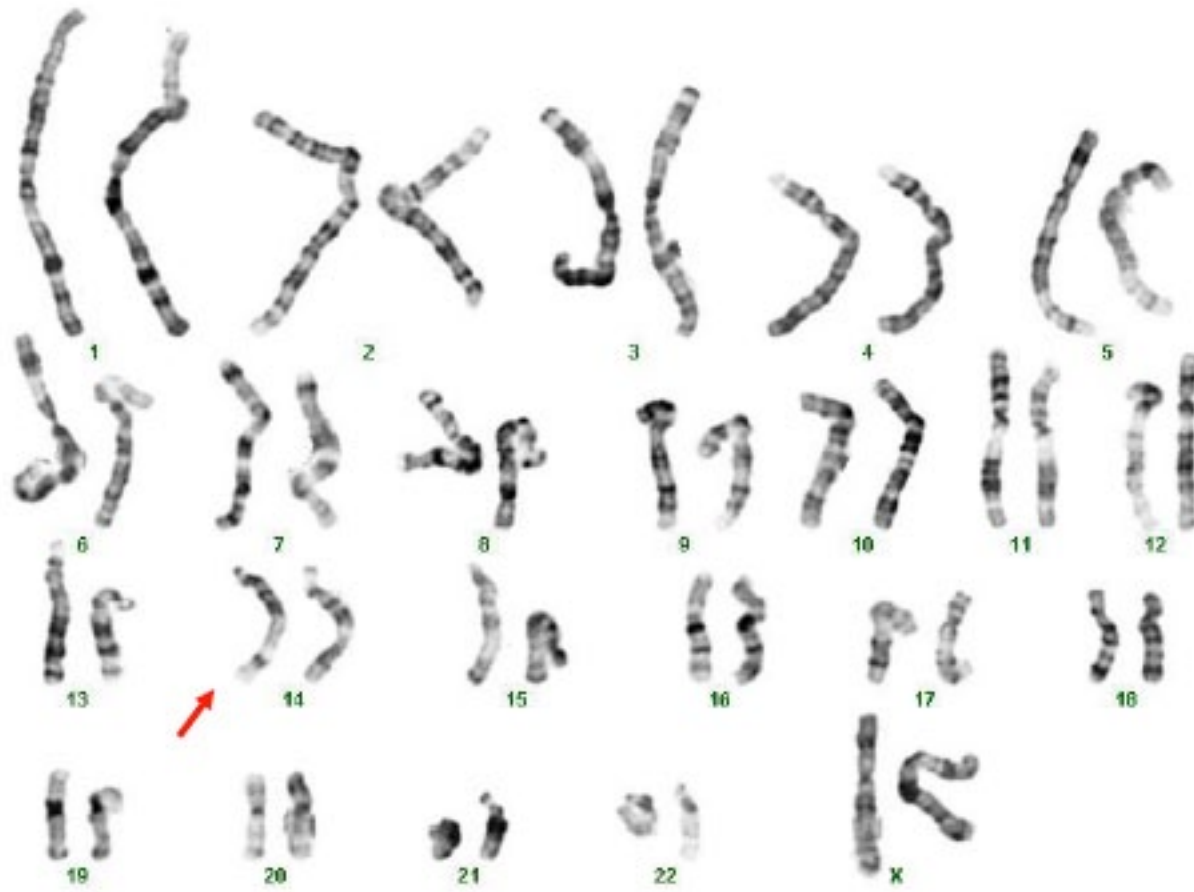
- ▶ Os pontos de quebra envolvem o centrómero, ou seja, ocorrem quebras em ambos os braços



Inversões:

- Inv Paracêntricas: Grande maioria não apresenta expressão clínica e risco é muito reduzido para a descendência.
- Inv pericêntricas: risco de 5 a 10% para a descendência, com anormalidades morfológicas/funcionais e alterações na capacidade de reprodução, variando de acordo com o tamanho da inversão. Se inv for de novo, RR 1%.

Inversões:



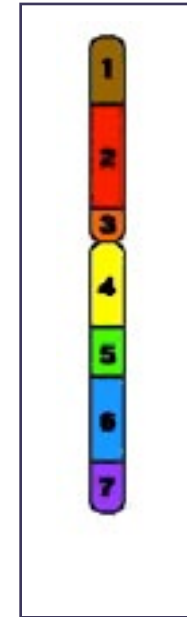
**Inv
(14)**

Deleções

→ Correspondem a perda de material cromossômico.

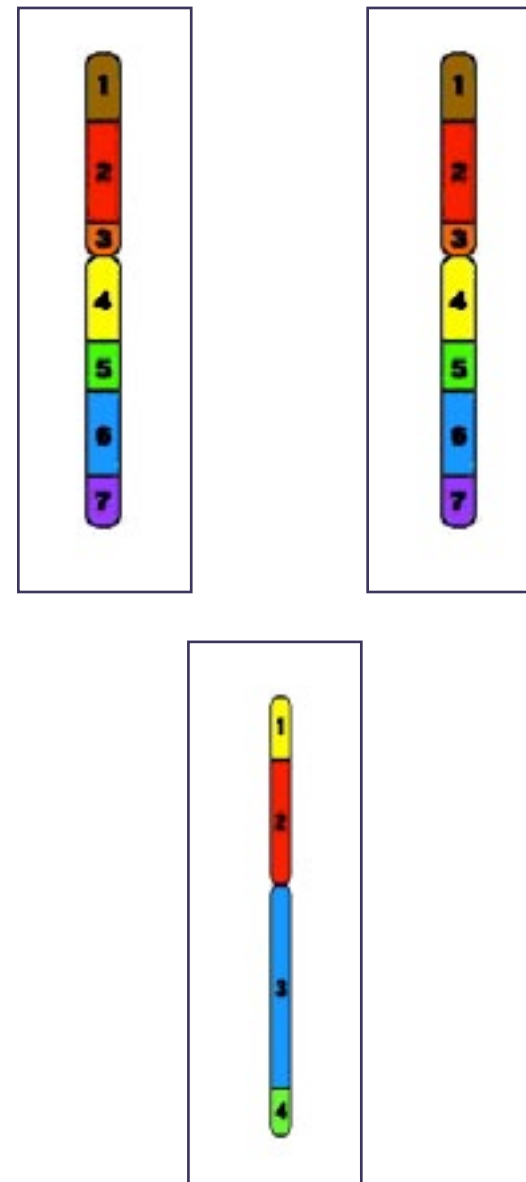
Podem ser:

- ▶ Intersticial: deriva de 2 quebras num mesmo braço (monossomia parcial)



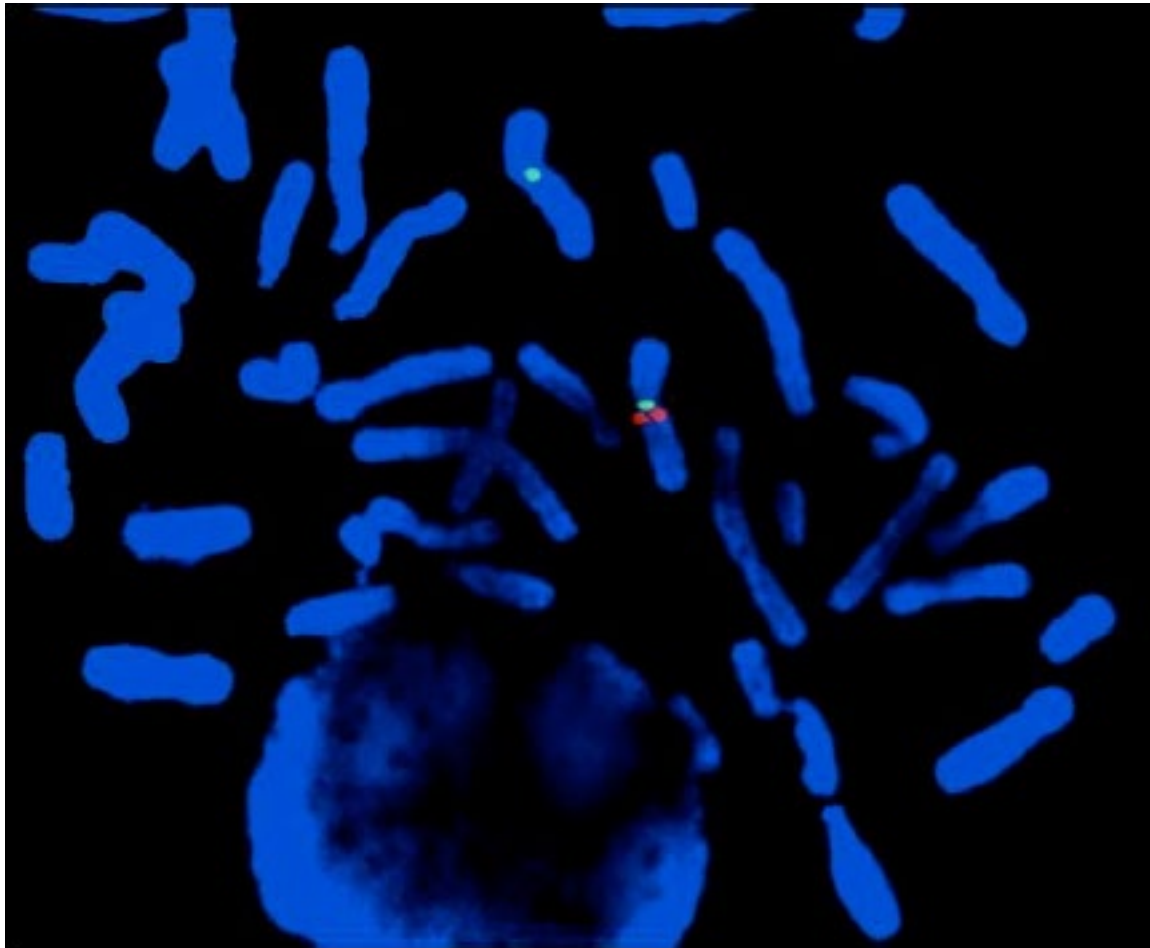
Deleções

- ▶ Terminais: Decorrem de quebra única no cr que leva a monossomia completa ou cr em anel



Deleções

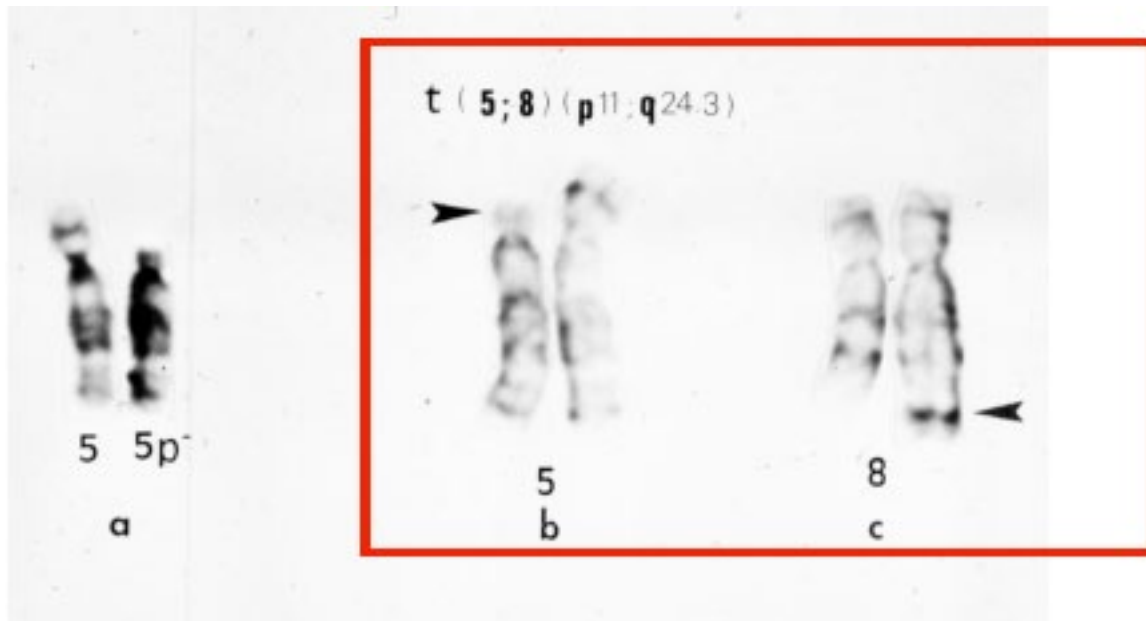
Microdeleção



7q11.23

Translocações

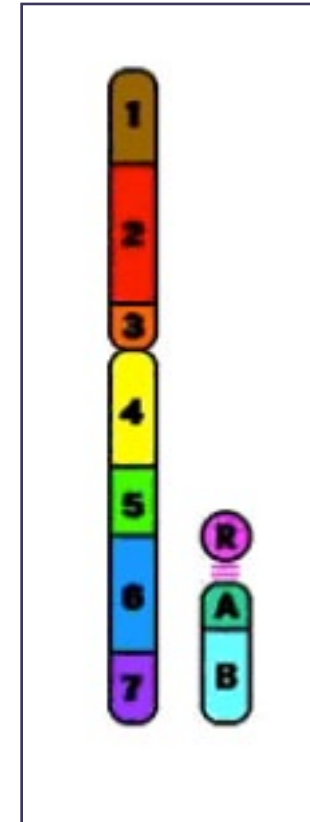
→ Caracterizam-se pela troca de material entre os cromossomas



Translocações

→ Recíprocas

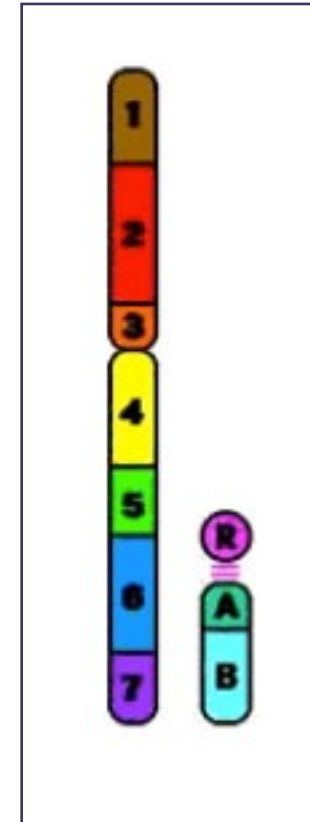
- ▶ É a alteração cromossômica mais frequente (1:500)
- ▶ Ocorre entre 2 crs homólogos ou não, envolvendo um ponto de quebra em cada



Translocações Recíprocas

→ Riscos:

- ▶ Rearranjos desequilibrados para a descendência tipicamente por duplicação de parte de um segmento e deleção de outro
 - Risco maior qdo a mãe é portadora
 - Risco dependente dos cr envolvidos
- ▶ Infertilidade

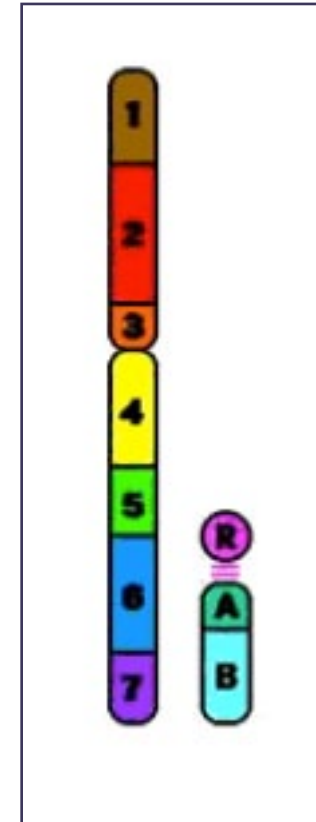


Translocações Recíprocas

→ Diagnóstico em pré-natal

▶ Se aparentemente equilibrada

- Herdada: risco de anomalias é pequeno
- *de novo*:
 - Possibilidade de microdeleções não detectadas
 - Possibilidade de alterações gênicas (disrupção de um gene): avaliar sempre os pontos de quebra)
 - Ecografia morfológica
 - Risco pode ser substancial (7-10%)



Translocações Recíprocas

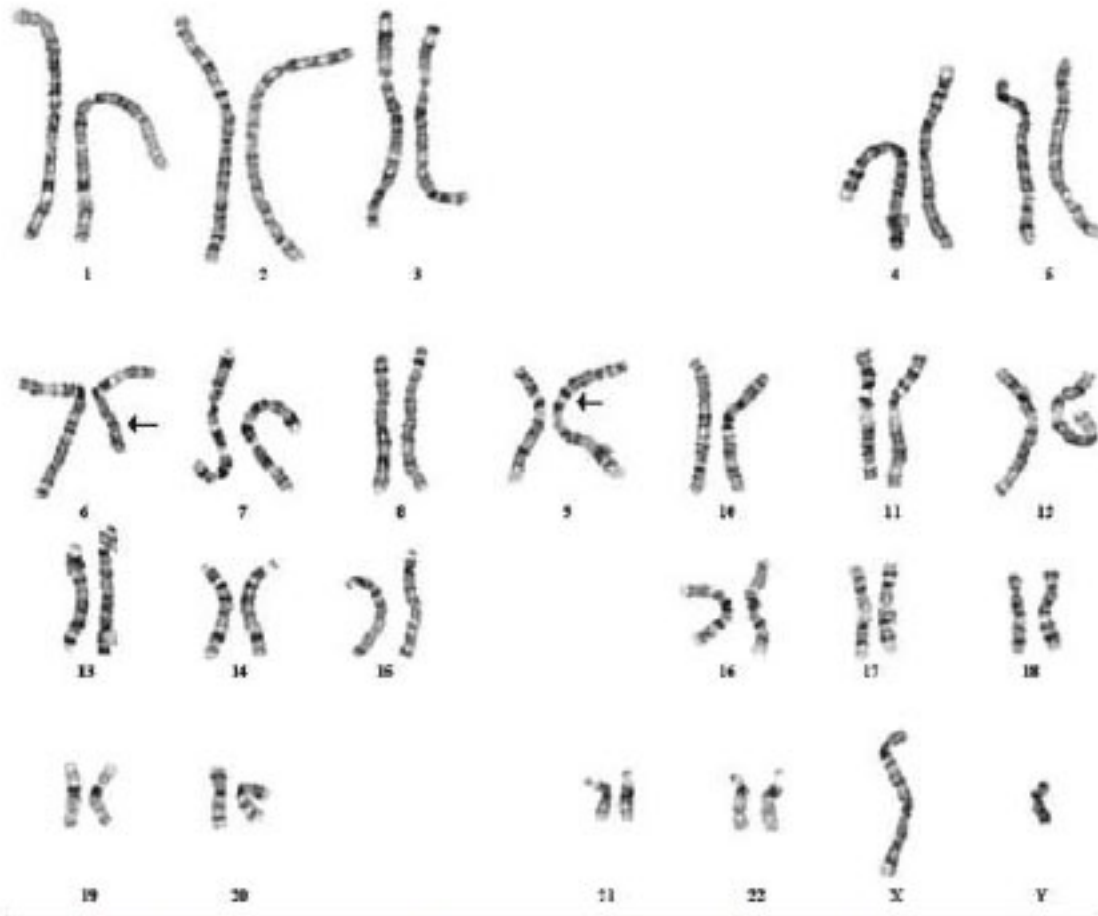
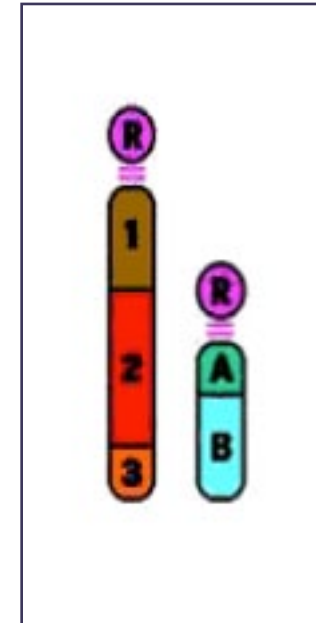


FIGURE 41-1 G-banded karyotype revealing a balanced reciprocal translocation between chromosomes 6 and 9.

Translocações

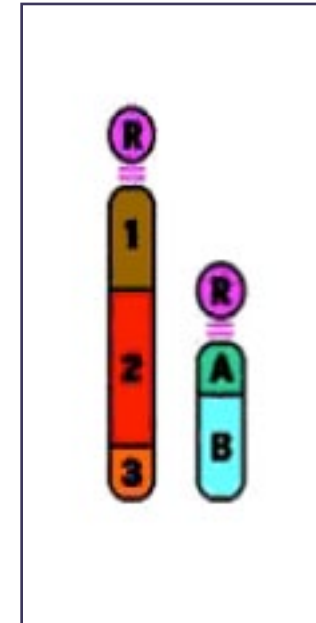
→ Robertsonianas:

- ▶ Frequência de 1:1000 no geral
 - Mais comum 13q14q: 1:1300
- ▶ Envolve 2 cr acrocêntricos
 - 13, 14, 15, 21, 22
- ▶ Quebra envolve a região próxima ao centromero no braço curto de um e longo do outro cr



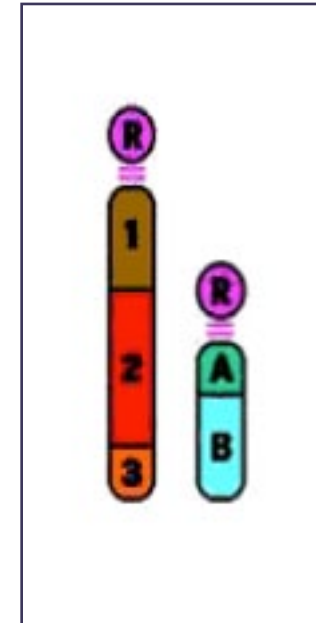
Translocações Robertsonianas:

- O cr é formado pelos braços longos e o produto formado pelos braços curtos é perdido
- 45 cromossomas
 - ▶ Equilibrada
- Comuns:
 - ▶ Rob13q14q
 - ▶ Rob14q21q

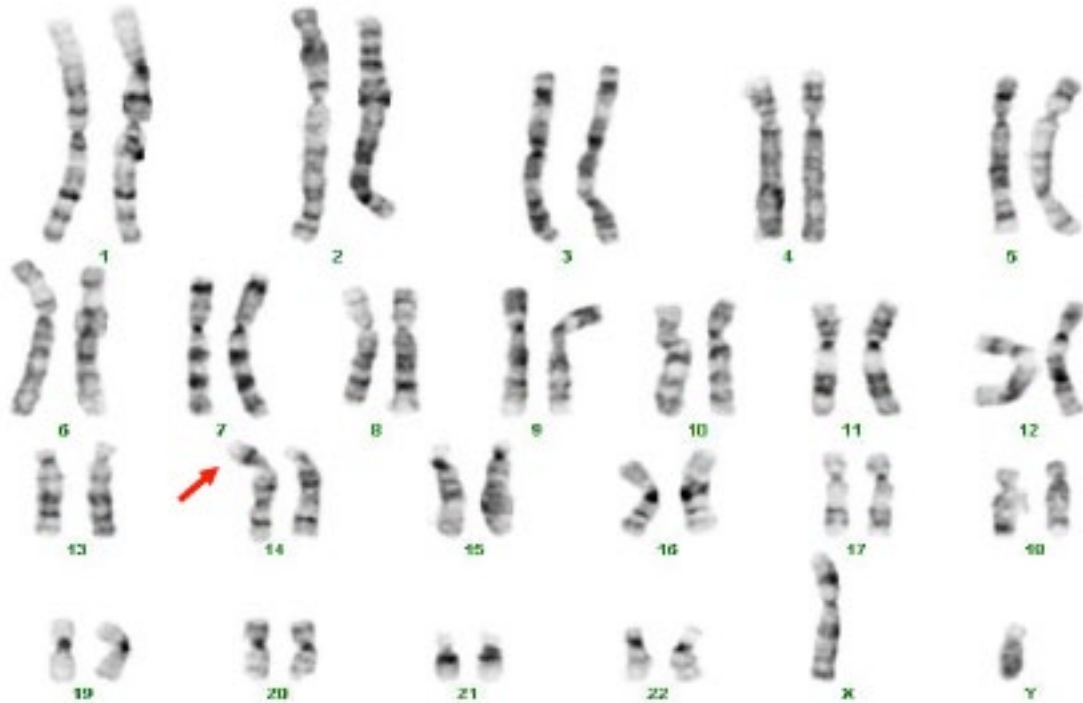


Translocações Robertsonianas:

- Riscos:
- Abortamentos
 - ▶ Trissomias 14, 15, >a das 22 e 13 e algumas 21
 - ▶ Subfertilidade/infertilidade masculina
 - 13q14q: 100x mais frequente nos infertéis
- Trissomia 21 familiar
- Defeitos do imprinting ou dissomia uniparental
 - ▶ Cr 13 e cr 14



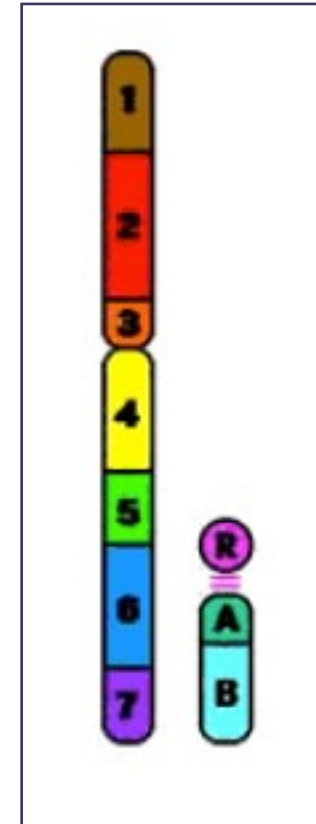
**Translocações
Robertsonianas:**



46,XY,t(14,21),+21

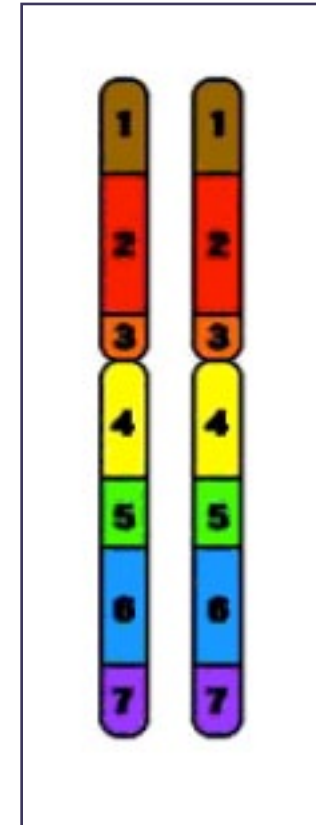
Inserções

- Correspondem a um tipo de translocação.
- Intercromossômicas: um segmento de um cr é inserido no outro (não há troca recíproca);
- Intracromossômica: O segmento é intercalado em outra parte do mesmo cr.
- Implicam um alto risco reprodutivo



Duplicações

- Correspondem a duplicação de material cromossômico
- Intracromossômicas
- Intercromossômicas
- maiorias dos casos são *de novo*



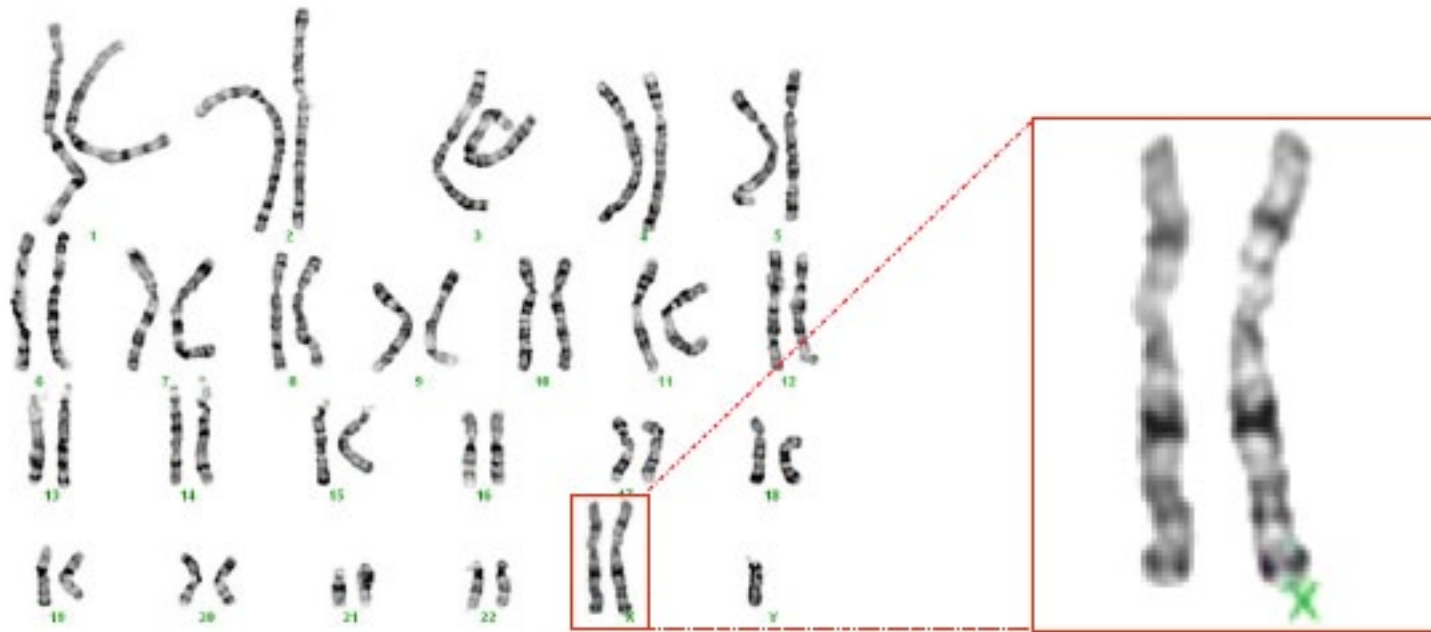
Indicações para estudos familiares

- **Está indicado proceder ao estudo dos pais e filhos dos indivíduos com alterações cromossômicas estruturais**
- Risco de recorrência:
 - ▶ *de novo* não existe risco específico de recorrência exceto:
 - ▶ Em irmãos (<1%)
 - ▶ Em filhos do indivíduo):
 - depende dos cr envolvidos
 - Uso de bases/programas para cálculos

Métodos de avaliação

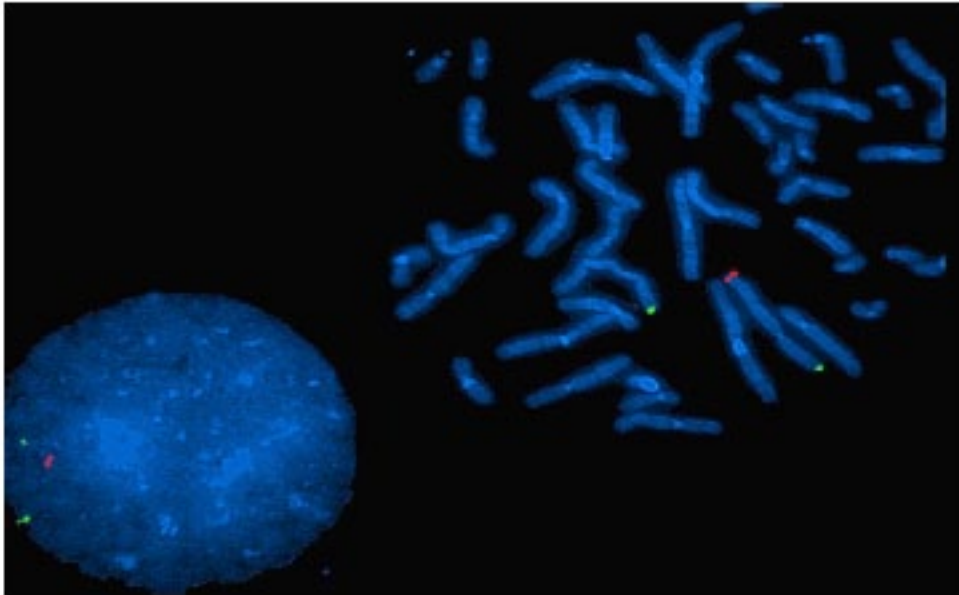
→ Citogenética convencional:

- ▶ Análise cromossômica por técnicas de bandagem



Métodos de avaliação

- Citogenética Molecular:
 - ▶ Análise cromossômica por FISH



Métodos de avaliação

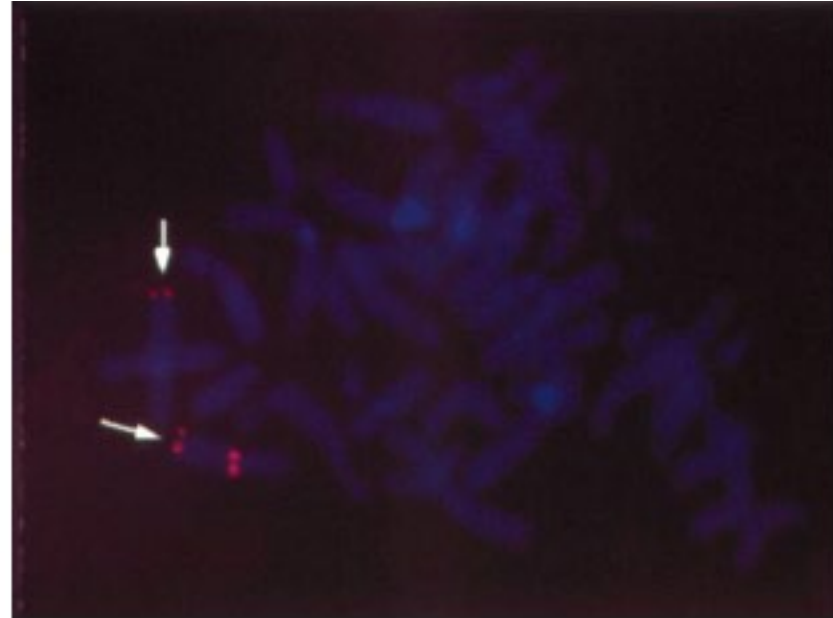
→ FISH

- ▶ Revolucionou a citogenética e revelou um nova dimensão ao nível submicroscópico
- ▶ Avalia pequenas sequências de DNA

Permite a identificação de microdeleções e microduplicações

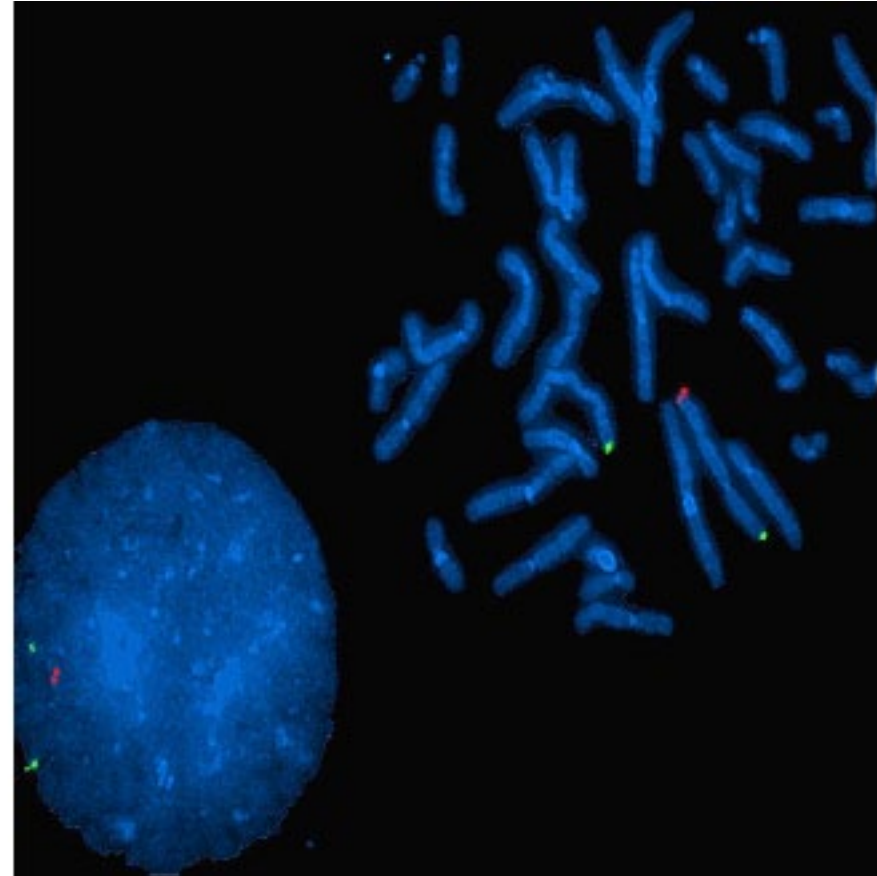
- ▶ Pode se usar:
 - Sondas de sequências repetitivas (centroméricas)
 - Sondas de sequências únicas (subteloméricas)

FISH



Síndrome de Williams – 7q11.23

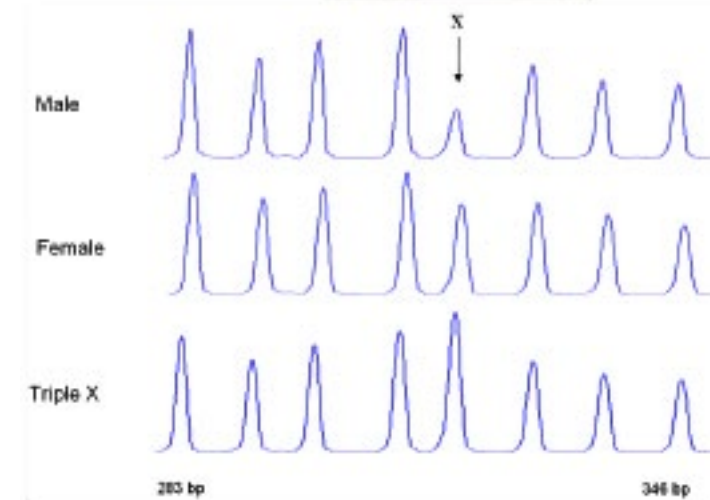
Rearranjos subteloméricos



Rearranjo Subtelomérico 7p-

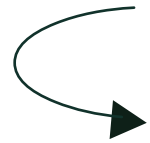
MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

- Detecta variação no número de cópia em sequências genómicas
- Alta sensibilidade e baixo custo
- Fácil execução
- DNA em pequena quantidade
- Desvantagens:
 - ▶ não detecta todas as trissomias, translocações equilibradas, dependente da qualidade do DNA

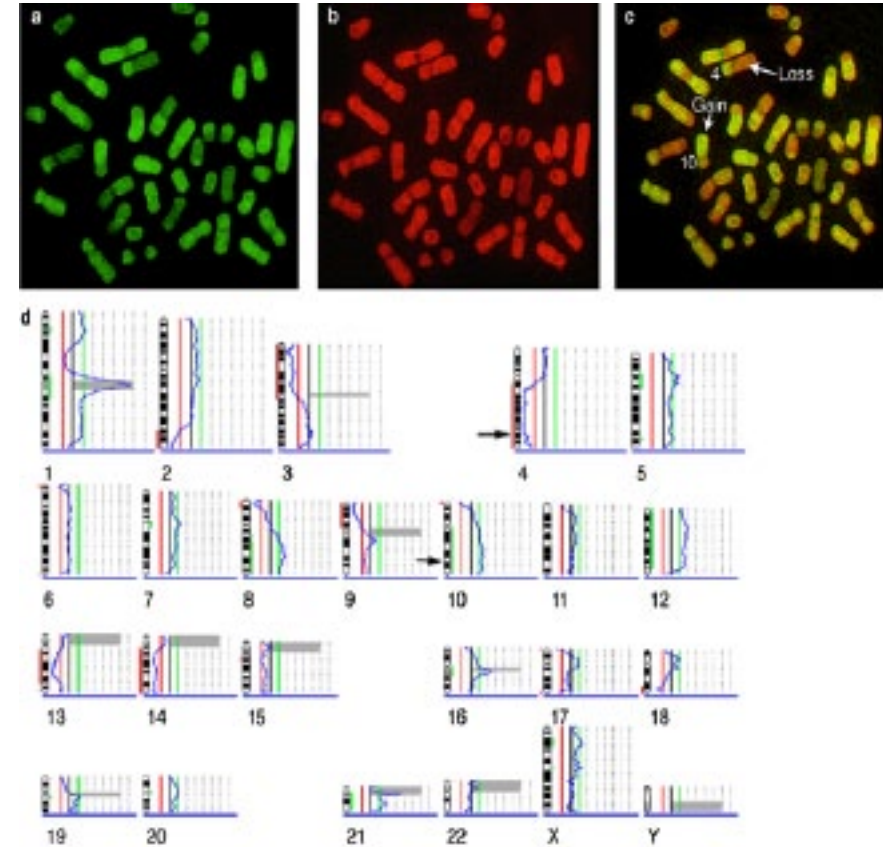


Técnicas de Sequenciação do Genoma

- Avaliação de todo o DNA por imunofluorescência
- O resultado é expresso em curvas de fluorescência
- Tem a vantagem de permitir avaliação do DNA de uma única só vez



Cariótipo molecular



Algumas indicação para o estudo das Cromossomopatias

- Atraso mental/atraso do desenvolvimento psicomotor
- Síndromes polimalformativos
- Anomalias estruturais graves
 - ▶ Cardiopatias
- Baixa estatura nas mulheres
- Atraso pubertário
- Infertilidade
- Abortamentos de repetição
- Em diagnóstico Pré-natal:
 - ▶ Rastreio bioquímico alterado
 - ▶ Idade materna avançada
 - ▶ Diagnóstico ecográfico de anomalias

Gonossomopatias



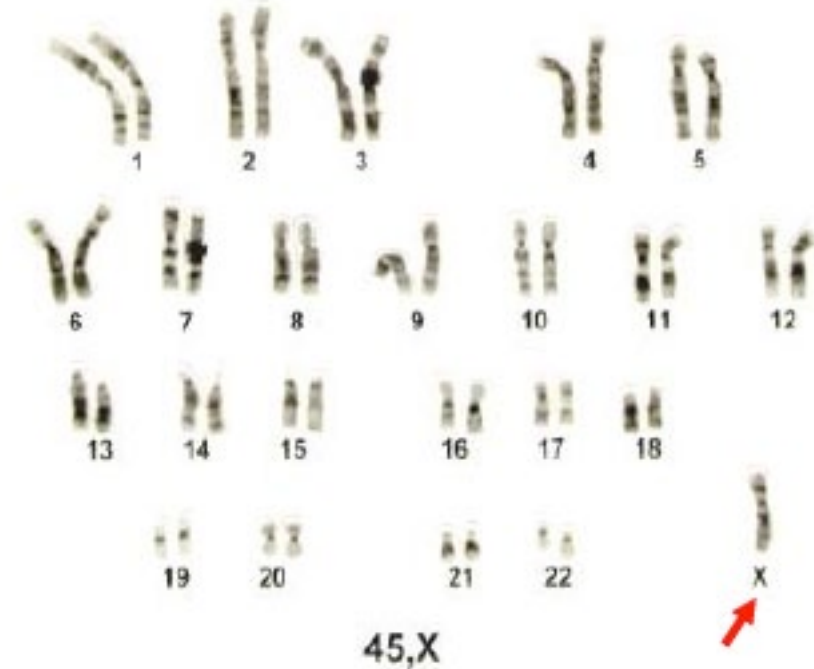
Síndrome de Turner (45,X)

- 1:2000 -3000 RN fem
 - ▶ 1/3 são mosaicos
- Evento esporádico
 - ▶ Sem efeito da idade materna
 - ▶ 80% do cr X é materno (perda do X paterno)
- Achados mais consistentes são baixa estatura e disgenesia gonadal



Síndrome de Turner

- QI > 70
- Pode haver puberdade tardia com amenorréia primária ou secundária
- Geralmente têm baixa estatura, corrigível parcialmente pela terapêutica com hormona de crescimento
- A infertilidade é provável e muitas vezes a 1º suspeita diagnóstica



Síndrome de Turner

- é possível haver distúrbios (*pterygium collic* coarctação da aorta – se importantes são geralmente visíveis ecograficamente)
- há risco de dificuldades de linguagem e de aprendizagem
- deve iniciar-se uma terapêutica hormonal substitutiva na idade da puberdade
- há uma grande variabilidade fenotípica



47, XXX

- 1: 1000 Rn feminino
- Sem padrão de malformação associado
 - ▶ Maior incidência de malformações TGU
- não é previsível um QI < 70
- é provável uma estatura elevada mas normal



47, XXX

- Maior risco de menarca tardia, menopausa precoce e infertilidade primária ou secundária
- não têm alterações fenotípicas
- Poderá haver dificuldades de aprendizagem
- Epilepsia
- Problemas de comportamento, incluindo depressão e dificuldades de socialização podem ocorrer em 30%



47, XXY

- QI > 70
- é provável uma estatura elevada
- o hipogonadismo hipergonadotrófico é a regra, com infertilidade
- deve iniciar-se uma terapêutica hormonal substitutiva na idade da puberdade (11-12 anos)



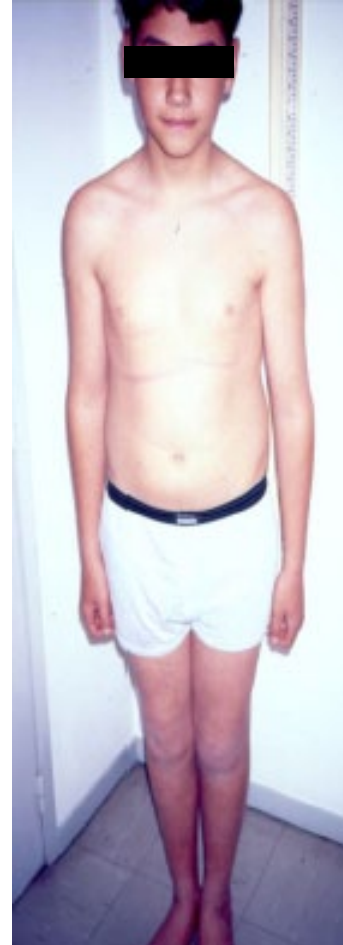
47, XXY

- É habitual:
 - ▶ diminuição da barba
 - ▶ diminuição moderada do volume testicular
 - ▶ dimensões normais do pênis
 - ▶ ginecomastia significativa é rara
- Pode estar presente dificuldades de aprendizagem e comportamentais
 - ▶ Sociabilização



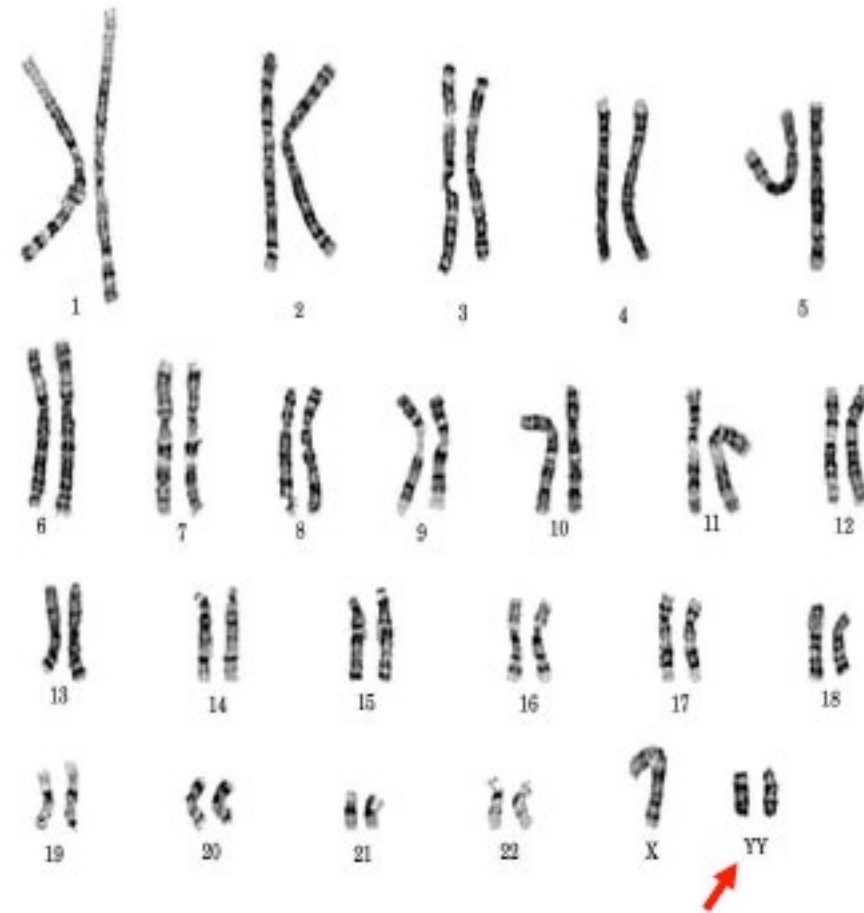
47, XYY

- 1:840 RN masculinos
- Identificados geralmente na infância ou mesmo na idade adulta
- Maioria dos indivíduos são fenotipicamente normais
- É excepcional um QI < 70
- É provável uma estatura elevada mas normal, com aceleração do crescimento na infância



47, XYY

- Podem ter atraso na puberdade, mas com reprodução normal
- Metade dos casos têm dificuldades de aprendizagem
- Podem haver problemas de comportamento, mas agressividade não é usual



Gonossomopatias

American Journal of Medical Genetics 102:309-313 (2001)

Neuropsychological and Functional Cognitive Skills of 35 Unselected Adults With Sex Chromosome Abnormalities

Bruce G. Bender,^{1,2*} Mary G. Linden,¹ and Robert J. Harmon²

¹Department of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

²Department of Psychiatry, University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado

Nascimentos de 1964-1974

QI \downarrow >20x em relação ao controle

47,XXX: conceitualização/resolução de problemas

45,X: pensamento espacial

47,XXY: dificuldades no QI verbal

Mosaicos femininos: sem alteração do score

Gonossomopatias

article

May/June 2001 · Vol. 3 · No. 3

Life adaptation in 35 adults with sex chromosome abnormalities

Bruce G. Bender, PhD^{1,2}, Mary G. Linden, MS¹, and Robert J. Harmon, MD²

While the SCA adults demonstrated lower levels of cognitive and psychosocial competence, their overall adaptation has been positive, particularly given an early literature suggesting a high rate of psychopathology and severe dysfunction.

Gonossomopatias

Table 1
Means \pm standard deviations for continuous variables

	Age (yr)	VIQ	PIQ	Global assessment of functioning	Years of education
47,XXY <i>n</i> = 11	27.7 (2.76)	90.1 ^a (5.09)	94.9 ^a (3.86)	70.6 (3.50)	12.8 ^a (0.63)
47,XXX <i>n</i> = 11	31.1 (2.55)	78.7 ^a (5.34)	85.5 ^a (4.05)	61.1 ^a (3.50)	11.9 ^a (0.63)
45,X ^b <i>n</i> = 8	28.5 (2.98)	87.8 ^a (5.63)	83.0 ^a (4.27)	68.9 (4.10)	13.5 (0.74)
Mosaic ^c <i>n</i> = 5	30.2 (2.59)	101.7 (6.89)	104.0 (5.23)	82.0 (5.19)	13.6 (0.93)
Sibling controls ^d <i>n</i> = 16	28.3 (4.42)	105.7 (4.36)	109.9 (3.31)	77.3 (2.90)	14.1 (0.52)

Gonossomopatias

Table 3
Type of employment

	47,XXY (n = 11)	47,XXX (n = 11)	45,X (n = 8)	Mosaics (n = 5)	Siblings (n = 16)
No job	1	3	3	0	1
Unskilled (waitress, clerk)	1	4	2	0	0
Semiskilled (newspaper printing assistant, cashier, car detail)	5	1	0	2	6
Skilled (bus driver, chef, store manager, mechanic, military)	4	3	1	2	6
Professional (social worker, nurse, stockbroker, teacher)	0	0	2	1	3

Gonossomopatias

	Casados	Divorciados	Com filhos	Casa própria
47,XXY	8	1	1	2
47,XXX	7	5	8	1
45,X	3	2	0	2
Mosaico	4	1	2	2
Irmãos (controles) nº: 16	10	1	7	11

Gonossomopatias

Tipo	Frequência	Quociente de inteligência	Características	
			Fertilidade	Outras
47,XXY	1:800 ♂	10-15 pontos inferior aos irmãos	Inférteis	Estatura elevada Testículos pequenos Ginecomastia
47,XYY	1:1000 ♂	10-15 pontos inferior aos irmãos	Férteis	Estatura elevada
47,XXX	1:1000 ♀	20 pontos inferior aos irmãos	Férteis	Estatura elevada
45,X	1:2500 ♀	10-15 pontos inferior aos irmãos	Inférteis	Baixa estatura Anomalias congénitas

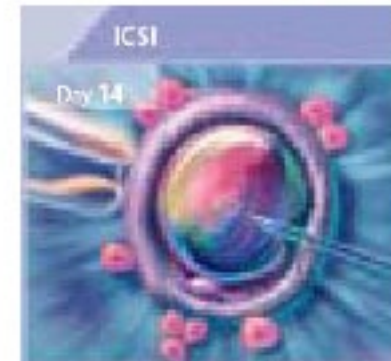
Gonossomopatias

- Gonossomopatias introduzem riscos de danos cognitivos gerais e em áreas específicas
- Não se deve presumir que todas as gonossomopatias necessitem de ensino especial e limitação nas escolhas profissionais
- Intervenções na área educacional, vocacional ou psicossocial deve ser introduzidas baseadas nas evidencias clínicas

Gonossomopatias

→ Avaliar as opções reprodutivas

- Klinefelter
- Turner



Gonossomopatias

Human Reproduction Update, Vol.9, No.4 pp.319-330, 2003

DOI: 10.1093/humupd/dmg029

PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients

C.Staessen^{1,3}, H.Tournaye¹, E.Van Assche², A.Michiels², L.Van Landuyt¹, P.Devroey¹,
I.Liebaers² and A.Van Steirteghem¹

¹Centre for Reproductive Medicine and ²Centre for Medical Genetics, University Hospital, Dutch-speaking Free University of Brussels (Vrije Universiteit Brussel), Brussels, Belgium

In conclusion, at the present authors' institution, broad genetic counselling is offered to couples with non-mosaic Klinefelter's syndrome, and the use of ICSI in combination with PGD is recommended. Ultimately, however, the final decision must be made by the couples concerned.

Hereditariedade Mendeliana e Não Mendeliana

Joaquim Sá

Conceitos

- Locus – local específico de um cromossoma onde se localiza um determinado gene
- Gene – unidade funcional e física de hereditariedade; a maioria contém informação para a produção de uma proteína específica
- Alelo – uma das formas variantes de um gene num determinado locus



Conceitos

- Homozigotia – determinado locus de um par de cromossomas homólogos tem dois alelos idênticos
- Heterozigotia – determinado locus de um par de cromossomas homólogos tem dois alelos diferentes
- Hemizigotia – presença de um único alelo para um determinado locus; maioria dos loci do cromossoma X nos homens

Conceitos

- Dominância – expressão de um único alelo em heterozigotia
- Recessividade – expressão de um determinado gene ocorre apenas em homozigotia ou hemizigotia
- Dominância incompleta – fenótipo intermédio
- Codominância – expressão de ambos os alelos de um locus num heterozigoto

Mendel, 1865

- 1ª lei de Mendel
 - ▶ os dois elementos de um par de genes (alelos) separam-se nos gâmetas de tal modo que há probabilidade de metade dos gâmetas transportar uma forma alélica e a outra metade transportar o outro alelo

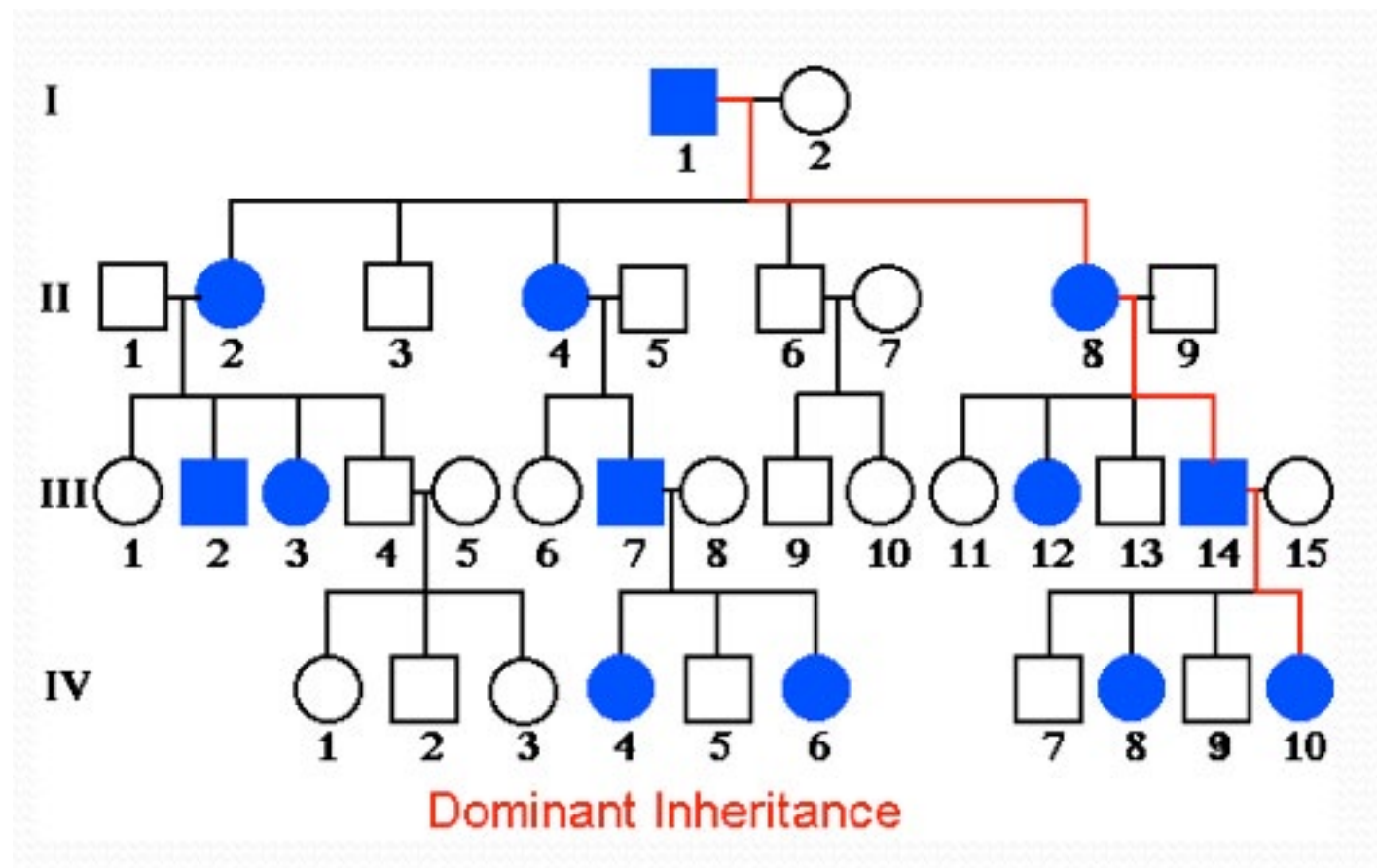
- 2ª lei de Mendel
 - ▶ durante a formação dos gâmetas, a segregação dos alelos de um gene é independente da segregação dos alelos de outro gene



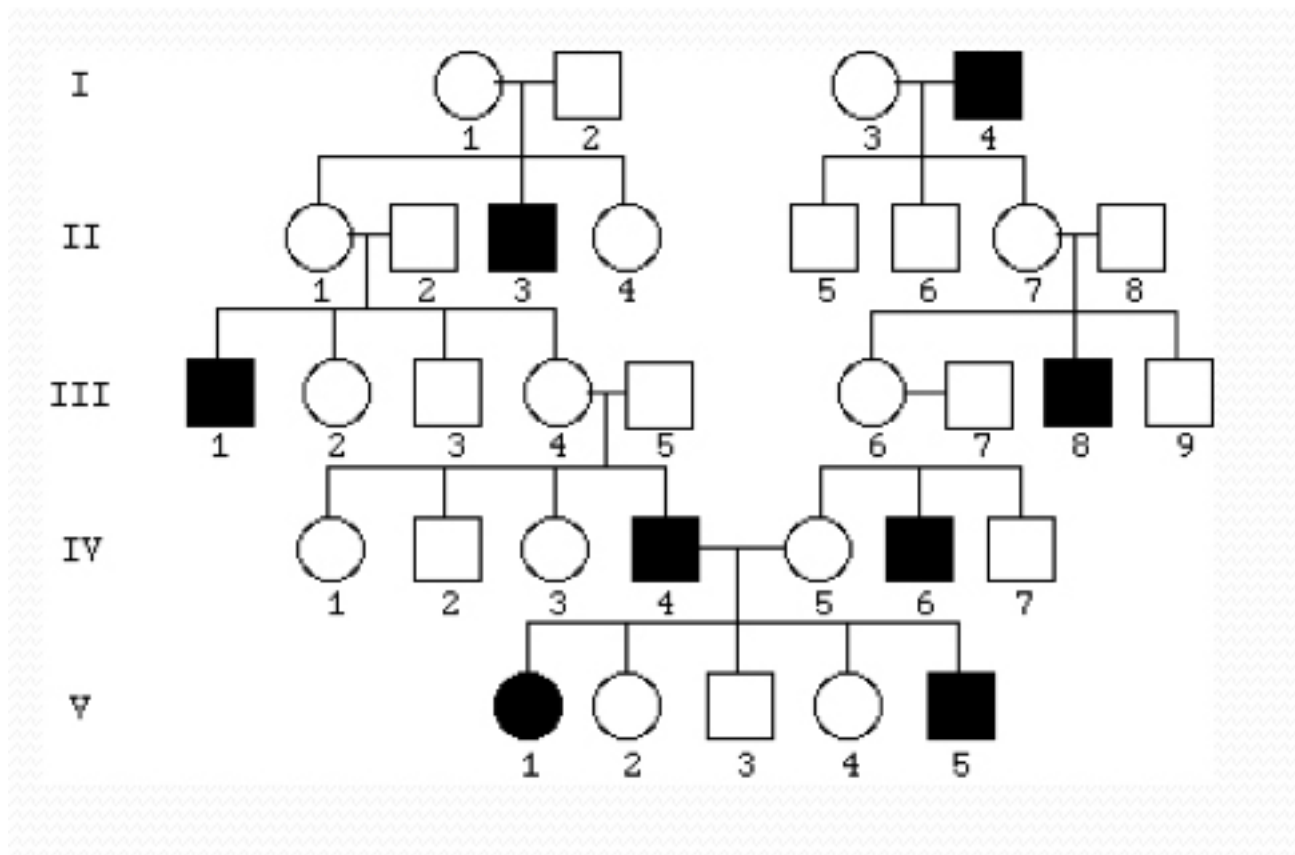
Tipos de hereditariedade

- Transmissão autossômica dominante
 - Transmissão autossômica recessiva
 - Transmissão ligada ao X
 - Transmissão mitocondrial
 - ...
- Diagnóstico clínico + heredograma compatível

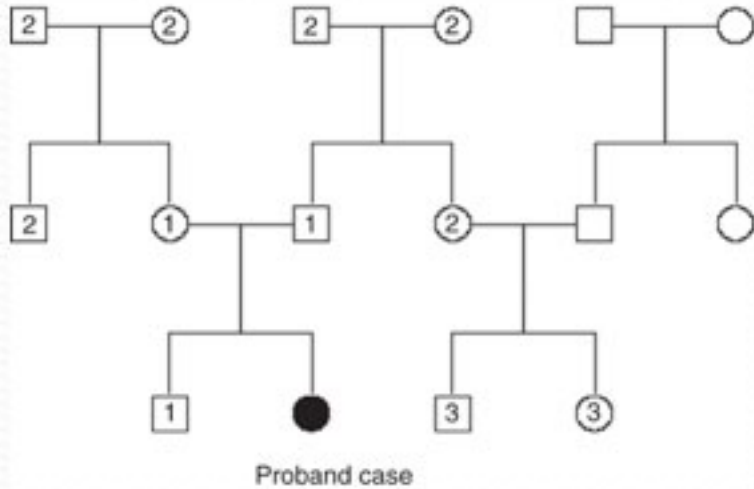
Transmissão autossômica dominante, d. de Huntington



Transmissão poligênica simulando um padrão mendeliano, d. maniaco-depressiva

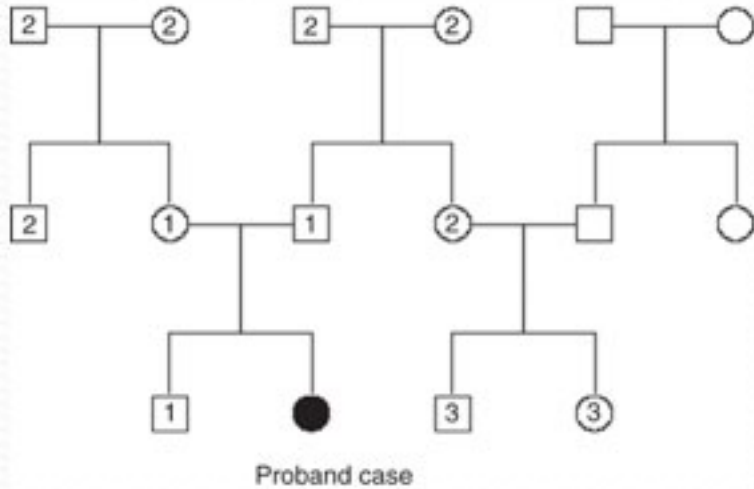


Caso "esporádico"



- ▶ não genética
- ▶ poligénica
- ▶ autossómica recessiva
- ▶ nova mutação dominante

Caso "esporádico"



- ▶ não genética
- ▶ poligénica
- ▶ autossómica recessiva
- ▶ nova mutação dominante

acndroplasia

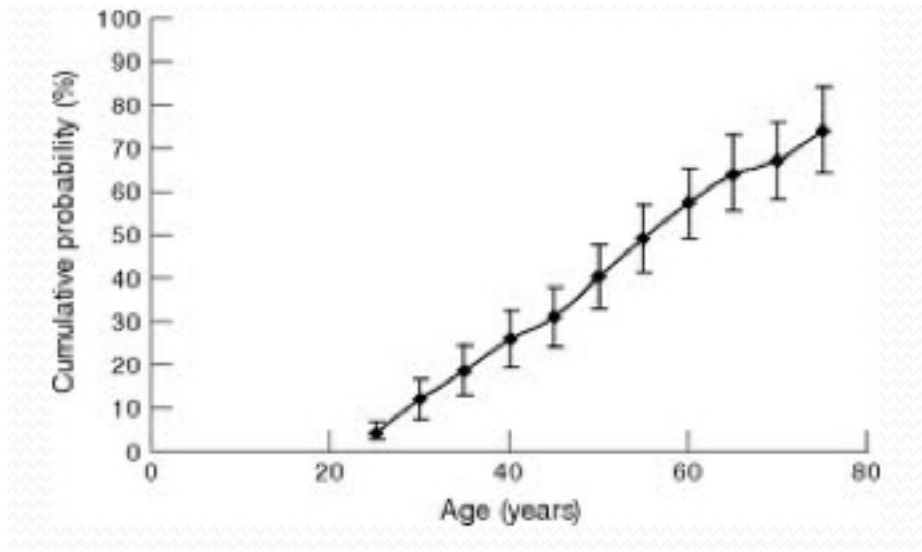
Autossômica dominante

- Doença expressa pelo heterozigoto
- Na forma homozigótica a doença pode ser:
 - ▶ Mais grave, hipercolesterolemia familiar
 - ▶ Letal, acondroplasia
 - ▶ Idêntica, d. Huntington

Autossômica dominante

→ Início tardio ou variável

- ▶ variação inter e intra familiar, ADPKD
- ▶ discrepância entre o início dos sintomas e o diagnóstico, distrofia miotónica



d. Huntington

Autossômica dominante

→ Penetrância incompleta



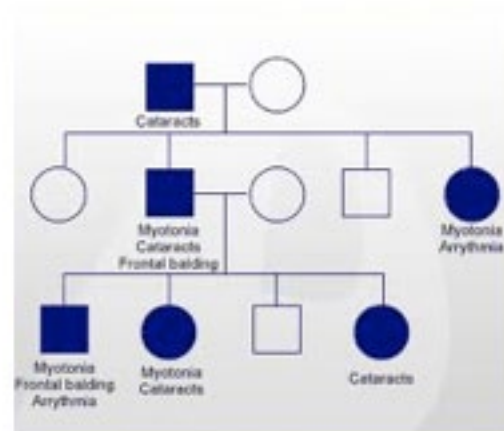
- ▶ diretamente proporcional à idade, d. ?
- ▶ inversamente proporcional à idade, epilepsia de pequeno mal
- ▶ Sem relação com a idade, retinoblastoma

Autossômica dominante

- Expressividade variável
qualificação da gravidade
- ▶ Tuberose esclerosa



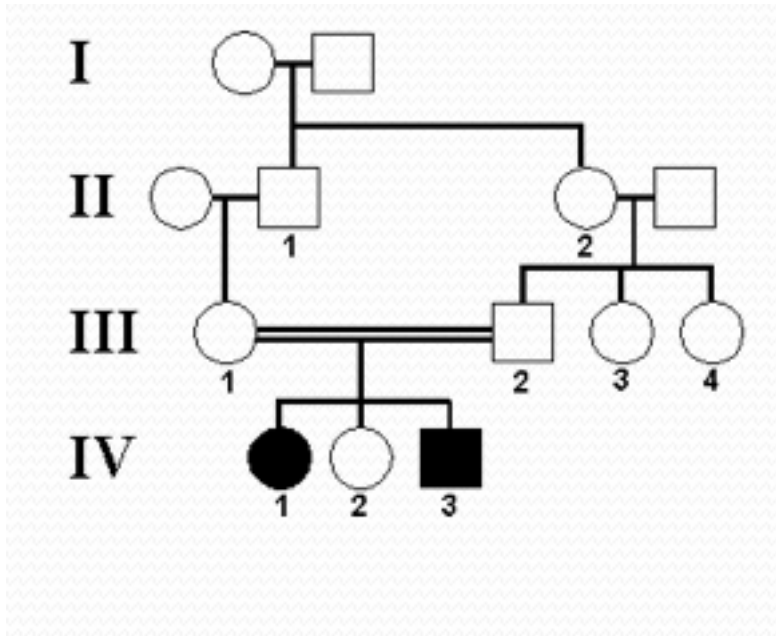
distrofia miotónica



Autossômica dominante, fatores não mendelianos

- Imprinting genómico
 - ▶ fenótipo varia de acordo com o sexo do progenitor que transmite
- Antecipação por mutação dinâmica
 - ▶ a gravidade aumenta de geração em geração
- Mosaicismo
 - ▶ Fenótipo ligeiro ou não penetrância
- Alelos modificadores
 - ▶ Influência do progenitor não afectado
- Mutação somática necessária
 - ▶ Penetrância variável

Transmissão autossômica recessiva



Avaliação do risco de ser portador:

III-2 ? II-1 ? IV-2 ?

Autossômica recessiva

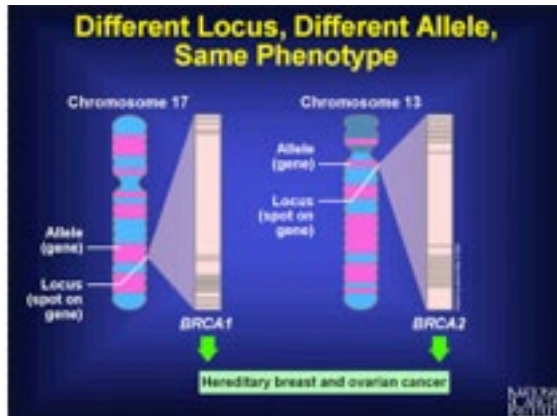
→ Equilíbrio de Hardy-Weinberg

- ▶ q^2 = frequência da doença
- ▶ p^2 = homozigotos normais
- ▶ $2pq$ = heterozigotos



Autossômica recessiva, heterogeneidade genética

→ Mais do que um locus para a mesma doença clínica



→ Múltiplos alelos no mesmo locus

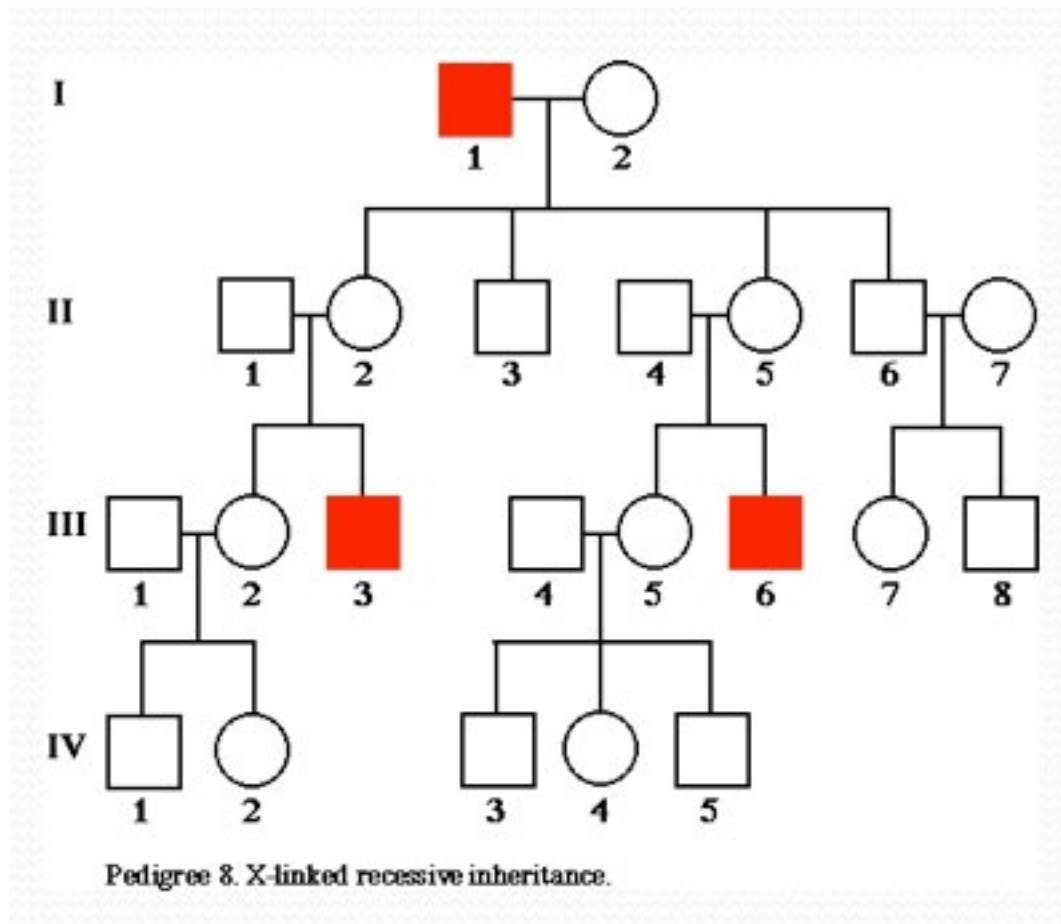
→ Qual o risco para a descendência de um casal com a doença?

Doenças ligadas ao X

- Não há doenças graves ligadas ao Y (holândricas)
- Há centenas ligadas ao X:
 - ▶ Recessivas (a maioria)
 - ▶ Dominantes
 - ▶ Dominantes mas letais no homem hemizogótico



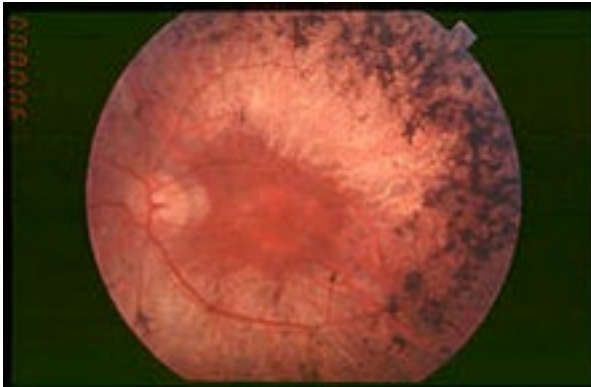
Doenças ligadas ao X, recessivas



Os homens não transmitem a doença ao filhos rapazes e transmitem a heterozigotia para todas as filhas.

Doenças ligadas ao X

- Inativação do X
 - ▶ Retinite pigmentada ligada ao X: zonas anómalas misturadas com zonas normais (padrão em mosaico)
 - ▶ Hemofilia A : doença ligeira
 - ▶ Recessivo e dominante são termos menos vinculativos na transmissão ligada ao X



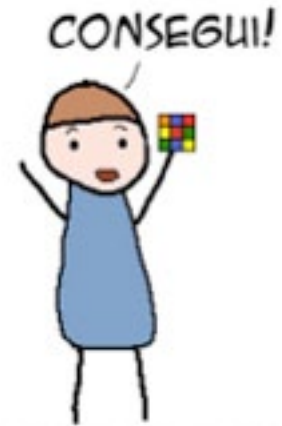
Doenças ligadas ao X, regras

- A transmissão de homem para homem nunca ocorre;
- Todas as filhas de um homem doente recebem a mutação, serão saudáveis de a doença for XL recessivas e doentes se for XL dominante;
- Os homens saudáveis não transmitem a doença aos descendentes;
- O risco de doença para os filhos rapazes das mulheres heterozigotas é de 1 em 2;
- A probabilidade de receber a mutação para as filhas das mulheres heterozigotas ou doentes é de 50%.

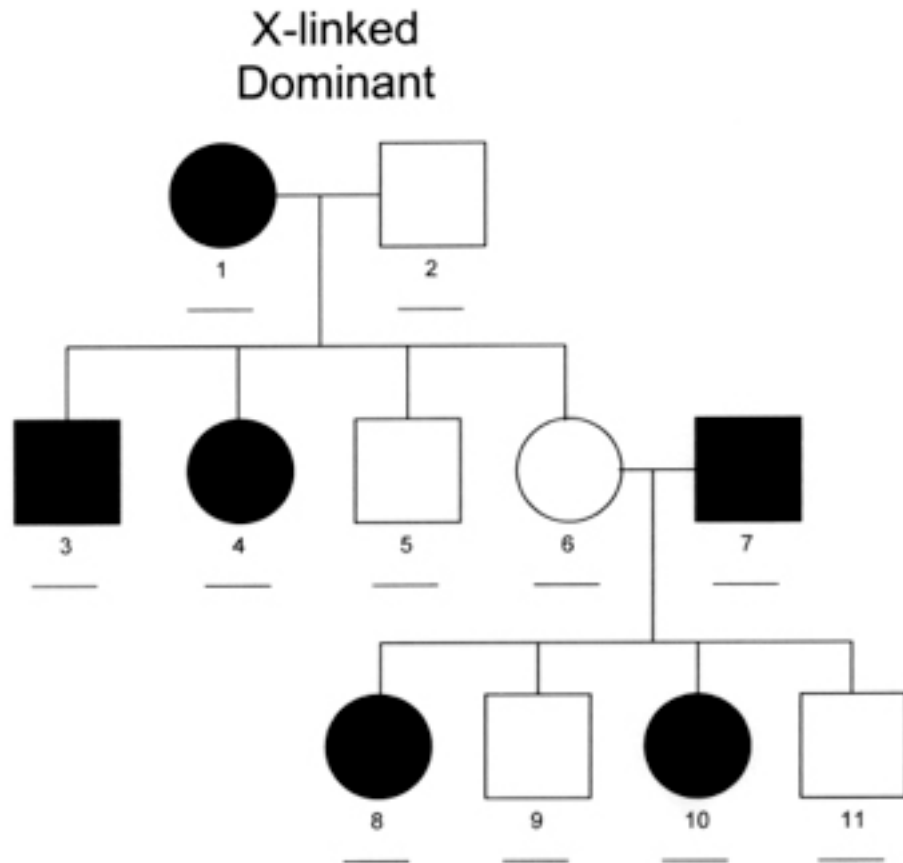
Doenças ligadas ao X, exceções

- Anomalias cromossômicas numéricas
 - ▶ 45,X
 - ▶ 47,XXY
- Não paternidade
- Situações ligadas ao X não raras
 - ▶ daltonismo

As vantagens em ser daltônico:



Doenças ligadas ao X, dominantes



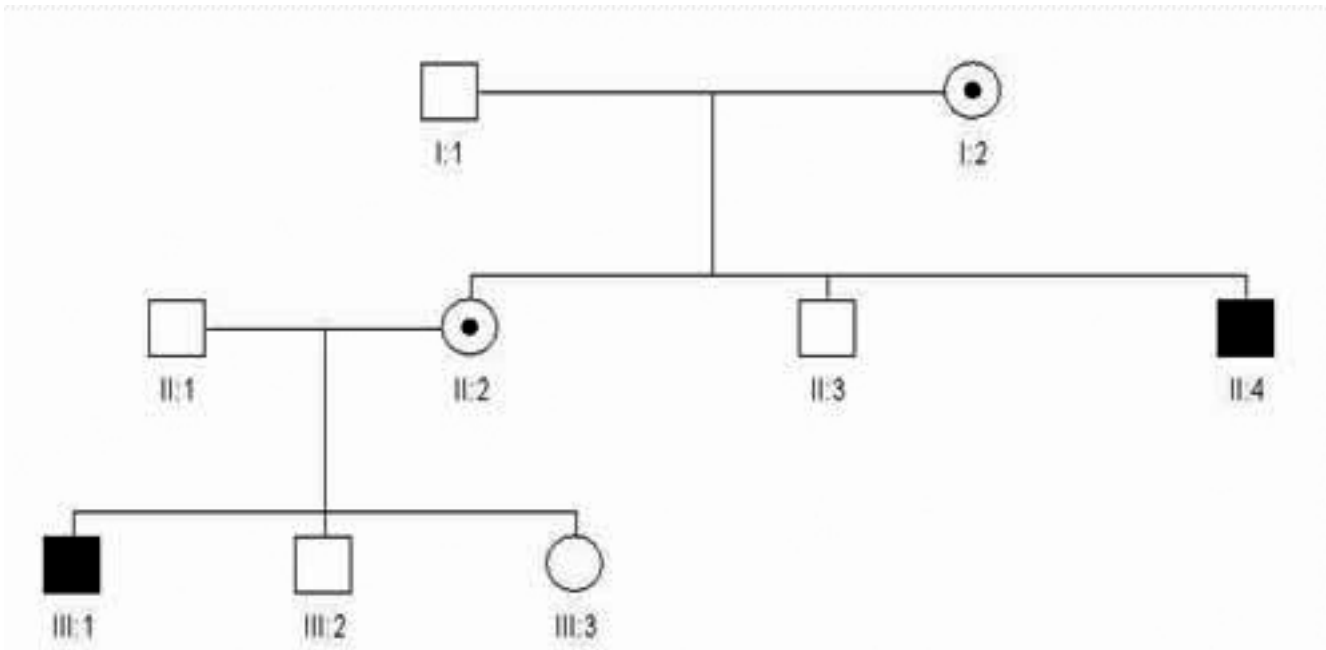
Todos os filhos rapazes dos homens doentes são saudáveis e todas as filhas são doentes.

Há habitualmente um excesso de mulheres doentes.

Doenças ligadas ao X, dominantes e letais no sexo masculino

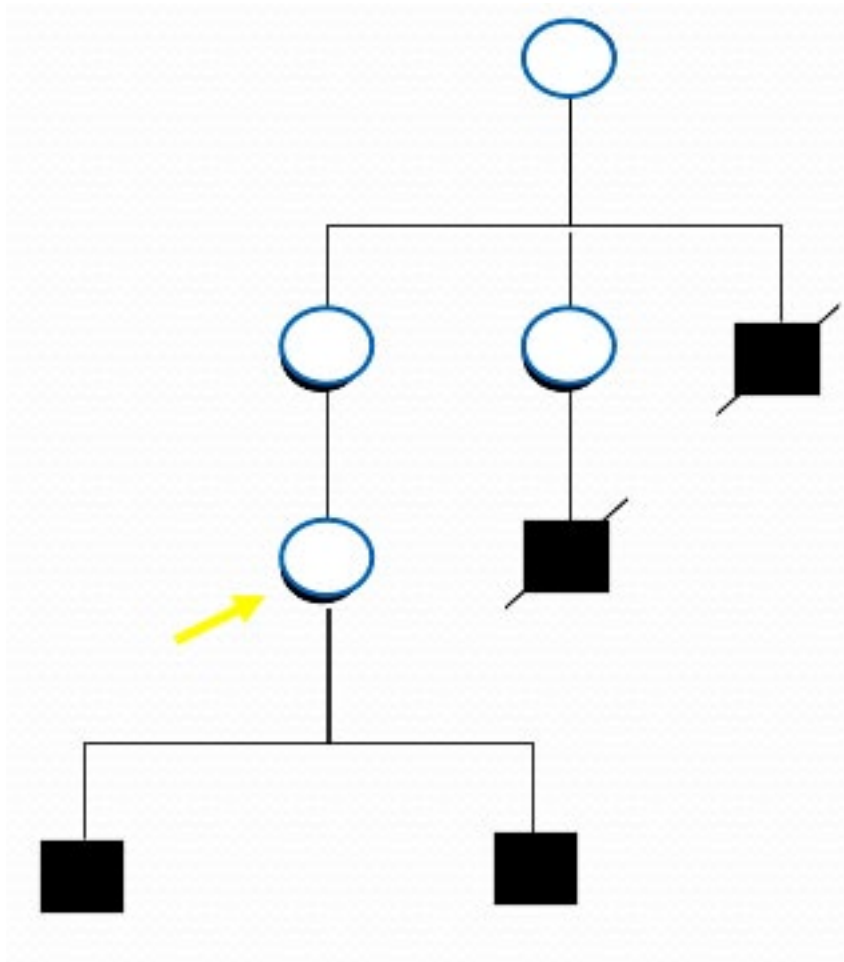
- Só as mulheres heterozigotas são doentes
- Há um excesso de abortamentos
- Eg, incontinencia pigmenti
- 1/3 dos descendentes das mulheres doentes será doente
- Todos os nascituros homens serão saudáveis
- Metade das mulheres será saudável
- Um caso esporádico deverá ter origem numa mutação de novo

Probabilidade de ser portadora, XL recessiva



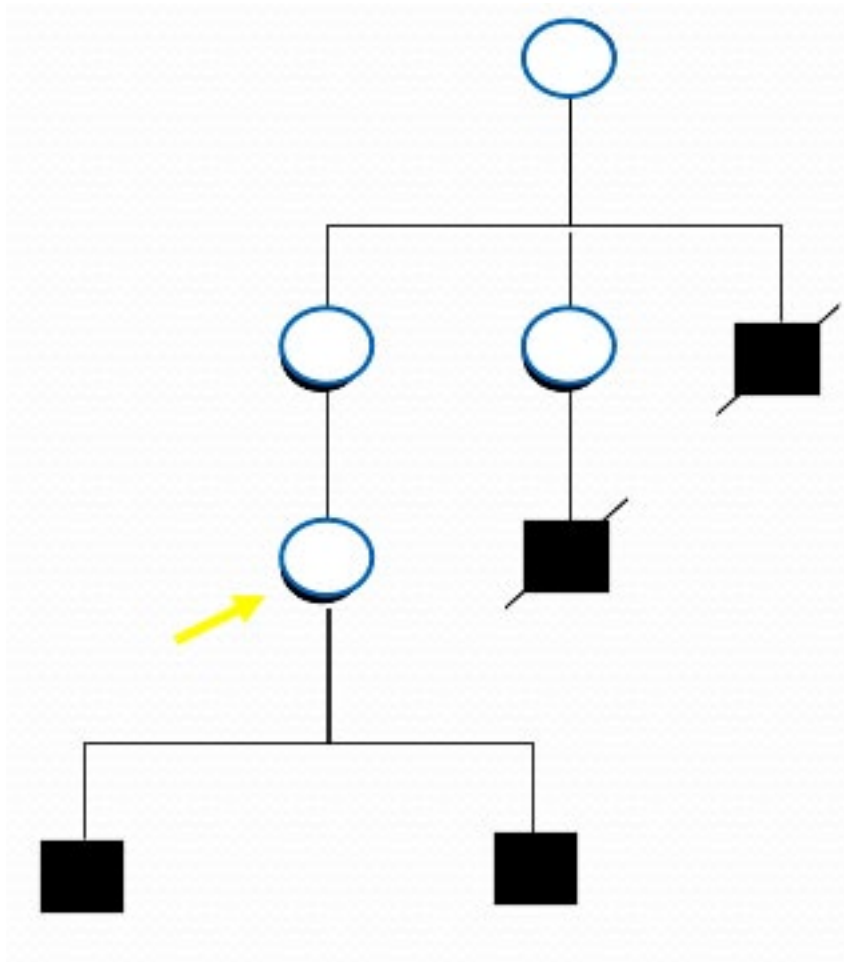
Portadora obrigatória pois tem um irmão e um filho doente

Probabilidade de ser portadora, XL recessiva



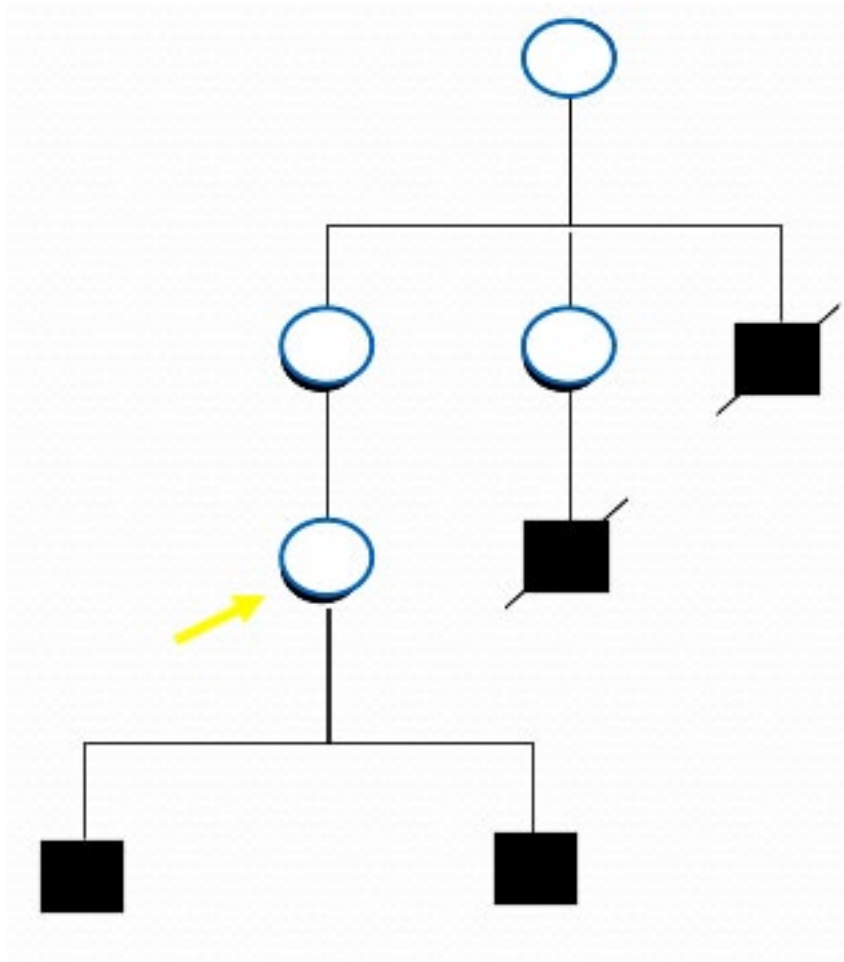
	probando portador	probando não-portador
risco prévio	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$
risco condicional (2 filhos saudáveis)		
risco conjunto		
risco relativo		
risco final		

Probabilidade de ser portadora, XL recessiva



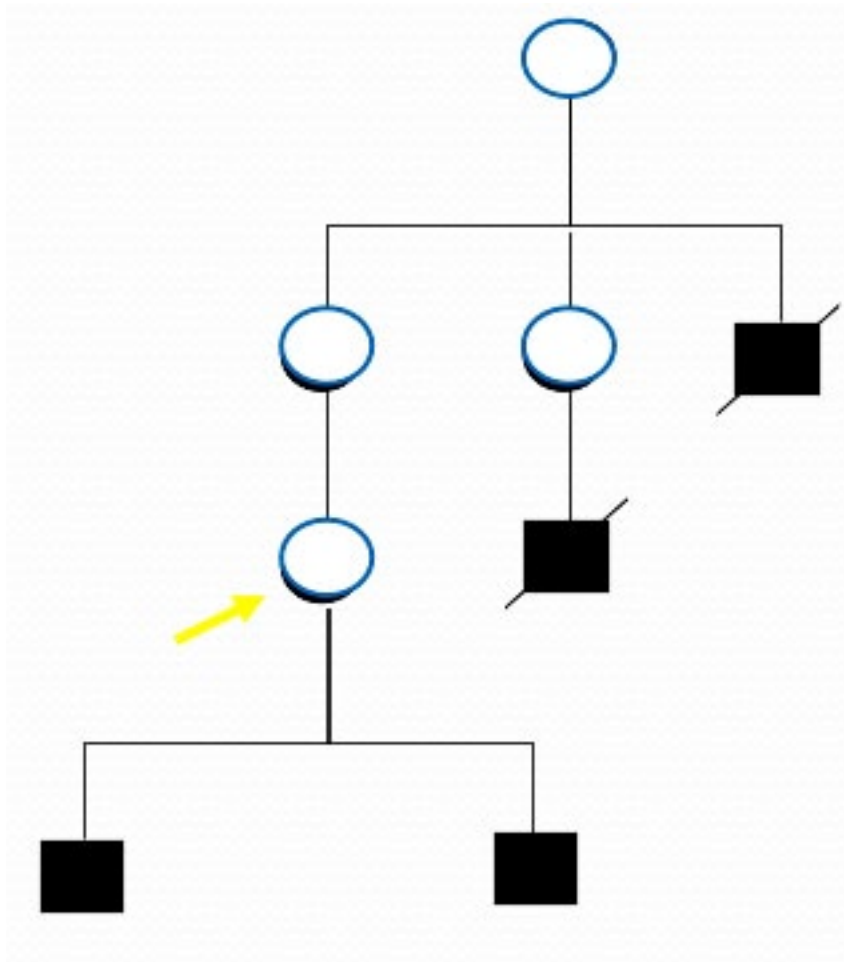
	probando portador	probando não-portador
risco prévio	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$
risco condicional (2 filhos saudáveis)	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$	1
risco conjunto		
risco relativo		
risco final		

Probabilidade de ser portadora, XL recessiva



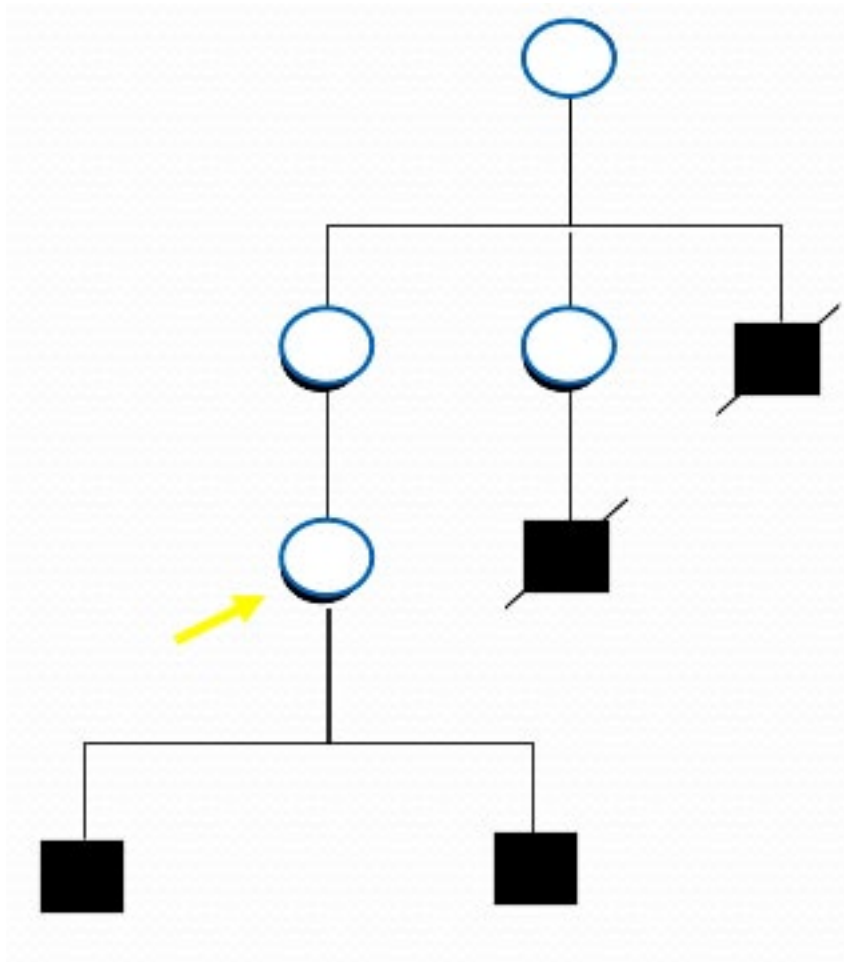
	probando portador	probando não-portador
risco prévio	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$
risco condicional (2 filhos saudáveis)	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$	1
risco conjunto	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$	$\frac{3}{4} = \frac{12}{16}$
risco relativo		
risco final		

Probabilidade de ser portadora, XL recessiva



	probando portador	probando não-portador
risco prévio	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$
risco condicional (2 filhos saudáveis)	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$	1
risco conjunto	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$	$\frac{3}{4} = \frac{12}{16}$
risco relativo	1	12
risco final		

Probabilidade de ser portadora, XL recessiva

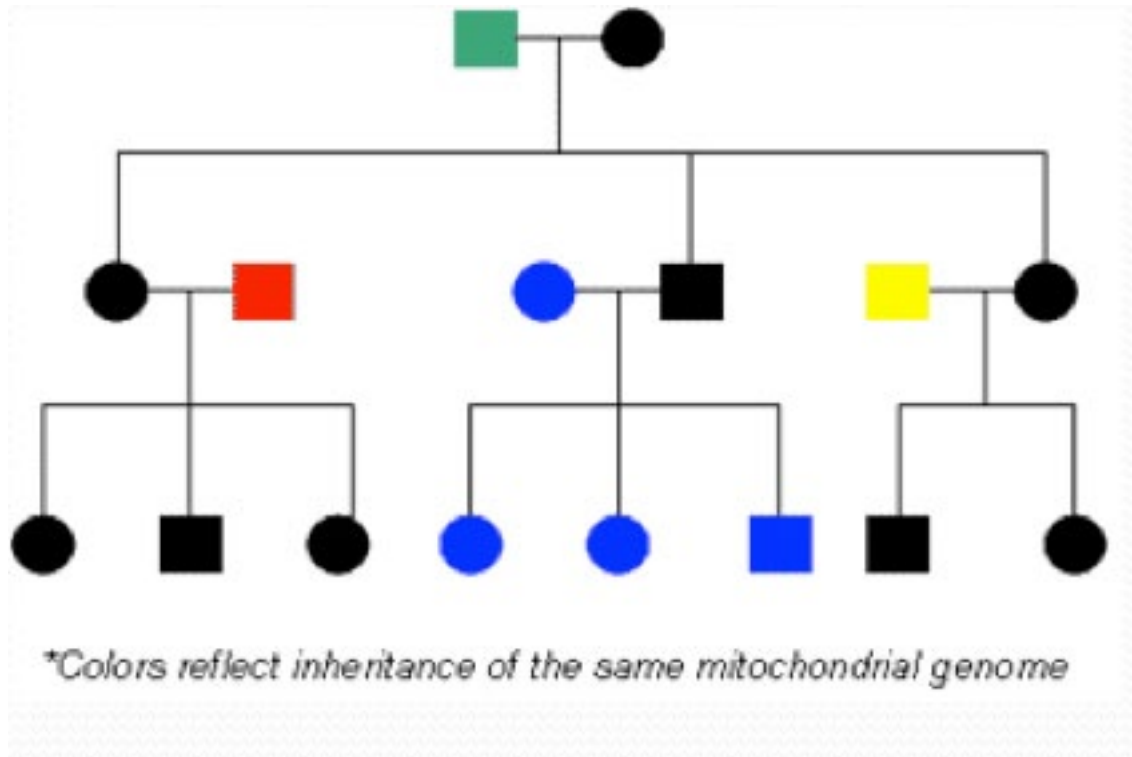


	probando portador	probando não-portador
risco prévio	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$
risco condicional (2 filhos saudáveis)	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$	1
risco conjunto	$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$	$\frac{3}{4} = \frac{12}{16}$
risco relativo	1	12
risco final	$\frac{1}{1+12} = \frac{1}{13}$	$\frac{12}{1+12} = \frac{12}{13}$

Probabilidade de ser portadora, XL recessiva

- Em um caso isolado, considerando que os homens doentes não têm descendência e a taxa de mutação é igual em homens e mulheres
 - ▶ Nova mutação : $1/3$
 - ▶ Mãe portadora e avó não portadora; $1/3$
 - ▶ Mãe e avó portadoras: $1/3$

Transmissão mitocondrial



Origem exclusivamente materna

Transmissão mitocondrial

- Atrofia ótica de Leber
- Nenhuma transmissão para os descendentes de homens
- Ambos os sexos são afectados, a relação entre estes depende da doença em particular e é provavelmente determinada por outros fatores, genéticos e ambientais
- As mulheres podem ser portadoras assintomáticas ou doentes, bem como toda a sua descendência feminina
- Heteroplasmia / homoplasmia
- Doença mitocondrial \neq transmissão mitocondrial

Aconselhamento genético

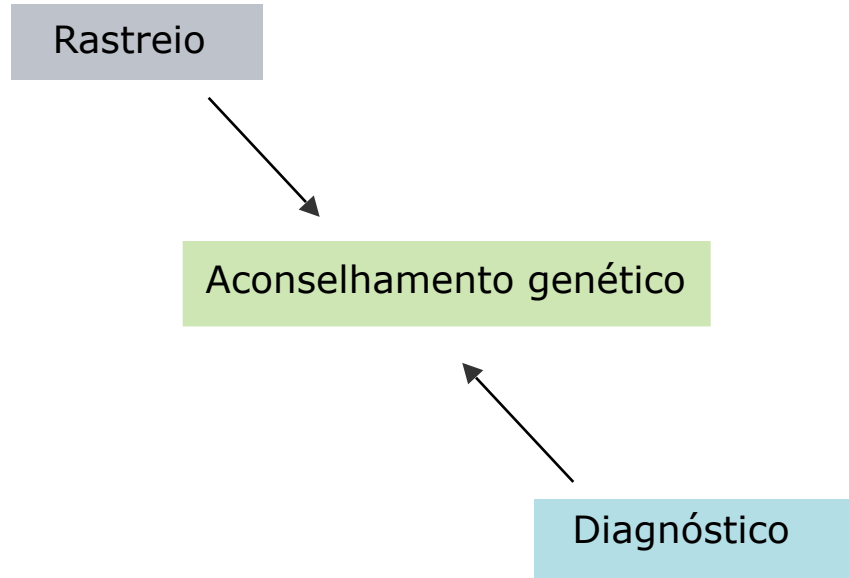
Lina Ramos

Aconselhamento genético

- O aconselhamento genético é um processo através do qual um indivíduo doente ou em risco para uma doença hereditária é informado da natureza e consequências da mesma, da possibilidade de a desenvolver ou transmitir e quais as opções para o manuseamento desta ou para um planeamento familiar, tendo em vista prevenir ou tratar precocemente.

- O Aconselhamento genético pode ser
 - ▶ pré-concepcional
 - ▶ na gravidez
 - ▶ ao nascimento ou após abortamento
 - ▶ na infância
 - ▶ na idade adulta

Aconselhamento genético



→ Rastreio

- ▶ Dirigido a população não doente
- ▶ Aplicável a todos os elementos de uma comunidade / região / país em risco
- ▶ Custos / benefícios avaliados
- ▶ Conduta adequada na avaliação e orientação dos resultados

→ Rastreio

- ▶ Prevalência da patologia em estudo
- ▶ Falsos positivos
- ▶ Falsos negativos
- ▶ Valores preditivos
- ▶ Análise criteriosa dos prestadores dos rastreios

→ Rastreio

- ▶ História familiar
- ▶ Teste do pézinho (fenilcetonúria, hipotiroidismo)
- ▶ Rastreio bioquímico (DPN)
- ▶ Rastreio imagiológico (cancro da mama)

Aconselhamento genético

- O aconselhamento genético é tanto mais orientado quanto mais preciso é o diagnóstico etiológico.
- O diagnóstico etiológico depende de muitos factores:
 - ▶ Heredograma com 3 gerações
 - ▶ História pré, peri e pós natal
 - ▶ História familiar
 - ▶ Exame físico exaustivo
 - ▶ Observar familiares sempre que necessário
 - ▶ Exames complementares de diagnóstico efectuados
 - ▶ Estudo anatomopatológico

Que diagnóstico?

- Diagnóstico específico
 - ▶ Prognóstico
 - ▶ Informação clínica útil para a família
 - ▶ Opções terapêuticas
 - ▶ Risco de recorrência
 - ▶ Possibilidades de opções reprodutivas para o indivíduo ou para a família

Porquê um diagnóstico etiológico?

- Benefícios para o doente
 - ▶ Abstenção de exames desnecessários
 - ▶ Possibilidade de tratamento
 - ▶ Acompanhamento apropriado
 - ▶ Vigilância das complicações associadas
 - ▶ Planeamento educativo

Porquê um diagnóstico etiológico?

- Benefícios para o doente
 - ▶ Conhecimento do prognóstico a curto e a longo prazo
 - ▶ Acesso a acompanhamento e apoio institucional
 - ▶ Possibilidade de contacto com outras famílias em situação similar
 - ▶ Aconselhamento genético

Que protocolos?

- ▶ Vários protocolos são propostos
- ▶ Deve imperar o bom senso
- ▶ Ser criteriosos na avaliação clínica
- ▶ Exames complementares sequenciais tendo em conta os benefícios para o diagnóstico etiológico
- ▶ Estudos específicos dispendiosos a ponderar caso a caso quer no diagnóstico quer no estudo de familiares em risco.
- ▶ Avaliação interdisciplinar

Conceitos comuns na população

- ▶ Todas as doenças ou anomalias presentes no nascimento têm origem genética e são hereditárias
- ▶ Alterações cromossômicas são sempre herdadas
- ▶ As doenças genéticas ou o estado de portador é detectado pela análise dos cromossomas

Conceitos comuns na população

- ▶ Ausência de outros familiares afectados significa que a doença não é herdada
- ▶ Se o risco de recorrência é de 1 em 4 e o primeiro filho é afectado os outros serão saudáveis
- ▶ Confusão entre risco de ser portador e de ser afectado
- ▶ Alterações físicas e emocionais são causa de anomalia fetal

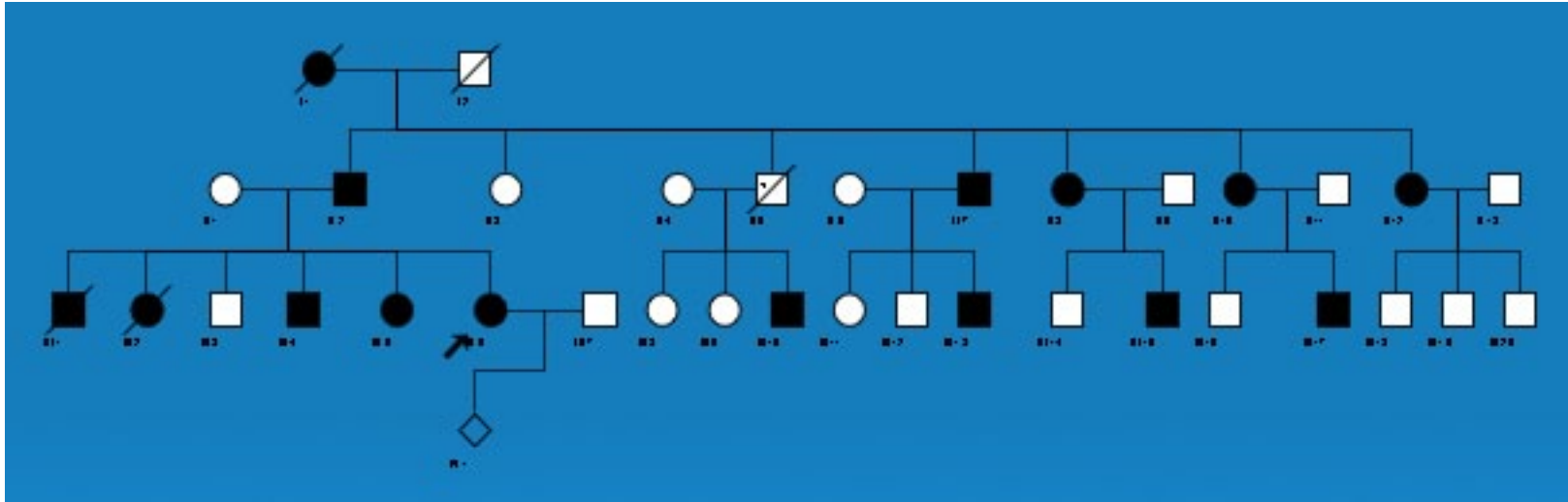
Aconselhamento genético

- Hereditariedade mendeliana
- Hereditariedade não mendeliana

→ Hereditariedade autossômica dominante

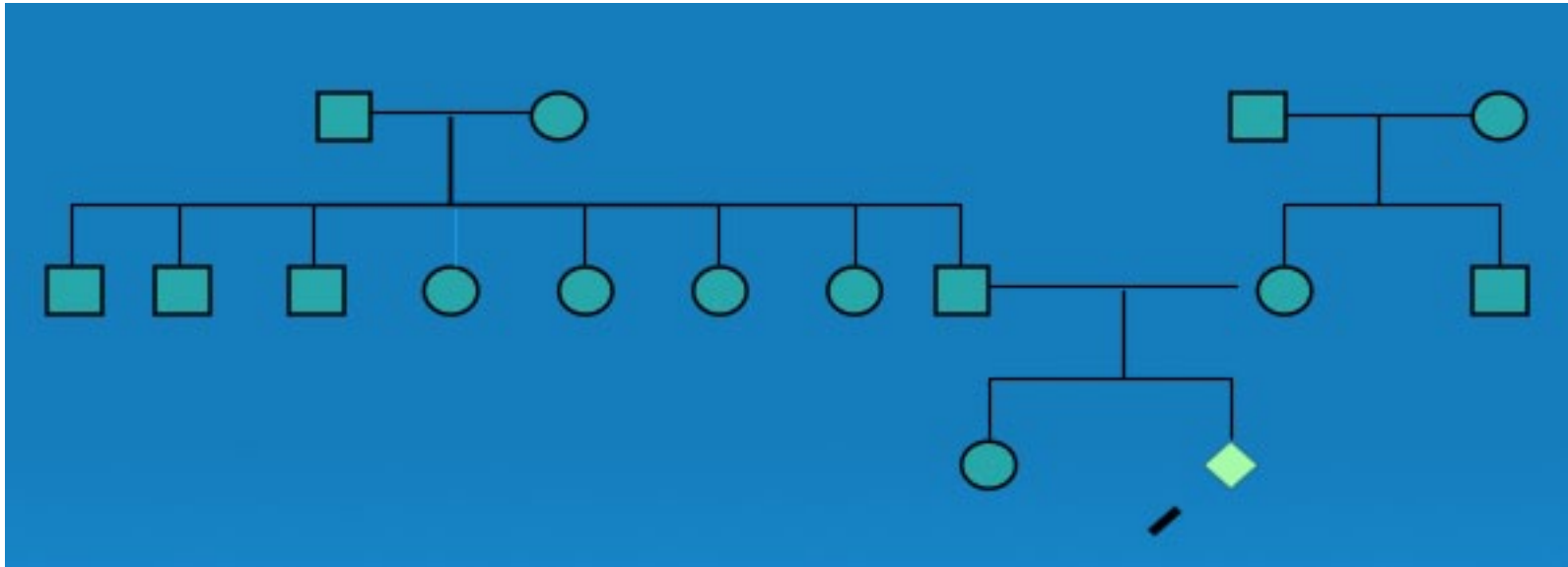
- ▶ Indivíduos afectados são heterozigóticos
- ▶ Risco de transmissão da doença aos descendentes de 50%
- ▶ Mutação de novo – Progenitores com alelos normais (risco inferior a 1%)
- ▶ Mosaicismo gonadal – presença de mutação na linha germinativa e a sua ausência nas células somáticas
- ▶ Penetrância incompleta ou de expressividade variável
- ▶ Antecipação – a expressão clínica de um gene mutado agrava-se e/ou manifesta-se mais precocemente de geração em geração

Aconselhamento genético



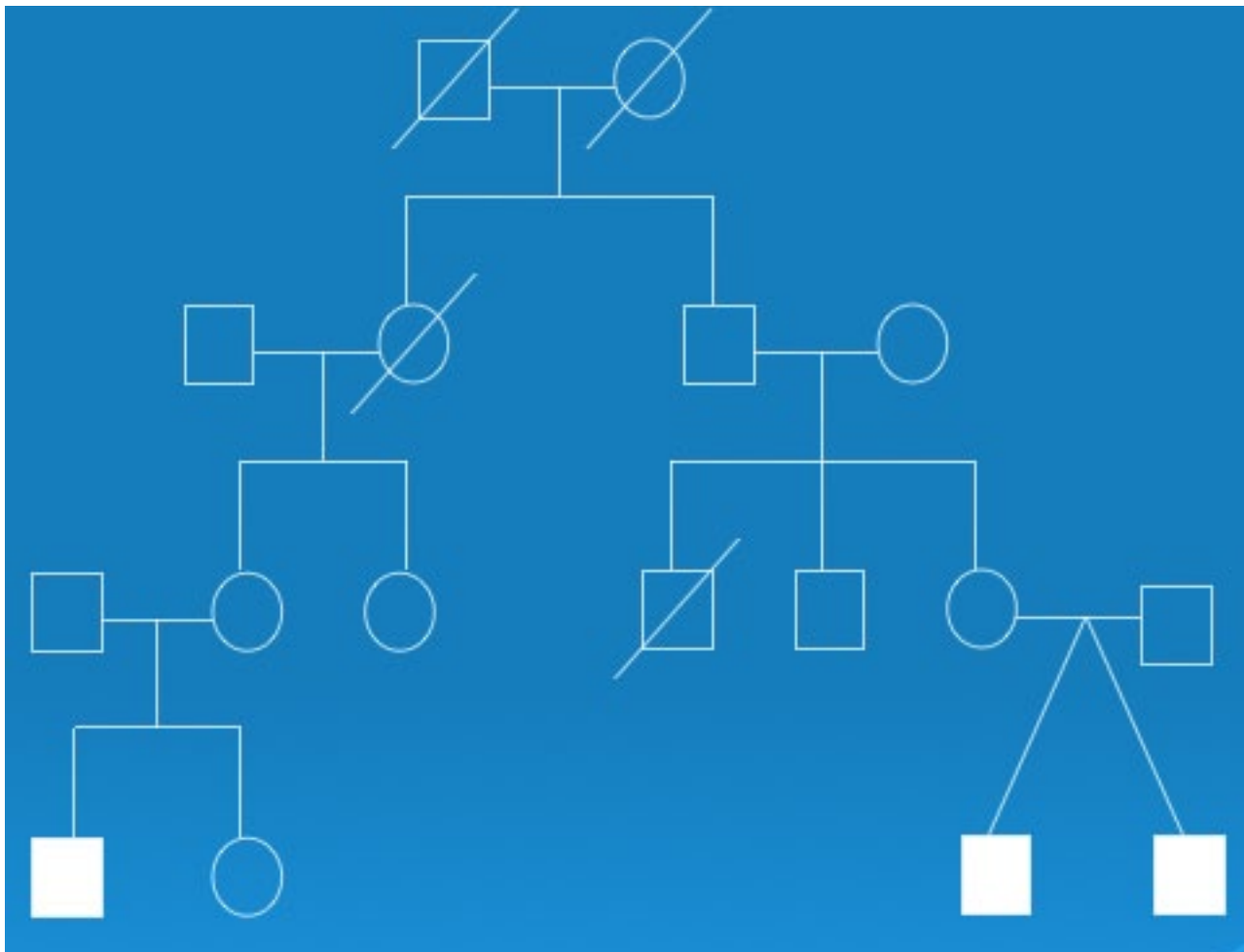
→ Hereditariedade autossómica recessiva

- ▶ Genes mutados só se manifestam em homozigotia
- ▶ Ambos os alelos são afectados igualmente
- ▶ A doença só ocorre numa geração
- ▶ A consanguinidade é um factor de risco
- ▶ O primeiro caso na família (homozigoto) permite identificar a heterozigotia dos pais (um alelo normal e um alelo mutado)
- ▶ Risco de recorrência em irmãos do doente é de 25%



→ Hereditariedade recessiva ligada ao X

- ▶ Anomalias devido a mutação recessiva no cromossoma X
- ▶ Muito mais frequente no sexo masculino
- ▶ As mulheres heterozigóticas são o dobro dos homens afectados (têm dois cromossomas X)
- ▶ Risco de 50% de uma mulher ter filhas heterozigóticas e 50% de ter filhos afectados
- ▶ Inactivação do cromossoma X
- ▶ Mosaicismo gonadal deve também ser considerado (Duchenne)



→ Hereditariedade dominante ligada ao X

- ▶ Pouco frequente
- ▶ Patologia mais frequente no sexo feminino
- ▶ Morte in utero no sexo masculino
- ▶ Exclusão desta situação num feto masculino a termo
- ▶ Irmãos dos afectados (sexo masculino) nunca são doentes
- ▶ As irmãs têm possibilidades iguais de serem normais ou doente

... mas cada vez são mais os conceitos novos que vão surgindo.

Hereditariedade não mendeliana

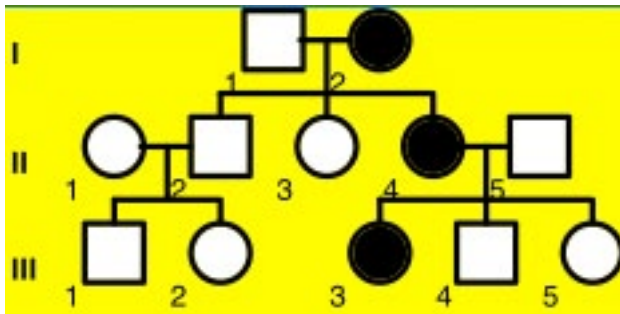
- Monogénica não mendeliana
 - ▶ Limitada ou influenciada pelo sexo
 - ▶ Mutações dinâmicas
 - ▶ Imprinting gamético
 - ▶ Hereditariedade mitocondrial

- Hereditariedade digénica

- Hereditariedade poligénica

Limitada ou influenciada pelo sexo

- ▶ Cancro da mama/ovário e mutações nos genes BRCA1 e BRCA2
- ▶ Puberdade precoce e mutação no receptor LH (AD)
- ▶ Pseudohermafroditismo masculino e mutação no receptor LH (AR)



Mutações dinâmicas

- ▶ X frágil (CGG)
- ▶ Distrofia miotónica (CTG)
- ▶ Doença de Huntington (CAG)
- ▶ Ataxias espinho cerebelosas (CAG)
- ▶ Ataxia de Friedreich (GAA)
- ▶ Epilepsia mioclónica progressiva (CCC CGC CCC GCG)

Aconselhamento genético

Patologia	Frequência na população (%)	Importância dos factores hereditários (%)
Hipertensão idiopática	5	62
Úlcera péptica	4	37
Asma	4	80
Esquizofrenia	1	85
Cardiopatía congénita	0,5	35
Patologia do tubo neural	0,5	60
Estenose hipertrófica do piloro	0,3	75
Luxação congénita da anca	0,1	60
Pé boto	0,1	68
Lábio leporino	0,1	76
Autismo	0,03	92

Variação com o nº de familiares afectados e o seu parentesco

Familiar com lábio leporino	Progenitor	Irmão	Dois irmãos	Progenitor e irmão
Risco de recorrência (%)	4	3,9	10	15
Familiar com cardiopatia congénita	Progenitor	Irmão	Dois irmãos	Progenitor e irmão
Risco de recorrência (%)	3	2	10	10
Familiar com diabetes mellitus	Progenitor	Irmão	Dois irmãos	Progenitor e irmão
Risco de recorrência (%)	4	7	15	15
Familiar com esquizofrenia	Progenitor	Irmão	Dois irmãos	Progenitor e irmão
Risco de recorrência (%)	13	9	12	15

Aconselhamento genético

A M, 27 anos, grávida de 13 semanas

Motivo de Consulta: atraso mental ligeiro

Antecedentes Pessoais:

→ I gestação de casal jovem, não consanguíneo

Grávida:

- ▶ Epilepsia mioclónica com início aos 7 anos
- ▶ Dificuldades de aprendizagem
- ▶ Ataxia e movimentos coreiformes desde há 6 meses
- ▶ Terapêutica com Valproato de Sódio

Antecedentes Familiares:

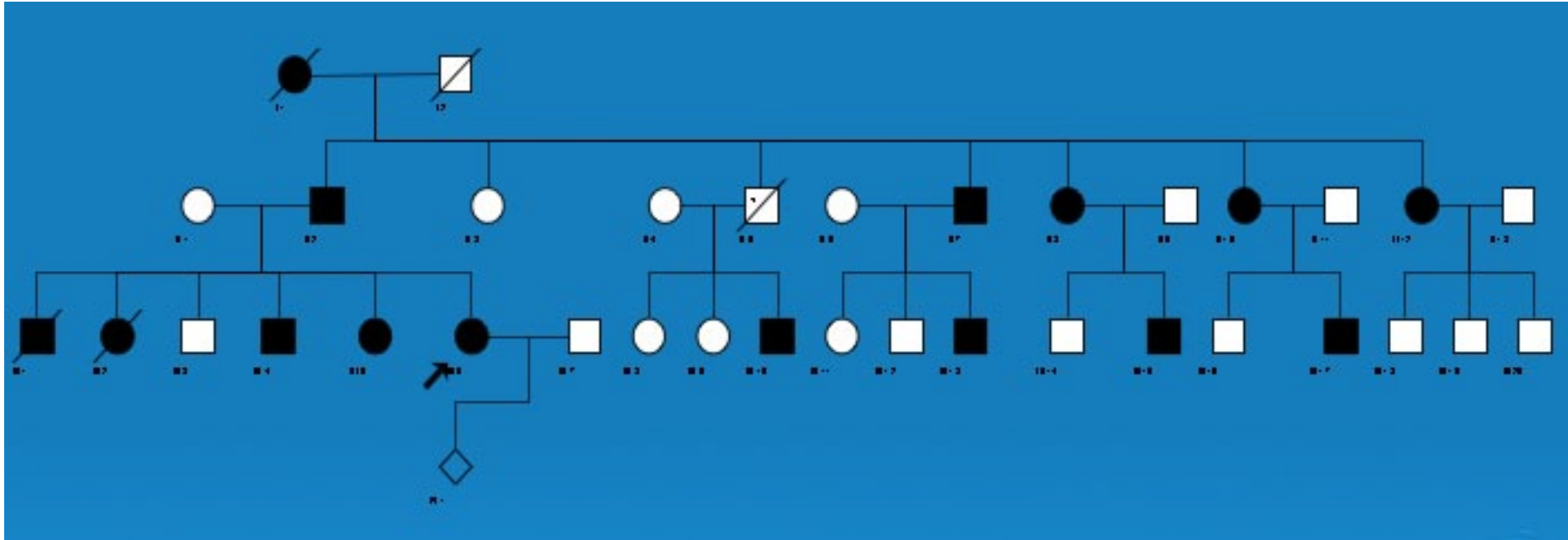
- Dois irmãos falecidos aos 9 e 12 anos (atraso de desenvolvimento psicomotor e epilepsia).
- Dois irmãos com 22 (figura) e 28 anos com epilepsia mioclónica, ataxia desde a infância e perda de marcha autónoma desde a adolescência.

Diagnóstico até então

→ Epilepsia mioclónica provavelmente de causa autossômica recessiva

... mas

- ▶ Pai da grávida com ataxia e disartria desde os 50 anos
- ▶ Tios paternos e avó paterna com ataxia
- ▶ Primos com atraso de desenvolvimento psicomotor moderado a grave, epilepsia e ataxia



História familiar de doença de hereditariedade autossômica dominante

Comentários

- A dificuldade de efectuar um diagnóstico etiológico sobretudo em patologias pouco frequentes, torna muitas vezes impossível um diagnóstico pré-natal em grávidas sem orientação prévia.
- A história familiar mais precisa poderia, neste caso, ter conduzido a um diagnóstico mais precoce.
- Felizmente foi possível confirmar molecularmente o diagnóstico e proceder atempadamente ao diagnóstico pré-natal molecular solicitado pelo casal.

A. R., 32 anos

Motivo de Consulta: Estudo de atrofia ótica de Leber

mas,

o marido com 34 anos

→ **34 Anos**

- ▶ Surdez grave
- ▶ Ausência de visão no O E, miopia grave no OD
- ▶ Achatamento da face
- ▶ “Articulações largas” (joelhos e punhos) com dor à manipulação
- ▶ Estatura 157 cm

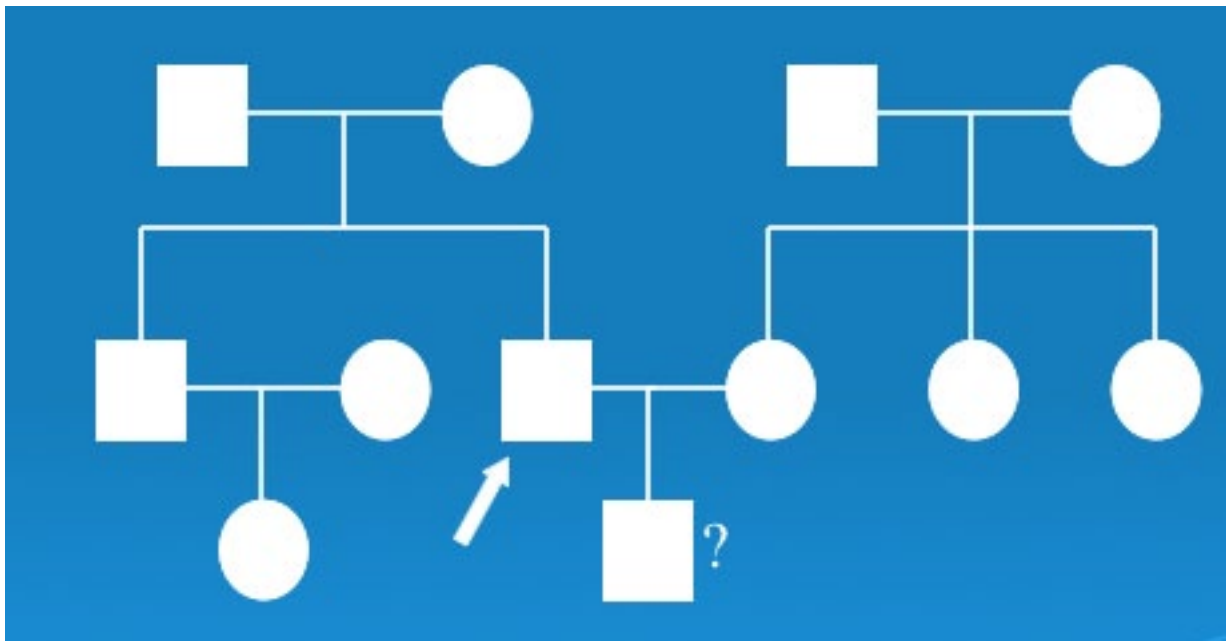
→ **7 Anos**

- ▶ Descolamento da retina após pequena queda de bicicleta
- ▶ Artralgias

→ Rx

- ▶ Braquidactilia
- ▶ Tronco e ossos longos - curtos
- ▶ Alterações meta-epifisárias dos membros + alterações degenerativas da coluna
- ▶ Sinais de artrose importante nos joelhos

→ **Δ Síndrome de Stickler**



S.D.R., DN 23/11/95

- ▶ Antecedentes pessoais irrelevantes

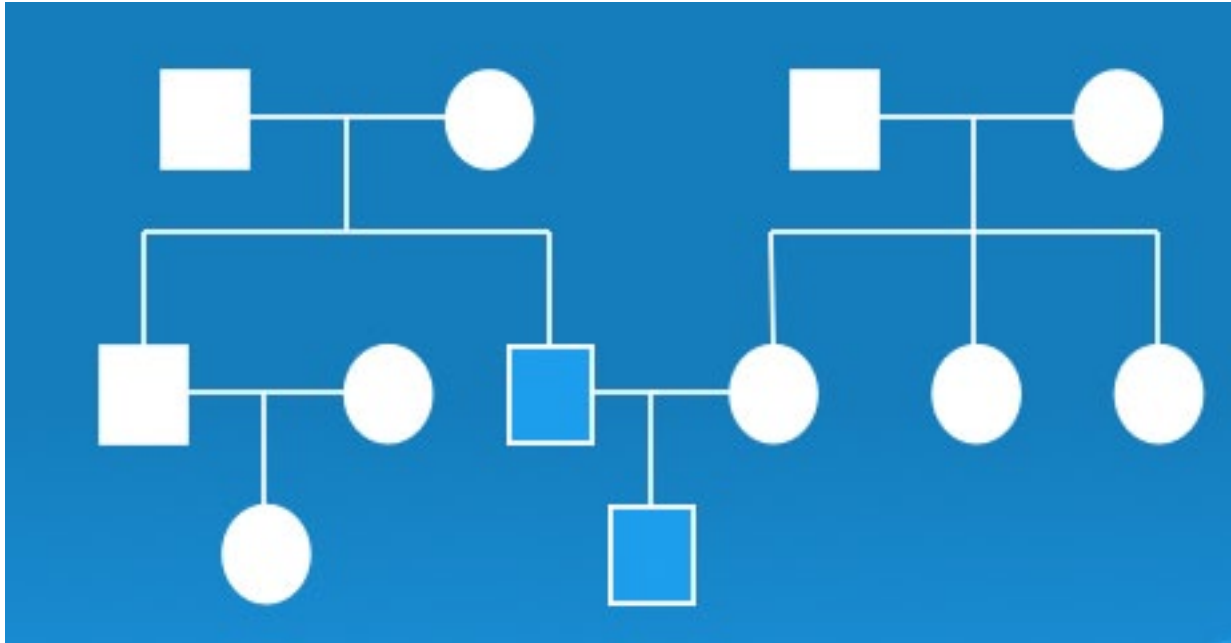
→ 4 Anos

- ▶ Epicanto; hipertelorismo; ponte nasal larga; nariz pequeno; narinas antevertidas
- ▶ Micrognatia; má oclusão dentária
- ▶ Achatamento da face
- ▶ Pav. auriculares ligeiramente displásicos e rodados posteriormente
- ▶ Estatura no P5
- ▶ “Articulações largas” (cotovelos, punhos e joelhos) com dor à manipulação e sinais inflamatórios intermitentes nos joelhos

Aconselhamento genético

- Ex. Oftalmológico - Miopia grave
(OD 9 dioptrias e OE 10 dioptrias)
- Ex. Otorrinolaringológico - Normal
- Ecografia cardíaca - Normal
- Rx do esqueleto – alterações meta-epifisárias

Terapia laser (ocular) + fisioterapia



Comentários

- O Síndrome de Stickler tem hereditariedade autossômica dominante
- Estar atento à história familiar é sempre importante, mesmo que o diagnóstico de quem nos procura esteja já efectuado.
- Neste caso ao ser valorizada a situação clínica do marido foi possível oferecer uma terapêutica ao pai e ao filho com vista a prevenir o agravamento da doença.

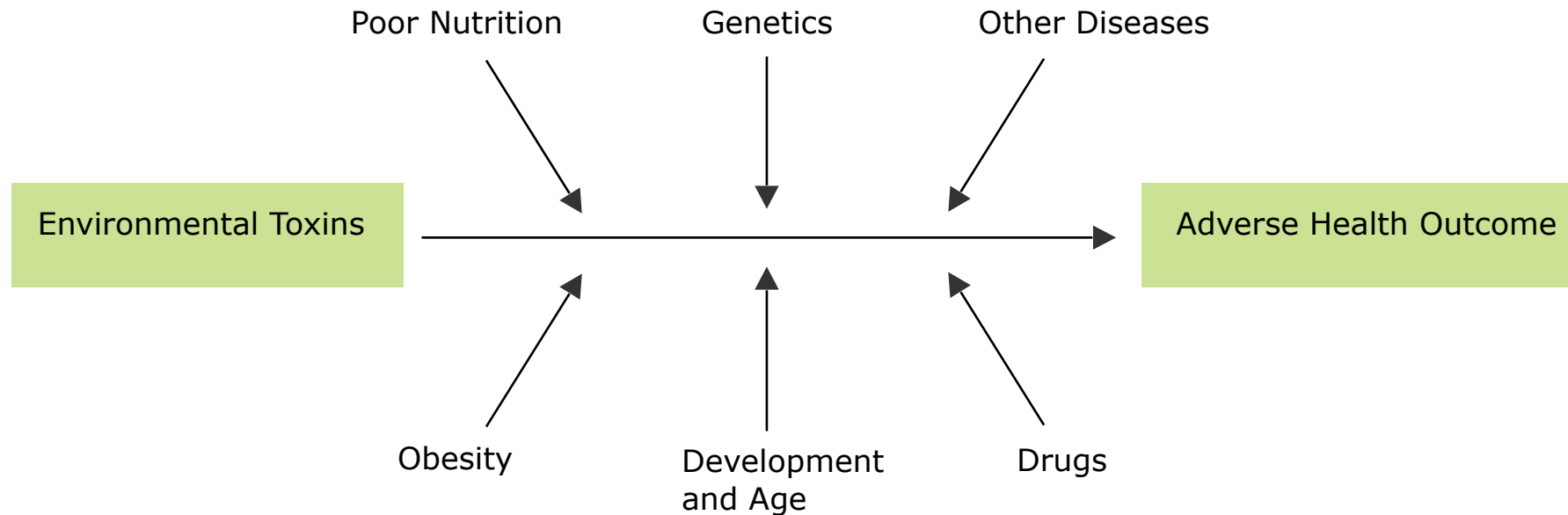
→ **Testes pré-sintomáticos/preditivos**

Aspectos éticos, sociais e legais

- ▶ Consentimento informado
- ▶ Confirmação molecular
- ▶ Teste preditivo
- ▶ Testes pré-sintomáticos em crianças
- ▶ Confidencialidade
- ▶ Implicações no trabalho
- ▶ Implicações na aquisição de seguros
- ▶ Opções reprodutivas

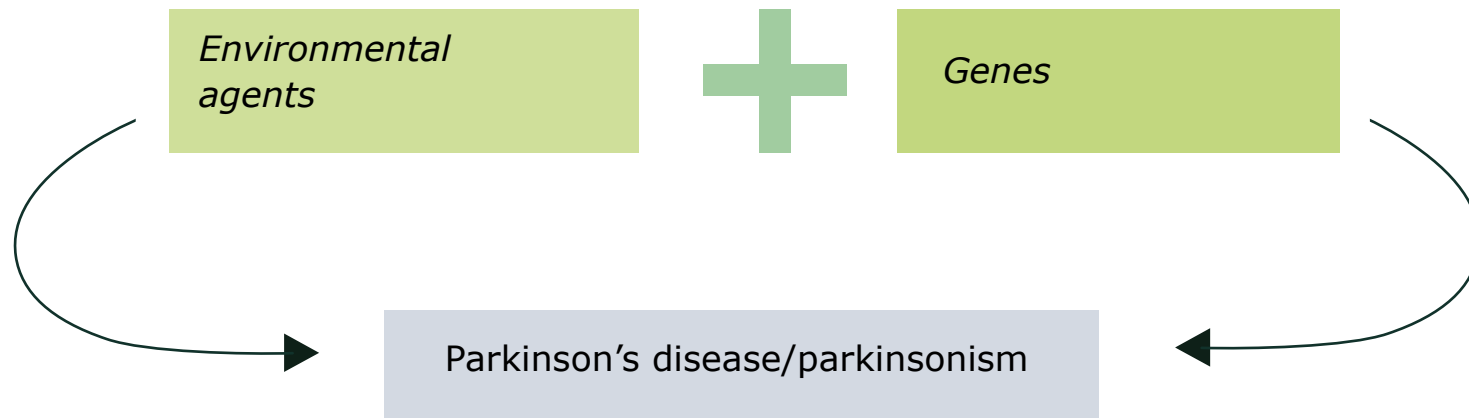
→ Testes pré-sintomáticos/preditivos

Doenças neurodegenerativas multifactoriais



→ Testes pré-sintomáticos/preditivos


Doenças neurodegenerativas multifactoriais



Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

IMG

- Exames imagiológicos:
 - ▶ Ecografia
 - ▶ RMN
- Estudos citogenéticos
 - ▶ Citogenética convencional
 - ▶ FISH
- Estudos moleculares
- Estudos enzimáticos
- Estudos bioquímicos

 Com ou sem diagnóstico etiológico

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

IMG

- Observação do feto e placenta
- Registo fotográfico
- Colheita de material biológico para confirmação de resultados prévios ou outros
- Radiograma
- Estudo anatomopatológico

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

IMG

Não foi possível amniocentese ou cordocentese

Cariótipo em fibroblastos – 46,XY

Estudo anatomopatológico – válvulas da uretra posterior; sem outras anomalias

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

IMG

DPN ecográfico: rins de grandes dimensões com má diferenciação cortico-medular e pés botos

Cariótipo – em curso

Estudo anatomopatológico – aguarda

Diagnóstico - Meckel Gruber

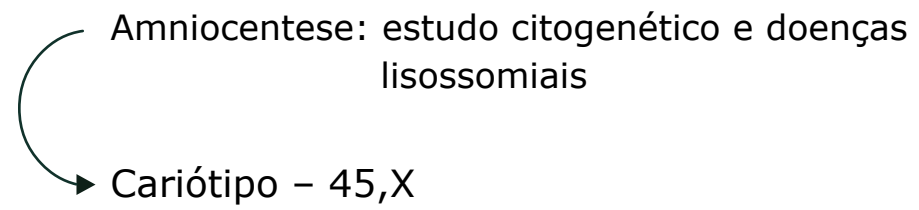
Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

Abortamento /morte fetal in utero

- Observação do feto, cordão umbilical e placenta
- Registo fotográfico
- Colheita de material biológico para exames complementares de diagnóstico
- Radiograma
- Estudo anatomopatológico

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

Abortamento / morte fetal in utero



Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

Abortamento / morte fetal in utero

Serologias maternas

Grupo TORCH – Negativo

Parvovírus B19 – Negativo

Amniocentese

Cariótipo – 46,XX

Estudo actividade enzimática
lisossomial

Exame Físico do Feto

Hidrópsia com ascite volumosa.

Hipertelorismo.

Pavilhões auriculares de
implantação baixa.

Estudo Anatomopatológico

Confirma a ausência de outras
anomalias

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

Abortamento / morte fetal in utero

ACTIVIDADE ENZIMÁTICA NOS AMNIÓCITOS

β -GLUCORONIDASE – 1,1nmol/h/mg

(Control = 59nmol/h/mg)

DIAGNÓSTICO

MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VII

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

RN malformado

- Observação
- Imagiologia
 - ▶ Ecografias transfontanelar, cardíaca e renal
 - ▶ RX de esqueleto
 - ▶ RMN
- Colheita de material biológico para exames complementares de diagnóstico
 - ▶ Citogenética (convencional ou molecular)
 - ▶ Biologia molecular (orientado)
 - ▶ Bioquímica (orientado)
 - ▶ Biopsia de pele e extracção de DNA sempre que indicado e houver risco de morte



Quando a vida não está em risco os exames deverão ser criteriosos e sequenciais

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

RN malformado

Ecocardiograma gêmea 1: ventrículo esquerdo e aorta hipoplásicos.

Ecocardiograma gêmea 2: canal atrioventricular completo.

Ecografia Transfontanelar gêmeas 1 e 2: ventriculomegália, agenesia do corpo caloso, hipoplasia do vermis e do cerebelo, aumento da cisterna magna com anomalia tipo Dandy-Walker na gêmea 1.

Ecografia renal: sem anomalias.

Cariótipo gêmea 1: 46,XX,ish22q11.2(D22S75x2),subtel(41x).

Cariótipo gêmea 2: 46,XX.

Ácidos gordos de cadeia muito longa: ?

DNA guardado.

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

▲ Síndrome 3 C

Óbito no hospital de área da residência ao mês e aos 2 meses de idade respectivamente.

Apesar de solicitado não fez biopsia de pele após morte.



Posteriormente: **doença de peroxisomas**

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

Aconselhamento genético

- ▶ Em todos os casos
- ▶ Ao casal sempre que possível
- ▶ Em tempo útil para o casal
- ▶ Em ambiente que permita a confidencialidade

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

Aconselhamento genético

- Após reavaliação de todos os dados
 - ▶ história clínica
 - ▶ resultados analíticos:
 - citogenética, molecular, bioquímicos, enzimáticos, ...
 - ▶ imagiologia:
 - ecografias, radiogramas, RMN, ...
 - ▶ estudo anatomopatológico

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

Aconselhamento genético

→ Na consulta

- ▶ reavaliar a história clínica
- ▶ informar sobre os resultados
- ▶ referir as implicações dos resultados
- ▶ a possibilidade de estabelecer uma etiologia precisa ou não
- ▶ as possibilidades e os limites de um diagnóstico pré-natal orientado
 - citogenético, molecular, bioquímico, enzimático, ecográfico, ...
- ▶ as possibilidades e os limites de um diagnóstico pré-implantatório

Ac. genético após IMG, abortamento e RN malformado

Aconselhamento genético

→ Na consulta

- ▶ avaliar se se trata de uma situação com riscos para familiares, e referi-los se for o caso
- ▶ reforçar a garantia de manter a confidencialidade, mesmo perante familiares interessados
- ▶ disponibilidade do serviço para nova consulta ao casal ou a familiares em risco e para a articulação com um centro de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação
- ▶ realização de relatório

- É sempre possível!
 - ▶ Com ou sem diagnóstico específico
 - ▶ Após avaliação cuidadosa e personalizada
 - ▶ Ponderar sempre a relação custo/benefício de todo o procedimento
 - ▶ Em todas as circunstâncias
 - No adulto e na criança doentes ou saudáveis (mas em risco)
 - No período neonatal
 - Após morte fetal
 - Durante a avaliação de um feto com alterações
 - Após IMG

 **Doenças Hereditárias do Metabolismo
- da suspeita diagnóstico à terapêutica**

Paula Garcia

Introdução

→ DHM

- ▶ Individualmente raras (<1/400 000)
- ▶ Coletivamente numerosas (1/650)
- ▶ Rastreamento neonatal com espectrometria de massa
 - diagnóstico pré-sintomático > 50 DHM (24)
- ▶ Continuam a ser necessários métodos de rastreamento clínico e bioquímico básicos antes de recorrer a meios sofisticados
 - Rápidos, acessíveis, permitem início de medidas terapêuticas



8^a ed 2001

7^a ed 1995

Diagnóstico – princípios básicos Considerar DHM:

- Paralela/ com outros mais comuns
(ex: sépsis, encefalopatia hipóxico isquêmica, intoxicação...)
- Situações que persistem ou que evoluem de forma incomum, após as primeiras medidas terapêuticas
- Mortes inexplicadas (neonato), especialmente às atribuídas a sépsis.

“Do not miss a treatable disorder
First take care of the patient (emergency treatment)
And then the family (genetic counselling)”

Jean Marie Saudubray

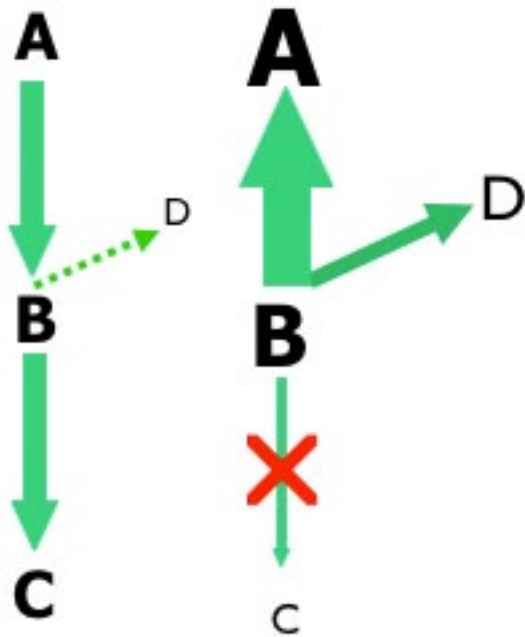
Diagnóstico – princípios básicos

- Não confundir sinal (hiperlactacidemia) ou síndrome (Dça de Leigh) com diagnóstico etiológico (défice em PDH)
- DHM pode apresentar-se em qualquer idade (feto → adulto)
- Maioria transmitida de forma AR
- Considerar em primeira linha as patologias tratáveis (DHM ++ tipo intoxicação), sobretudo em situações de emergência
- Consultar os centros de referência (clínicos e laboratoriais)

Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)

Conceito clássico:

défice enzimático → bloqueio via metabólica



↑ substrato

↓ produto

produto aN

Primeiros defeitos enzimáticos

1948 – Metahemoglobinémia

1952 – Glicogenose I

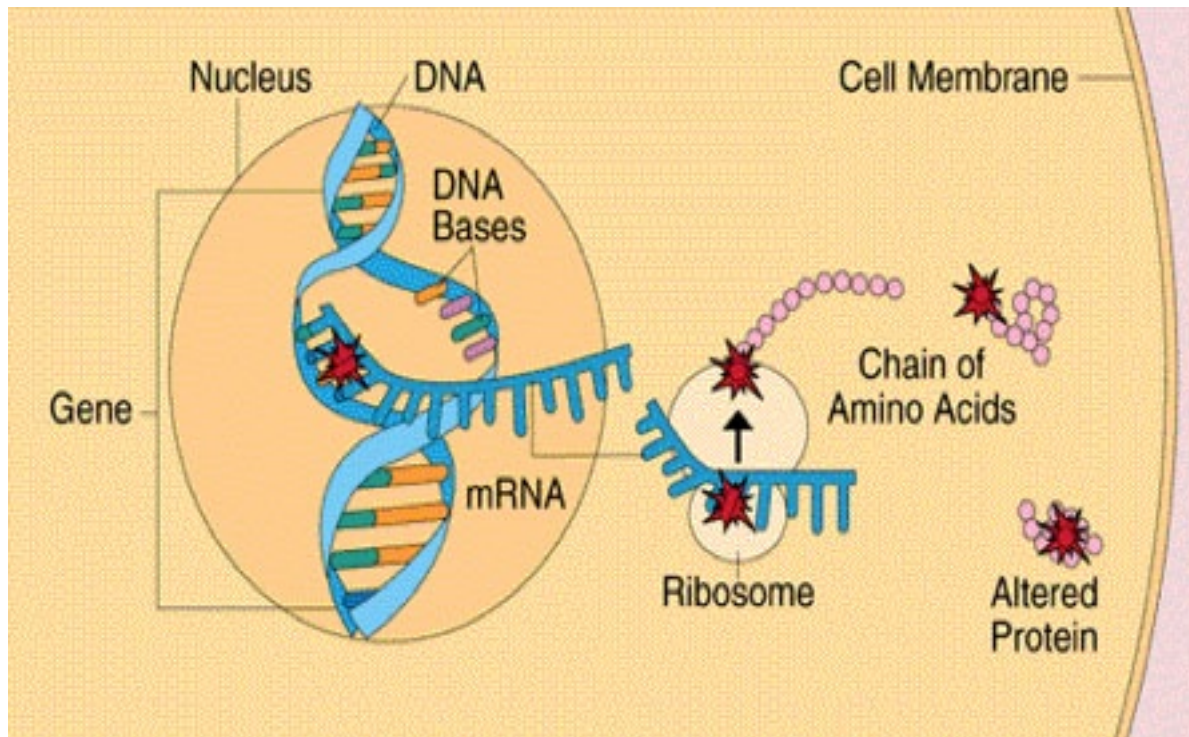
1953 – Fenilcetonúria Clássica

1956 – Galactosémia

Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)

Gene → Proteína → Função

enzimática/outra (ex: transportador)



DHM - “D^{as} raras” ou “órfãs”

Doenças órfãs

- qualquer etiologia
- risco de vida / invalidez crónica
- prevalência mto baixa: UE <1:2.000

Fonte: Orphanet

>7.000 doenças raras

80% - de origem genética

(d^{as} hereditárias do metabolismo > 600 /Saudubray 2012)

PKU ~1:8.000 (Portugal) (Comissão Nac. Diagn Precoce)

Hipercolesterolemia familiar heteroz.~ 1:500 (Scriver)

DHM - incidência

Acidúrias orgânicas (1994)

Holanda 1/2.200

Israel 1/5.200

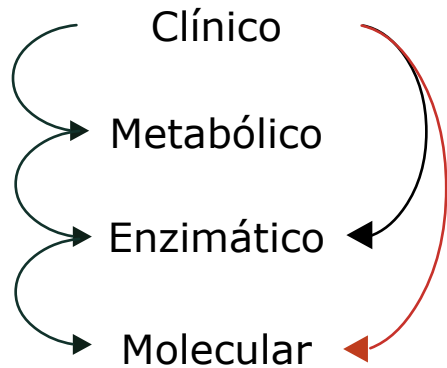
Inglaterra1/7.300

França1/13.000

Alemanha (W) 1/ 6.700

Alemanha (L) < 1/100.000

DHM – níveis de diagnóstico



DHM – “puzzle” diagnóstico



DHM - Classificação clínica (Saudubray)

I) D^{cas} afetam um órgão ou sistema

Sintomas uniformes; diagnóstico “simples”

Ex: Osteogénese imperfeita, HiperCLT familiar

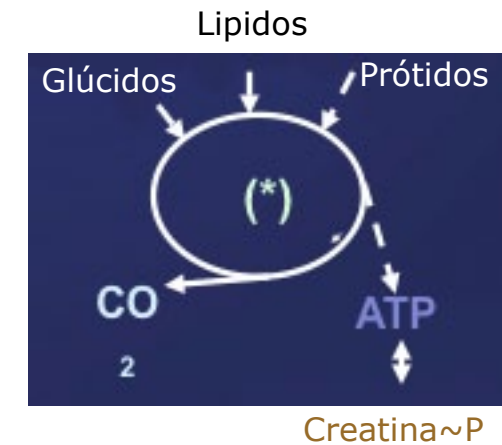
II) D^{cas} afetam uma via metabólica comum a vários órgãos ou localizadas a um órgão → alt. sistémicas

Classificação fisiopatológica

- Intoxicação
- Défice energético (*)
- Alt. metabolismo de moléculas complexas



HiperCLT familiar homozigótica



DHM – classificação fisiopatológica (Saudubray)

I - Intoxicação (dças do metabolismo intermediário)

intoxicação endógena aguda e/ou progressiva

↑ tóxicos próximos ao bloqueio enzimático

-- Intervalo livre --

Sintomas frequente/ dependentes de situações intercorrentes (catabolismo) e/ou alimentação

vômitos

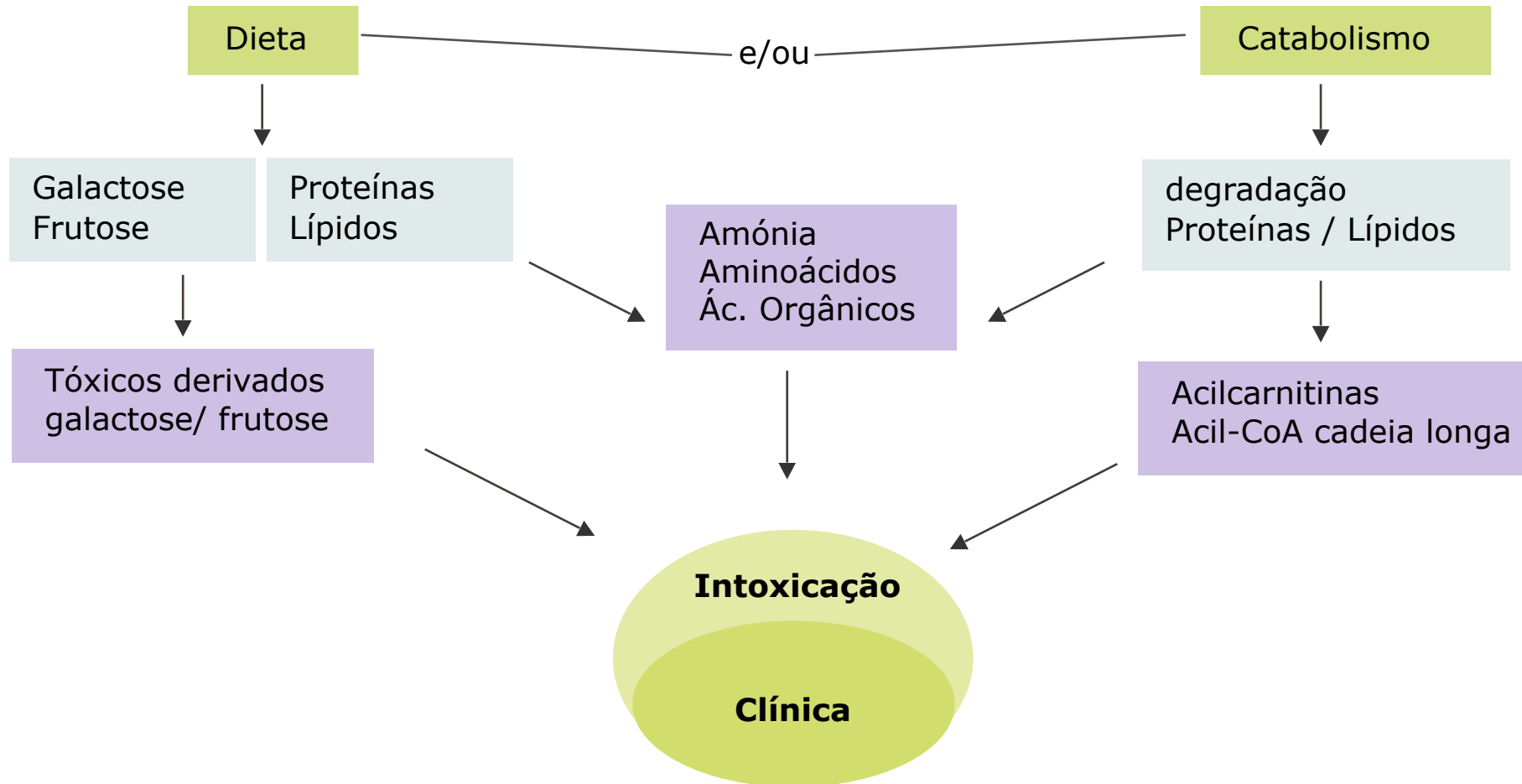
coma precoce

insuficiência hepática

tubulopatia renal

ADPM

Doenças por intoxicação Patogenia



DHM – classificação fisiopatológica (Saudubray)

I - Intoxicação - diagnóstico

Catabolismo de AA:

Aminoacidopatias - PKU, MSUD, HOM, TYR

Acidurias Orgânicas - MMA, PA, IVA

Dças Ciclo Ureia – déficit OTC

Bioq geral

AA, AO (ác orótico)

perfil de acilcarnitinas

Estudos enzimáticos

Estudos moleculares

Intolerância a açúcares:

galactosémia

frutosémia

Bioq geral

Açúcares redutores na urina

Estudos enzimáticos

Estudos moleculares

Intoxicação por metais: Wilson, Menkes

Bioq geral

Cobre e ceruloplasmina

Estudos moleculares

Porfirias

Bioq geral

5-ALA, PBG, coproporfirinas

Estudos enzimáticos

Estudos moleculares

Algoritmo diagnóstico

Types	Clinical type	Acidosis/ Ketosis	Other signs	Most usual diagnosis (disorder or enzyme deficiency)	Elective methods of investigation
I	Neurological deterioration, »Intoxication« type Slow movements Hypertonia	Acidosis – DNPH +++ Acetest –/±	NH ₃ N or ↑ ± Lactate N Blood count N Glucose N Calcium N	MSUD (distinctive odor)	Aminoacid chromatography (plasma, urine) Blood spot for tandem MS-MS
II	Neurological deterioration, »Intoxication« type Fast movements Dehydration	Acidosis ++ Acetest ++ DNPH –/± Ketoacidosis	NH ₃ ↑ +/++ Lactate N or ↑ ± Blood count: leucopenia, thrombopenia Glucose N or ↑ + Calcium N or ↓ +	Organic acidurias (MMA, PA, IVA, MCD)	OAC by GLCMS (urine, plasma) Carnitine (plasma) Carnitine esters by tandem MS (urine, plasma) Blood spot for tandem MS-MS
IV a)	Neurological deterioration, »intoxication« type, Moderate hepato-cellular disturbances Hypotonia, seizures, coma	Acidosis – (alkalosis) Acetest –/+ DNPH –	NH ₃ ↑ +/+++ Lactate N or ↑ + Blood count N Glucose N Calcium N	Urea cycle defects Triple H syndrome Fatty acid oxidation defects (GA II, CPT II, VLCAD, LCHAD, CAT) PA, MMA, IVA	AAC, OAC (plasma, urine) Orotic acid (urine) Liver or intestine enzyme studies (CPS, OTC)

Algoritmo diagnóstico

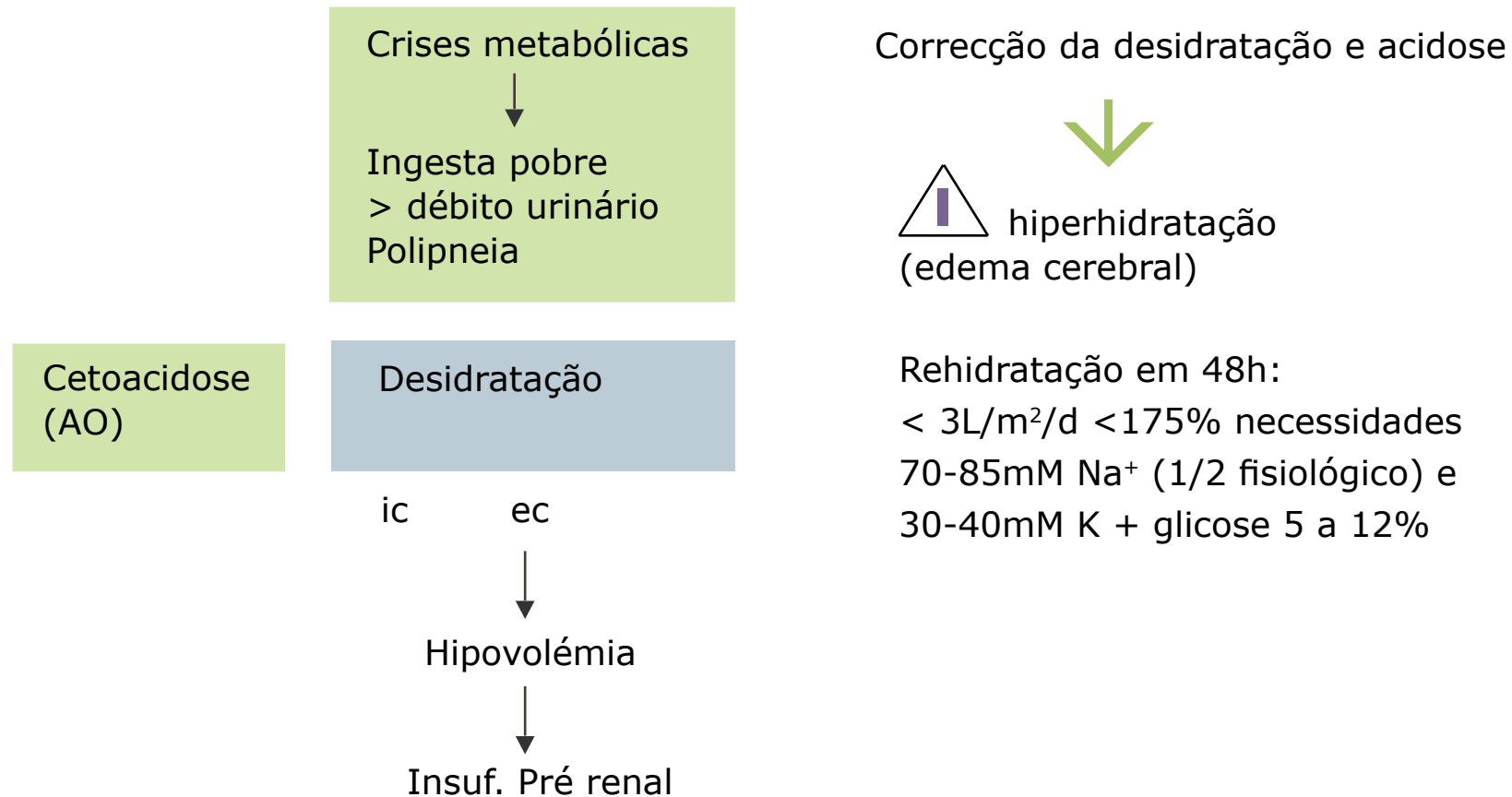
Types	Clinical type	Acidosis/ Ketosis	Other signs	Most usual diagnosis (disorder or enzyme deficiency)	Elective methods of investigation
b)	Hepatomegaly Jaundice Liver failure Hepatocellular necrosis	Acidosis +/- Acetest +/-	NH ₃ N or ↑ + Lactate / +/++ Glucose N or ↓ ++	HFI Galactosemia Tyrosinemia type I Neonatal hemochromatosis Respiratory chain defects TALDO	DNA analyses, enzyme studies Succinyl acetone Iron-ferritin in salivary glands Organic acids, enzyme/DNA analyses Polyols (HPLC)

Doenças por intoxicação

Princípios terapêuticos

- Suspender a ingestão dos precursores tóxicos
- Reverter o catabolismo nas dças da degradação prot / líp
- Medidas de desintoxicação específicas (quando existam)

Tratamento de emergência das DHM princípios gerais - Hidratação



Tratamento de emergência das DHM equilíbrio ácido-base

Acidose metabólica

Se $\text{pH} < 7,1$ $\text{HCO}_3^- < 10 \text{mEq/l}$ →

corrigir parcialmente, se não melhorar com as primeiras medidas de remoção dos tóxicos

Compensar o consumo de HCO_3^- →

substituir $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ do NaCl no fluido de rehidratação por NaHCO_3 nas 1^{as} 6-12h

Na hiperamoniémia (DCU):

acidose protege contra a dissociação da NH_4^+ e sua toxicidade

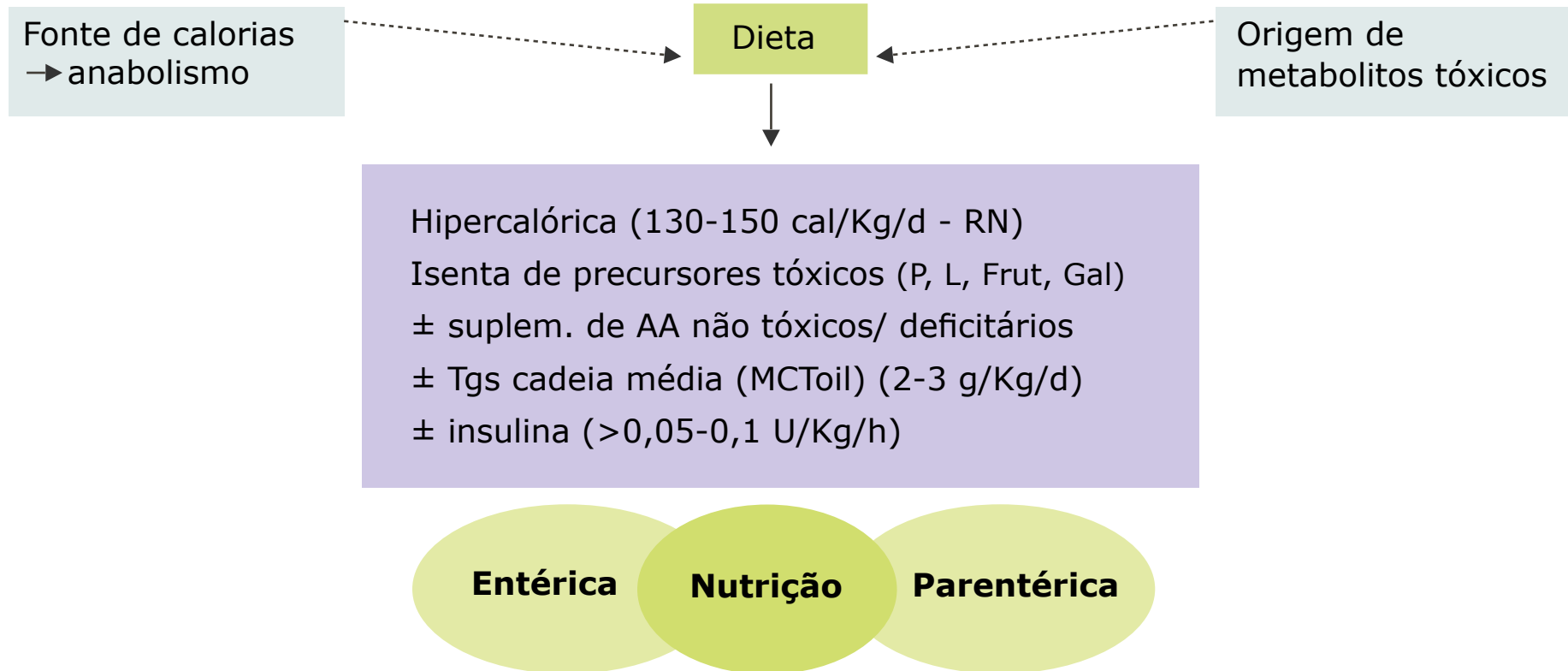


edema cerebral
hipernatrémia
hemorragia cerebral

Vigilância

Peso à entrada e a intervalos regulares
Ureia / creatinina urina (excepto DCU)
Cetonúria
Glicémia / glicosúria

Doenças por intoxicação – Aspectos Nutricionais



Doenças por intoxicação – Aspectos Nutricionais



Oral

SNG: bólus/ débito intermitente /
débito contínuo

Ritmo progressivo

Se vômitos → ondansetron iv
0,15mg/Kg/dose até 4 id

Att osmolaridade (\leq 1Kcal/ml)

Micro nutrientes

Cateter central

Intolerância digestiva

Técnicas invasivas de remoção de tóxicos

Ex: sem proteínas /hipoproteica (0,5-1g/Kg/d,
de acordo com a tolerância)

glucose 15-20% + lípidos (2-3g/Kg/d)

Dieta sem proteínas \leq 2dias
Risco de malnutrição proteica aguda

Doenças por intoxicação Terapêuticas específicas

Depuração mecânica

AA, AO, DCU

(excepto AMM - boa clearance renal)

++ RN

Diálise peritoneal

Indicações:

Ausência de melhoria neurológica

Hiperamoniémia - $\text{NH}_4^+ > 400\text{mM}$

Leucínose - leu $> 1500\text{mM}$ ou $\downarrow 500\text{mM/d}$

Escolha da técnica:

Eficácia reconhecida em cada d^{ca}

Experiência do Serviço

	Clearance da amónia/leu ml/min/m ²	Dificuldade técnica	Acessibilidade
Hemodiálise	80-100/ 60	+++	+
Hemofiltração	8-20 /8-50	++	++
Diálise peritoneal	6-12 /6-12	+	+++

Hemodiálise – é o método mais rápido e eficaz de remover pequenos solutos, mas também o menos facilmente disponível e tecnicamente mais difícil. Ciclos de 2-4h.

Hemofiltração (veno-venosa) contínua – circuito extra-corporal de baixa resistência com um hemofiltro permeável à água e a pequenos solutos não ligados à albumina. O ultrafiltrado do plasma é substituído por uma solução de APT e electrólitos. Remoção das toxinas em 8-10h; duração 18-48h.

Diálise peritoneal - Ciclos com 40-50ml/Kg de 1 h (15' entrada; 30' diálise; 15' saída) 24-36h. Menos eficaz que as 2 anteriores. Vantagem: simplicidade (Cl renal do AMM= dobro).

Exsanguineo-transfusão (RN) associada a outras técnicas ou ET múltiplas 1,5-4 volumes 4-6x /d.

DHM – atuação na emergência

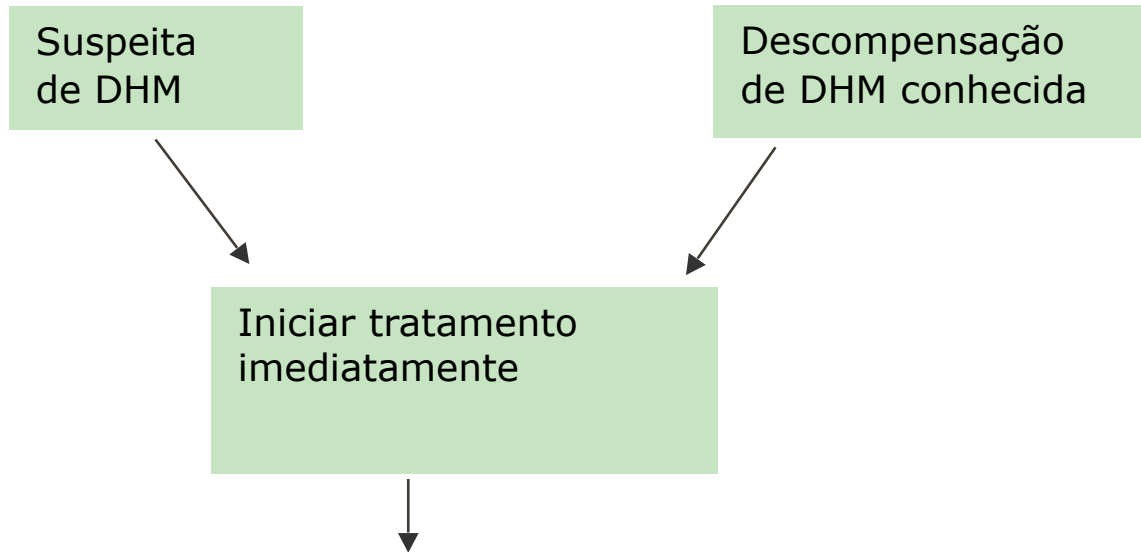
Doentes com DHM conhecida, sujeita a descompensações agudas, devem ser portadores de:

- ▶ informação clínica relevante
(medalha identificadora ex: hipoglicémia)
- ▶ instruções de actuação na urgência
- ▶ produtos terapêutico-dietéticos específicos
(inexistentes no Hospital)

Nos SU:

Protocolos de actuação
(diagnóstica) terapêutica
das situações “mais comuns”

DHM- actuação na emergência



Da rapidez e eficácia da actuação dependem a sobrevida e a qualidade de vida do doente

DHM – classificação fisiopatológica

II- Défice energético (dças do metabolismo intermediário)
Défice na produção /utilização energia (+ acumulação de tóxicos)
fígado, miocárdio, músculo, cérebro

Hipoglicémia jj curto ou longo

Hiperlactacidémia

hepatomegália/ insuf. hepática

Miopatia

Miocardiopatia, Colapso circulatório, Morte súbita

Hipotonia generalizada severa

Malformações congénitas, Atraso crescimento

Coma ... tardio

Sintomas podem estar relacionados com o jejum

DHM – classificação fisiopatológica (Saudubray)

II- Défice energético

Defeitos mitocondriais:

- Acidoses lácticas congénitas

 - PDH, PC, Ciclo de Krebs

- Doenças da CR mitocondrial

- Doenças da β -oxidação dos AG

- Doenças da síntese ou degradação dos CC

Defeitos citoplasmáticos

- Défices da glicolise (glicogenoses)

- Défices da gluconeogénese

- Hiperinsulinismo

- Défices do metabolismo da creatina cerebral

- Défices da via da pentose fosfato (TALD)

Algoritmo diagnóstico

Types	Clinical type	Acidosis/ Ketosis	Other signs	Most usual diagnosis (disorder or enzyme deficiency)	Elective methods of investigation
II	Neurological deterioration, »Intoxication« type Fast movements Dehydration	Acidosis ++ Acetest ++ DNPH -/± Ketoacidosis	NH ₃ ↑ +/++ Lactate N or ↑ ± Blood count: leucopenia, thrombopenia Glucose N or ↑ + Calcium N or ↓ +	Ketolysis defects	OAC by GLCMS (urine, plasma) Carnitine (plasma) Carnitine esters by tandem MS (urine, plasma) Blood spot for tandem MS-MS
	Neurological deterioration, »energy deficiency« type, with liver or cardiac symptoms	Acidosis ++/± Acetest - DNPH - No ketosis	NH ₃ ↑ ±/++ Lactate ↑ ±/++ Blood count N Glucose ↓ +/++ Calcium N or ↓ + Hypoketotic hypoglycemia	Fatty acid oxidation and ketogenesis defects (GA II, CPT II, CAT, VLCAD, MCKAT, HMG-CoA lyase)	Idem above Loading test Fasting test Fatty acid oxidation studies on lymphocytes or fibroblasts
V a)	Recurrent hypo- glycemia with hepatomegaly	Acidosis ++/- Acetest +/-	Lactate ↑ +/++ NH ₃ ↑ +/- Intractable hypo- glycemia	Glycogenosis type I (acetest -) Glycogenosis type III (acetest +) FBPase FAO defects PHHI	Fasting test, Loading test DNA analyses, enzyme studies (liver, lymphocytes, fibroblasts) Organic acids, acylcarnitine Insulin plasma levels

II- Déficit energético

Dças c/ redução da tolerância ao jj

Princípios terapêuticos

G ao ritmo da N produção hepática:

7 - 9 mg/Kg/min até 12M

5 - 8 mg/Kg/min na criança

3 - 4 mg/Kg/min no adulto

É, em princípio, suficiente para manutenção, excepto no hiperinsulinismo (qbp $G > 3,5$ mmol/L) e LCHAD

Não há intoxicação devido ao catabolismo
→ não é necessário forçar o anabolismo

II- Déficit energético

Dças c/ redução da tolerância ao jj

GSD 1

Target	Parameter
1	Preprandial blood glucose > 3.5–4.0 mmol/l (adjusted to target 2)
2	Urine lactate/creatinine ratio < 0.06 mmol/mmol
3	Serum uric acid concentration in high normal range for age and laboratory
4	Venous blood base excess > -5 mmol/l and venous blood bicarbonate > 20 mmol/l
5	Serum triglyceride concentration < 6.0 mmol/l
6	Normal faecal alpha-1-antitrypsin concentration for GSD Ib
7	Body mass index between 0.0 and + 2.0 SDS

Hiperinsulinismo congénito

Diazóxido 15 mg/Kg/d po

Glucagon 30-100 µg/Kg → 5-10 µg/Kg/h iv

II- Déficit energético

Dças por déficit da β -oxidação dos AG e CC

Patogenia

Déficit da produção de energia + intoxicação

Terapêutica

Semelhante às dças do Grupo I

Dças por déficit energético mitocondrial

Patogenia

Déficit da produção de energia química

Terapêutica

Correcção da acidose (HCO_3^- qbp)

Glicose (limitada) \rightarrow risco agravamto acidose láctica (+++ PDH)

Vitaminas e cofactores

Dieta normal sem excesso de calorias
Dieta cetogénica nos déf PDH e complexo I

DHM – classificação fisiopatológica (Saudubray)

III- Alt. metabolismo moléculas complexas

Alt. metabolismo de organelos, glicosilação de proteínas, tráfego intracelular...

Sintomas permanentes, progressivos
Independentes de situações intercorrentes
Não relacionados com a alimentação

D^{as} lisossomas, peroxissomas, CDG, déf.síntese CLT, a1 AT, ...

Algoritmo diagnóstico

Types	Clinical type	Acidosis/ Ketosis	Other signs	Most usual diagnosis (disorder or enzyme deficiency)	Elective methods of investigation
V					
c)	Hepatomegaly Cholestatic Jaundice ± Failure to thrive ± Chronic diarrhea ± osteoporosis ± rickets	Acidosis – Ketosis –	NH ₃ N Lactate N Glucose N	Alpha-1-antitrypsin Inborn errors of bile acid metabolism Peroxisomal defects CDG Niemann-Pick type C LCHAD Mevalonic aciduria Cholesterol metabolism Cerebrotendinous xanthomatosis Citrin	Protein electrophoresis Bile acids (plasma, urine, bile by tandem MS) VLCFA, phytanic & pipercolic acid Glycosylated transferrin Fibroblasts studies OAC, acylcarnitine profile OAC Plasma sterols Plasma sterols AAC (citrulline can be normal)
d)	Hepatosplenomegaly »Storage« signs (coarse facies, ascites, hydrops fetalis, macroglossia, bone changes, cherry red spot, vacuolated lymphocytes) ± Failure to thrive ± Chronic diarrhea ± Hemolytic anemia	Acidosis – Acetest – Ketosis – DNPH –	NH ₃ N Lactate N or ↑ Glucose N Hepatic signs ±/++	Congenital erythropoietic porphyria GM1 gangliosidosis ISSD (sialidosis type II) I-cell disease Niemann-Pick type IA MPS VII Galactosialidosis CDG Mevalonic aciduria TALDO	Porphyrins Oligosaccharides, sialic acid Mucopolysaccharides Enzyme studies (lymphocytes, fibroblasts) Glycosylated transferrin OAC Polyols (HPLC)

Diagnóstico Precoce - *estória*

1979 - Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Incluiu inicialmente o rastreio da **Fenilcetonúria** (PKU).

1981 - Rastreio do **Hipotireoidismo Congénito (HC)**

1987 - Estudo das Biopterinas na urina e doseamento de DHPR em cartão.

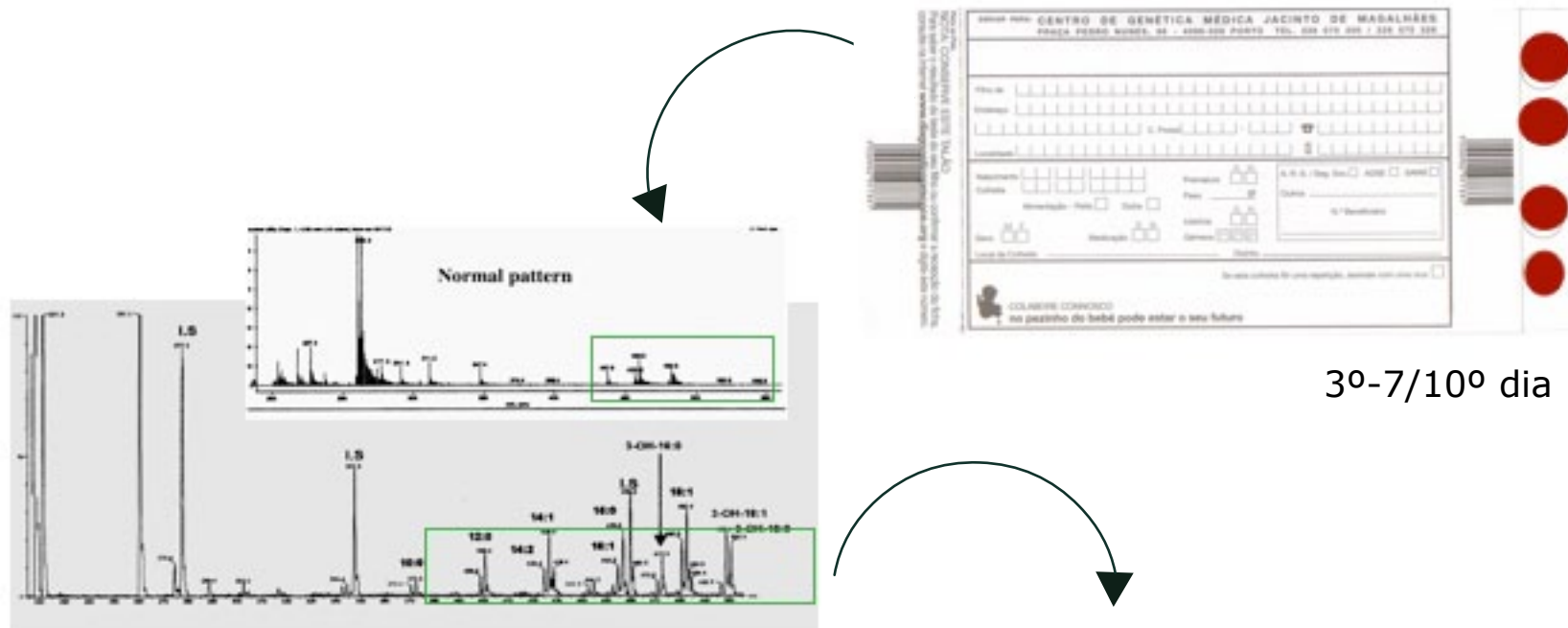


Doenças hereditárias do metabolismo – da suspeita diagnóstica à terapêutica

2004 - colaboração com a Universidade de Aveiro, preparou-se novo “software” e procedeu-se ao rastreio da Fenilcetonúria em paralelo pelo método clássico e pelo “Tandem-Mass”.

2005 - rastreio alargado nas Regiões Norte e Centro

2006 - rastreio alargado nacional (14 → 24 dças) + 9 **Centros de Tratamento** (Porto 3, Coimbra, Lisboa 2, Ponta Delgada, Angra do Heroísmo e Funchal)



Diagnóstico precoce - Rastreamento alargado

1. Metabolismo dos aminoácidos

A - Catabolismo esqueleto carbonado

Fenilcetonúria/ Hiper phe

Leucínose

Tirosinémia tipo 1 e 2

Hipermetioninémia (MAT)

Homocistinúria

Diagnóstico precoce - Rastreio alargado

1. Metabolismo dos aminoácidos

A - Catabolismo esqueleto carbonado

3 metilcrotonil glicinúria (3 MCC)

Acidúria propiónica (PA)

Acidúria metil malónica (MMA)

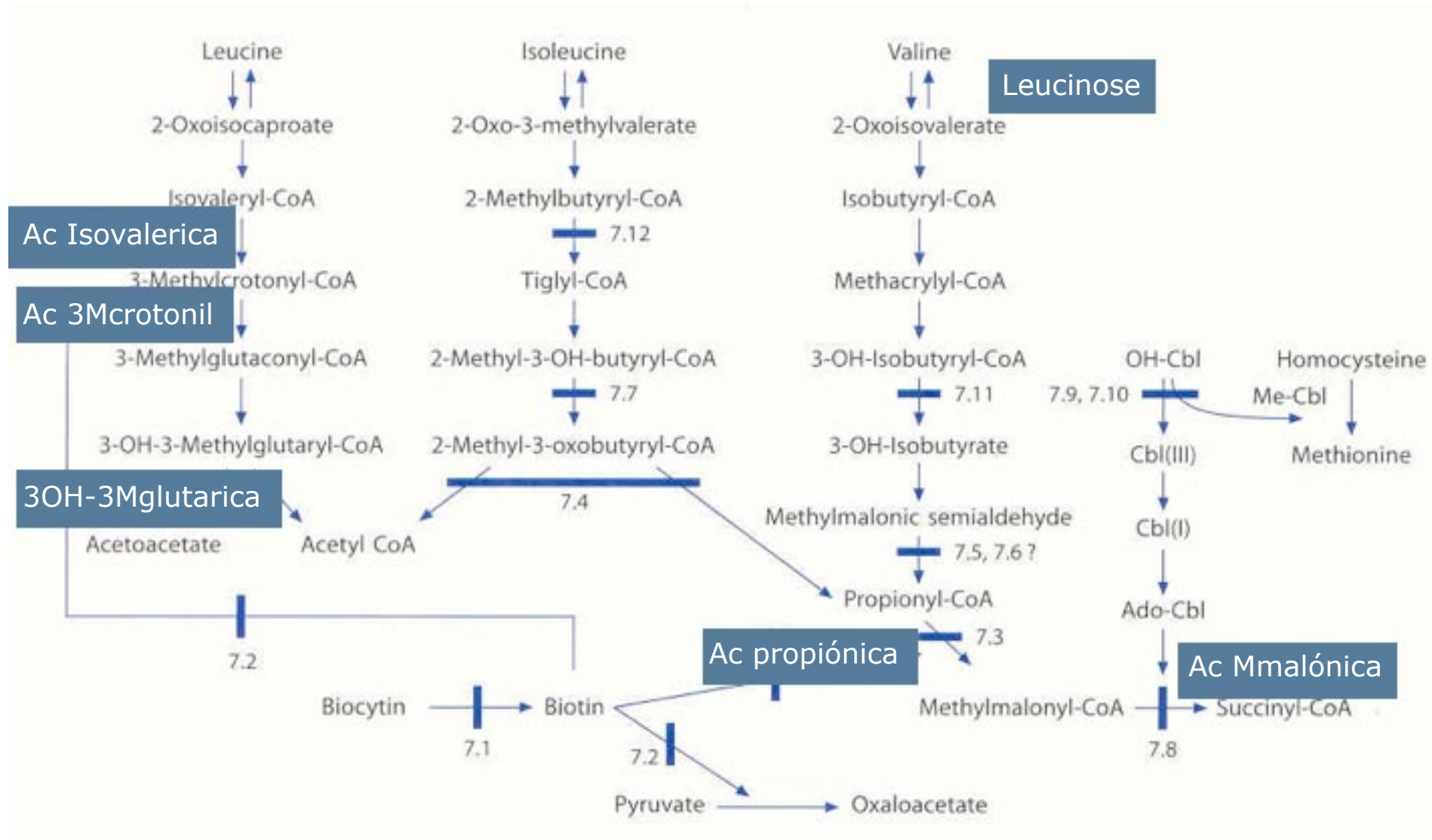
Acidúria malónica (MA)

Acidúria isovalérica (IVA)

Acidúria glutárica tipo I (GA1)

Acidúria 3-hidroxi-3-metil-glutárica

Doenças hereditárias do metabolismo – da suspeita diagnóstica à terapêutica



Diagnóstico precoce - Rastreio alargado

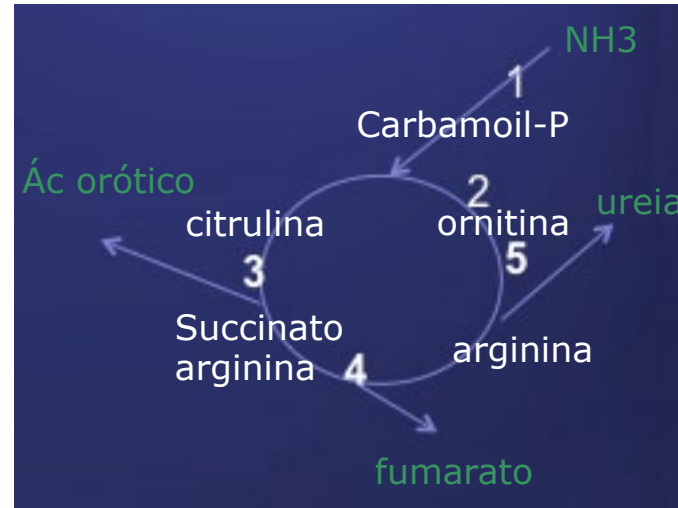
1. Metabolismo dos aminoácidos

B – Catabolismo grupo amina
Doenças do Ciclo da ureia

Citrulinémia

Acidúria arginino-succínica

Hiper argininémia



- 1 - carbamoil-P-sintetase (CPS)
- 2 - ornitina transcarbamilase (OTC)
- 3 - arginina succinato sintetase (citrulinemia)
- 4 - arginina succinato liase (ASL)
- 5 - arginase (hiper argininemia)
- 6 - N-Acglutamato sintetase (NAGS)

Diagnóstico precoce - Rastreamento alargado

2. β - oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCADD)

def. desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCADD)

def. desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHADD/TFP)

def. da Desidrogenase de 3-Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)

def. carnitina-palmitoil transferases I e II (CPT I e II)/CACT

déf. do up take da carnitina (CUD)

déf múltiplo da acil desidrogenases dos AG (MADD/ AG2)

Região centro:

Fenilcetonúria (1/8000) →

2 novos casos / ano

Novas tecnologias (MS/MS)

Rastreia 24 patologias → 6+2 novos casos / ano

“All screening programs do harm. Some do good as well and, of these, some do more good than harm at reasonable cost.”

Raffle A, Gray M. Screening. Evidence and Practice. Oxford: Oxford University Press, 2007

Novos desafios

> nº diagnósticos

Detectar doenças sujeitas a descompensação aguda

Antecipar/prevenir a descompensação

Melhorar prognóstico

“problemas”

- Detecção em fase pré-sintomática
 - < sensibilidade dos pais para a gravidade potencial da doença
 - Negação da doença
- Tratamento de casos eventual/ nunca sintomáticos
- Não modificar o prognóstico

DHM – aspectos clínicos

Sintomas agudos
antenatal/neonatal
e 1^{os} M de vida

- Vômitos, MPP, anorexia seletiva
- Letargia, Coma, Hipotonia, Convulsões
- Hepatomegália, Ins.hepática, Colestase
- Miocardiopatia, Derrame pericárdico, Arritmia
- Dismorfismos
- Quadro neurológico + sinais sistêmicos

Apresentação mais tardia
aguda e/ou recorrente

- Coma, episódios tipo AVC
- Vômitos recorrentes com letargia
- Desidratação
- Ataxia recorrente
- Sintomas psiquiátricos agudos
- Síndrome Reye, morte súbita
- ...

DHM – aspectos clínicos/lab

Sintomas generalizados crônicos e progressivos:

“gastrointestinais”

vômitos/diarreia cr., anorexia, atraso de crescimento, organomegalias ...

Musculares

hipotonia, fraqueza muscular, hipotrofia ...

Neurológicos

ADPM, neurodegeneração ...

- Acidose metabólica
- Cetose
- Hiperlactacidemia
- Hipoglicemia
- Hiperamoniemia

DHM – “puzzle” diagnóstico

Suspeita ~~X~~ de “DHM”
↓
Estudo ~~X~~ “metabólico”

Que DHM/ grupo DHM?
↓
Que estudo?

D^a tipo intoxicação
D^a alt. metabolismo energético
D^a metab. moléculas complexas

DHM – “puzzle” diagnóstico

- ▶ Quem investigar
- ▶ Como investigar
- ▶ Até onde investigar



Que exames ~~complementares~~ fazer?



Que diagnósticos não podem ser esquecidos?

DHM - Diagnósticos a não esquecer

DHM com tratamento específico
→ melhoria significativa do prognóstico

→ aconselhamento genético
- % do risco recorrência
- possibilidade de diagn.pré-natal

“Do not miss a treatable disorder
First take care of the patient (emergency treatment)
And then the family (genetic counselling)”

Jean Marie Saudubray

Currículos



Beatriz Pena

Fabiana Ramos

Joaquim Sá

José Garrido

Lina Ramos

Luísa Veiga

Mário Jorge Loureiro

Paula Garcia

Ricardo Veiga

Rui Pais

Maria Beatriz Gil Marques Gomes Pena

Licenciatura em Medicina

Pedopsiquiatra

Chefe de Serviço do Departamento de Pedopsiquiatria do Hospital Pediátrico

Diretora do Departamento de Pedopsiquiatria do C.H.C-E.P.E

Presidente da Associação Portuguesa de Psiquiatria da Infância e da Adolescência

Membro da Direção do colégio de Pedopsiquiatria da Ordem dos Médicos

Fabiana Viana Ramos

fabiana.ramos@chc.min-saude.pt

Licenciatura em Medicina

Assistente Hospitalar Genética Médica/Genética Clínica Serviço de Genética Médica no C.H.C

Joaquim José Rocha Costa Simões de Sá

joaquim@chc.min-saude.pt

Licenciatura em Medicina

Assistente Hospitalar Genética Médica no Serviço de Genética Médica no C.H.C

José Alberto Borges Garrido Gomes de Carvalho

Licenciatura em Medicina

Pedopsiquiatra

Chefe de Serviço do Departamento de Pedopsiquiatria do Hospital Pediátrico de Coimbra

Responsável da consulta Externa do Departamento de Pedopsiquiatria

Membro da Direção do colégio Pedopsiquiatria da Ordem dos Médicos

Lina Maria de Jesus Ferreira Cardoso Ramos

Licenciatura em Medicina

Pediatra

Assistente de Pediatria do Centro Hospitalar de Coimbra

Direção da associação Portuguesa de Diagnóstico Pré-Natal

Direção da SPGH

Maria Luísa leitão de Nazaré Rodrigues Abrantes Veiga

luisaveiga@chc.min-saude.pt

Licenciatura em Medicina

Especialista em Psiquiatria da Infância e Adolescência

Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria da Infância e Adolescência no Departamento de Pedopsiquiatria
do Hospital Pediátrico de Coimbra

Mário Jorge Carvalho da Silva Loureiro

Licenciatura em Medicina (FMUC)

Diploma in Child and Adolescent Psychiatry (Bolsheiro da JNICT)

Grau de Especialista em Pedopsiquiatria

Chefe de serviço do quadro de pessoal do Departamento de Pedopsiquiatria do C.H.C

Paula Cristina Valente dos Santos Baptista Garcia Matos

pg@chc.min-saude

Licenciatura em Medicina

Pediatra

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Centro de Desenvolvimento Luís Borges, Hospital Pediátrico
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Membro da Comissão Nacional para o Diagnóstico e Tratamento das Doenças Lisosomais de Sobrecarga

Vogal da Direção da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas

Ricardo Veiga

Licenciatura em Medicina

Assistente Hospitalar de Neurorradiologia, Centro Hospitalar de Coimbra E.P.E