



artigos breves\_ n. 2

## Epidemiologia de base laboratorial da doença meningocócica invasiva em Portugal

Maria João Simões

Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

### Introdução

A Doença meningocócica (DM) constitui um grave problema de saúde pública devido à elevada taxa de incidência em crianças com idade inferior a quatro anos (20 a 50 por 100 000 em países industrializados), à elevada letalidade (8 a 10%), à elevada frequência de sequelas graves (cerca de 20%) e ao facto de ser potencialmente epidémica <sup>(1)</sup>.

A caracterização das estirpes circulantes de *N. meningitidis* e a monitorização da sua dispersão no tempo e no espaço, é parte da vigilância epidemiológica, a qual deve constituir a base da fundamentação de políticas de controlo e da monitorização do impacto das mesmas.

Em Portugal, a partir de setembro de 2002, a notificação da DM passou a incluir, para além da notificação clínica já obrigatória desde 1939, a notificação laboratorial, por implementação do Sistema de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica, estabelecida pela Circular Normativa (CN) N° 13/DEP da Direção Geral da Saúde (DGS), de 5 em setembro de 2002 <sup>(2)</sup>.

**Rede Europeia de Vigilância de Doenças Bacterianas Invasivas**  
Portugal, através do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP), integra conjuntamente com outros 29 países europeus, a rede europeia “European Invasive Bacterial Diseases Surveillance Network” (EU-IBD), coordenada pelo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). No âmbito desta rede, cada país notifica anualmente os seus dados de vigilância na base europeia – “The European Surveillance System” (TESSy). Esta rede tem como principais objectivos melhorar a vigilância nos países membros e promover a utilização alargada dos dados europeus com benefício da saúde pública europeia. O compromisso dos países participantes na rede EU-IBD para com o ECDC compreende a pesquisa e identificação de *N. meningitidis* a partir de produtos biológicos habitualmente estéreis, a caracterização molecular de estirpes (grupo, subtipo, FetA e MLST) e a determinação da suscetibilidade a quatro antibióticos (Penicilina, Ceftriaxina, Rifampicina e Ciprofloxacina).

### Métodos

De acordo com a CN 13/DEP, os patologistas dos laboratórios dos hospitais de internamento enviam ao INSA as notificações laboratoriais (em papel ou *online* na plataforma “Rios”), as estirpes de meningococos

isoladas no laboratório ou, nos casos clinicamente suspeitos de DM com cultura negativa, enviam amostras clínicas para pesquisa e caracterização de DNA de *N. meningitidis*.

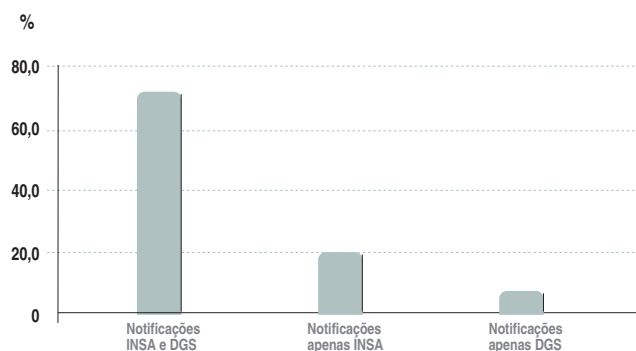
Presentemente, no Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis* a tipagem de estirpes é inteiramente realizada por métodos moleculares. De acordo com as recomendações do EMGM <sup>(3)</sup>, a designação do genótipo deve referir o **grupo: as duas zonas variáveis (VR) de PorA: o tipo de FetA: o ST (complexo clonal)**. exemplo - B:P1.5-1,10-8:F1-8:ST-16(-). Esta é a nomenclatura utilizada nos boletins de resultados emitidos pelo laboratório.

O estudo de suscetibilidade aos antibióticos é realizado pela determinação da concentração inibitória mínima pelo método ETest, de acordo com os critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute.

### Resultados

Entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2011 registaram-se 85 casos de doença invasiva meningocócica, dos quais 68 casos (80%) tiveram confirmação laboratorial e 17 foram classificados como prováveis. A notificação clínica e laboratorial foi feita em 47 dos casos confirmados (69,1%), dando cumprimento à circular normativa N° 13/DEP, e em 15 casos (22,1%) houve apenas notificação laboratorial ao INSA (VigLab DM). Seis casos confirmados em laboratórios hospitalares, sem caracterização genotípica (8,8%) foram apenas notificados à DGS (Gráfico 1).

Gráfico 1: Tipos de notificação de casos de doença meningocócica com confirmação laboratorial.



### Estudo de incidências

Em 2011 a incidência da DM na população total foi de 0,80 por 100 mil habitantes, valor que confirma a tendência decrescente, observada desde 2003 (Gráfico 2).

→ continua

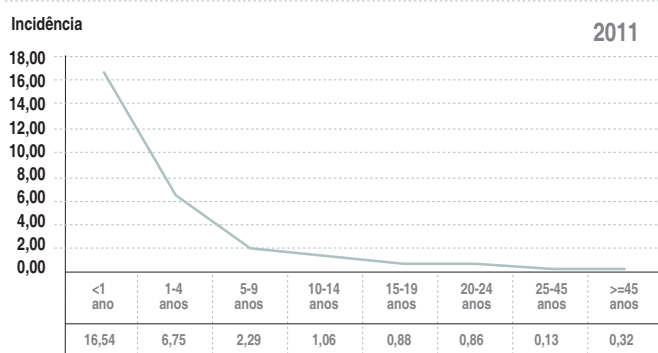
artigos breves\_ n. 2

**Gráfico 2:** Incidências da doença meningocócica observadas no período entre 2003 e 2011.



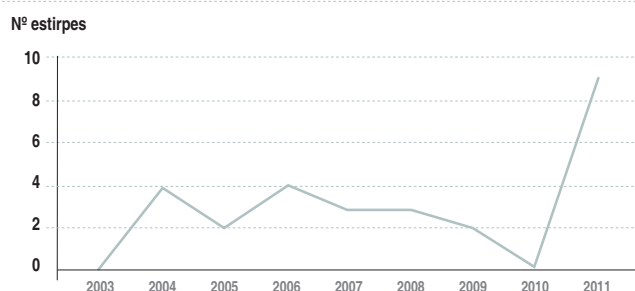
A incidência por grupo etário apresenta uma incidência máxima em crianças menores de um ano, decresce acentuadamente no grupo de crianças de um a dez anos e mantêm-se com valores baixos na idade adulta (Gráfico 3).

**Gráfico 3:** Incidências da doença meningocócica em 2011, por grupo etário.



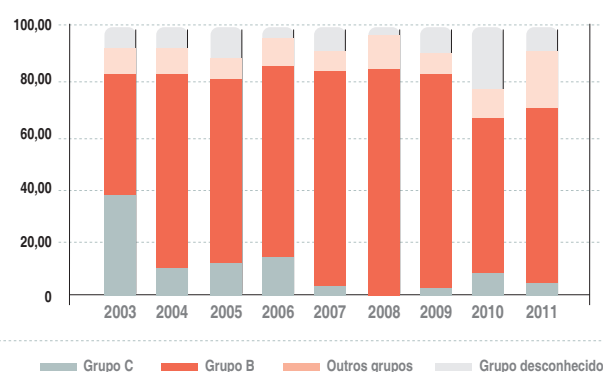
Em 2011, as estirpes mais frequentes foram as do grupo B (72%). Em apenas dois doentes foram isoladas estirpes do grupo C: num indivíduo adulto, não nacional, em turismo na ilha da Madeira e numa criança portuguesa de 11 anos, da qual se desconhece o status vacinal. No conjunto das estirpes dos diversos grupos destacam-se as do grupo Y cujo número aumentou significativamente (Gráfico 4). Uma caracterização mais detalhada, indica que estas pertencem maioritariamente ao complexo clonal ST-23).

**Gráfico 4:** Número de estirpes invasivas do grupo Y, isoladas em Portugal no período entre 2003 e 2011.



Este aumento, quer do número de casos de DM por meningococos do grupo Y quer da sua proporção relativamente aos outros grupos (aumentou de 1,7% no período 2002 a 2010 para 14,5% em 2011), tem vindo a ser observado em países europeus desde o início do século XXI (4). Entre 2003 e 2011 verificou-se que a incidência da DM por estirpes do serogrupo B foi a mais alta em todo o período (Gráfico 5). O serogrupo C evidenciou uma marcada diminuição a partir de 2003-2004.

**Gráfico 5:** Distribuição da percentagem de estirpes de *N. meningitidis* de diferentes serogrupos, responsáveis por casos confirmados e prováveis de DM (percentagem estimada), entre 2003 e 2011.



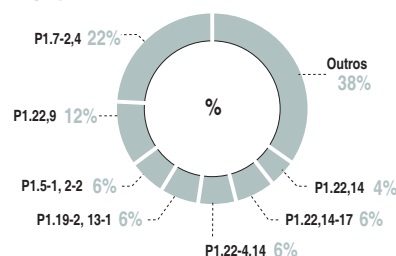
### Caracterização do subtipo

Da caracterização da proteína PorA, verifica-se que existe uma associação entre subtipo e grupo. As estirpes B apresentam uma grande variedade de subtipos, dos quais os dois mais frequentes são P1.7-2,4 (22%) e P1.22,9 (12%). As estirpes Y são maioritariamente do subtipo P1.5-1,2-2 (45%) e P1.5-1,10-4 (33%) (Gráfico 6).

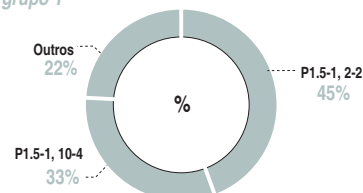
→ continua

**Gráfico 6:** Proporção de subtipos de meningococos dos grupos B e Y responsáveis por doença invasiva em 2011

#### Meningococos do grupo B



#### Meningococos do grupo Y

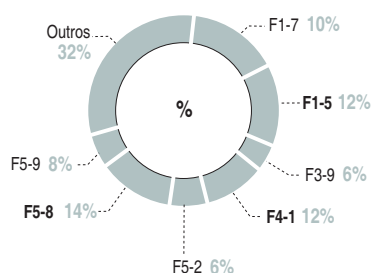


artigos breves\_ n. 2

### Caracterização da proteína FetA

A caracterização da zona variável da proteína FetA apresenta uma grande diversidade genética. Predominam as variantes F5-8 (14%), F1-5 (12%) e F4-1 (12%) (**Gráfico 7**).

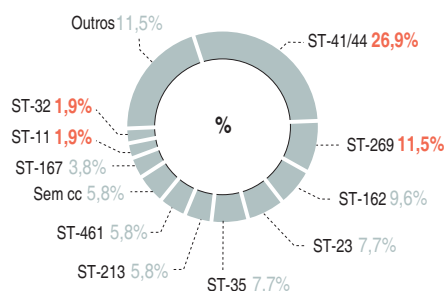
**Gráfico 7:** ↓ *Proporção de variantes de FetA de estirpes invasivas de meningococos identificados em 2011.*



### Identificação dos tipos de sequência (ST) e de complexos clonais

A maioria das estirpes híper virulentas (estirpes, habitualmente associadas a doença particularmente severa) agrupa-se num número limitado de complexos clonais: ST-8, ST-11, ST-32, ST-41/44 e ST-269 (5). A distribuição de complexos clonais (cc) de meningococos isolados em 2011 indica que existe uma grande diversidade de genótipos com predomínio de estirpes cc ST-41/44 e ST-269 (**Gráfico 8**).

**Gráfico 8:** ↓ *Proporção de complexos clonais de estirpes invasivas de meningococos isoladas em Portugal em 2011, com indicação (a vermelho) dos cc hipervirulentos.*



### Suscetibilidade aos antibióticos

Relativamente à Penicilina, desde 2009 que se tem observado o aumento de estirpes com CIM > = 0,12 mg/L, valor limite inferior interpretável como suscetibilidade intermédia.

### Conclusões

As características epidemiológicas da DM em Portugal, nomeadamente no que se refere à incidência global, por grupo etário, serogrupos e genótipos circulantes, são semelhantes às dos países participantes na rede europeia de vigilância. Atualmente, os meningococos do grupo B são os mais frequentemente associados a doença meningocócica invasiva. Em 2011 observou-se em Portugal um aumento acentuado de meningococos invasivos do grupo Y.

### Referências bibliográficas:

- (1) Heymann DL (ed.). Control of Communicable Diseases Manual. 18th ed. Baltimore: American Public Health Assoc, United Book Press, 2000.
- (2) Direção Geral da Saúde. Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica. Circular Normativa 13/DEP de 05-09-02. Lisboa: DGS, 2002.
- (3) Jolley KA, Brehony C, Maiden MC. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. FEMS Microbiol Rev. 2007 Jan; 31(1):89-96.
- (4) Bröker M, Jacobsson S, Kuusi M, et al. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: Update 2011. Hum Vaccin Immunother. 2012 Oct 2;8(12).
- (5) Yazdankhah SP, Kriz P, Tzanakaki G, et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. J Clin Microbiol. 2004 Nov;42(11):5146-5