



I Encontro Luso-Brasileiro de Pediatria

Epidemiologia da Doença Meningocócica Invasiva em Portugal, 2003-2019

19 de Dezembro de 2020
(Reunião virtual)

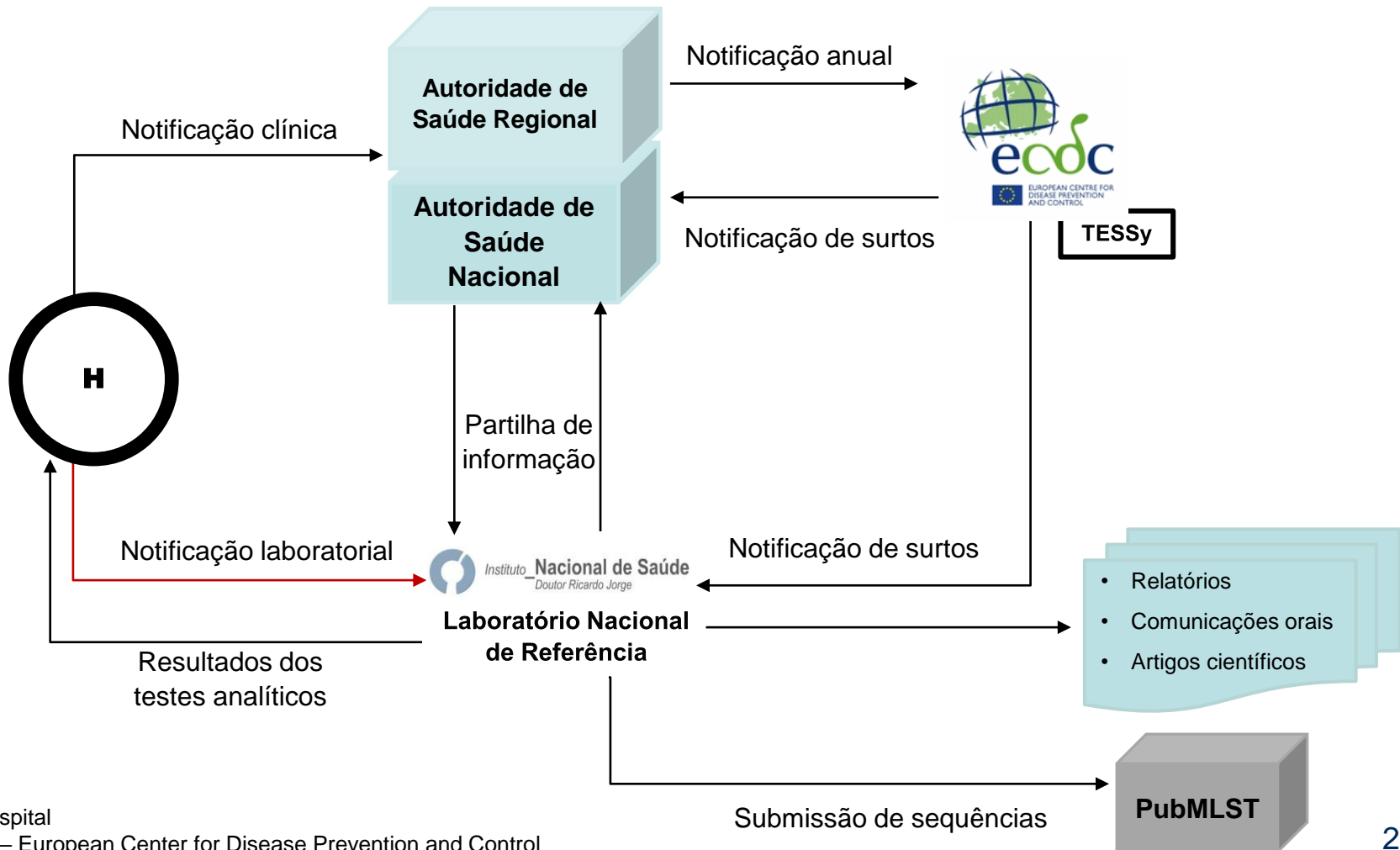
Maria João Simões (INSA)

Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*

Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

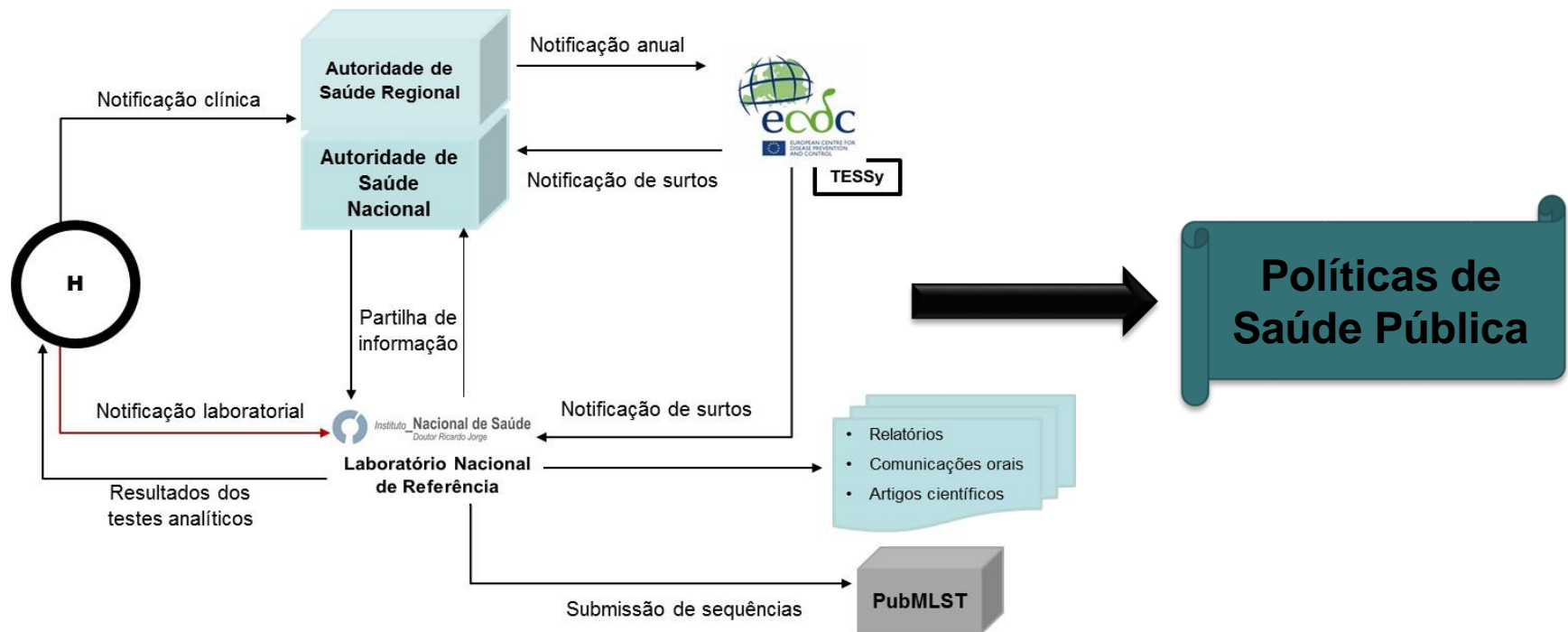
m.joao.simo@insa.min-saude.pt

Sistema de Vigilância Integrada da Doença meningocócica (DIM) em Portugal



H – Hospital
 ECDC – European Center for Disease Prevention and Control
 TESSy - The European Surveillance System

Sistema de Vigilância Integrada da Doença meningocócica (DIM) em Portugal



Componente Laboratorial do Sistema de Vigilância da DIM

Confirmação de caso
(cultura, PCR, antígenos solúveis, microscopia)

Caracterização molecular de estirpes

Grupo (PCR com sondas específicas grupo B, C, W e Y)

Subtipo

FetA

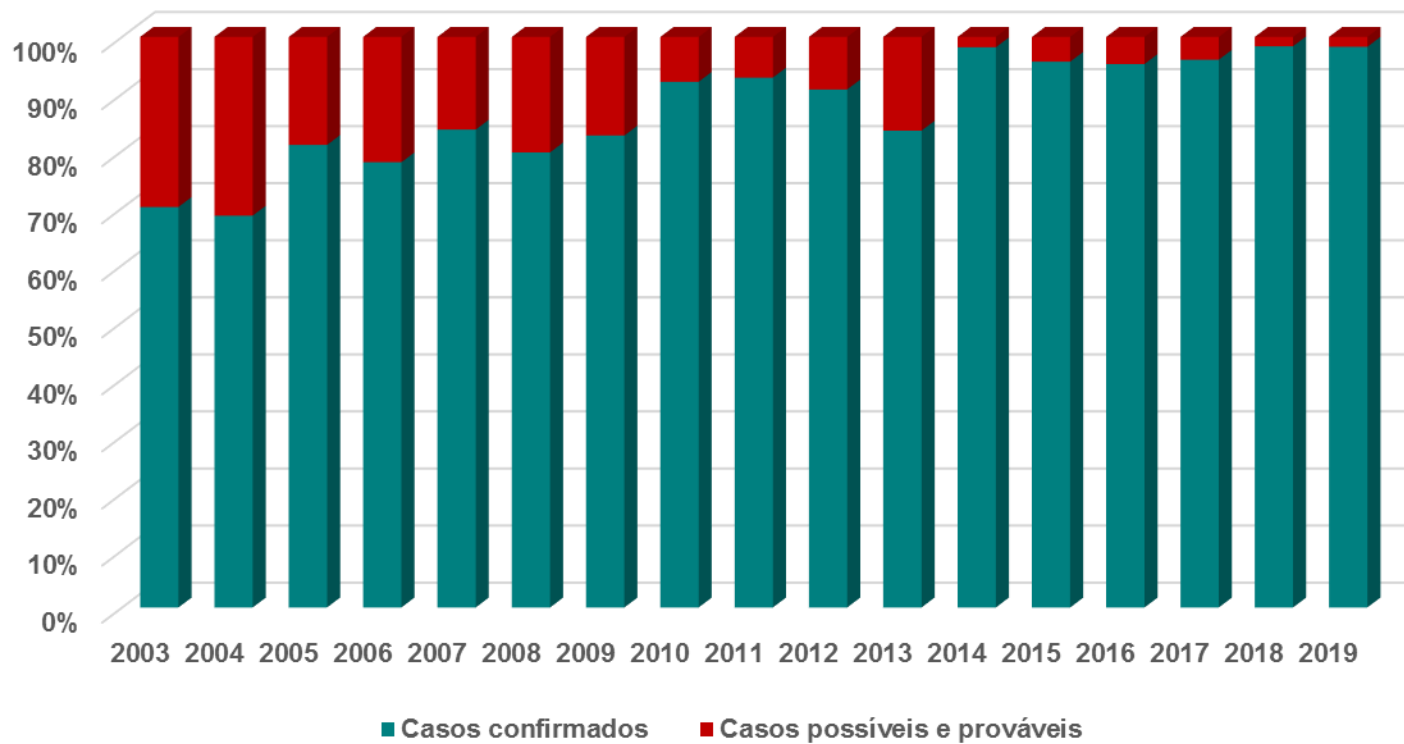
MLST

Antígenos Bexsero

Etc.

WGS

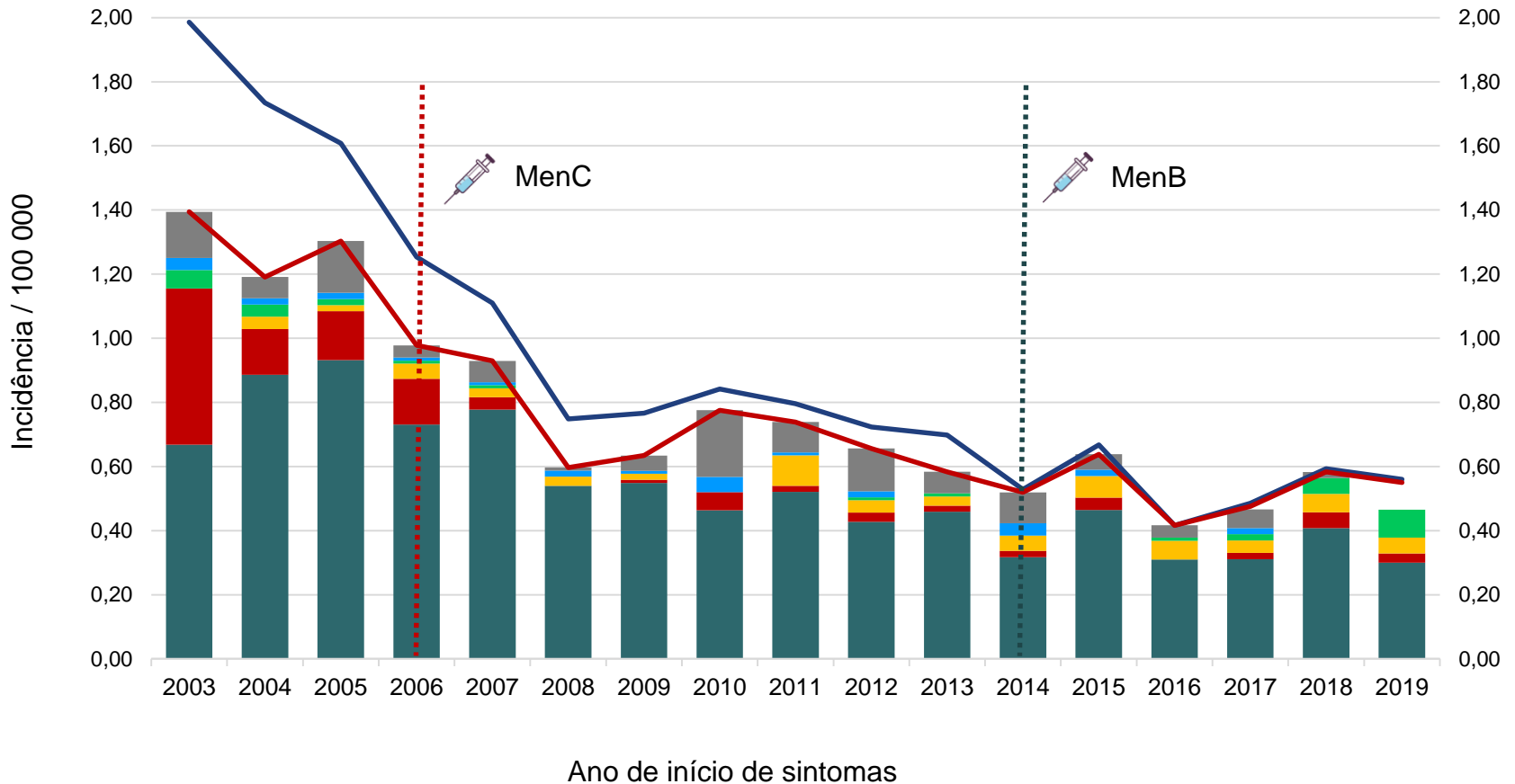
Confirmação de caso



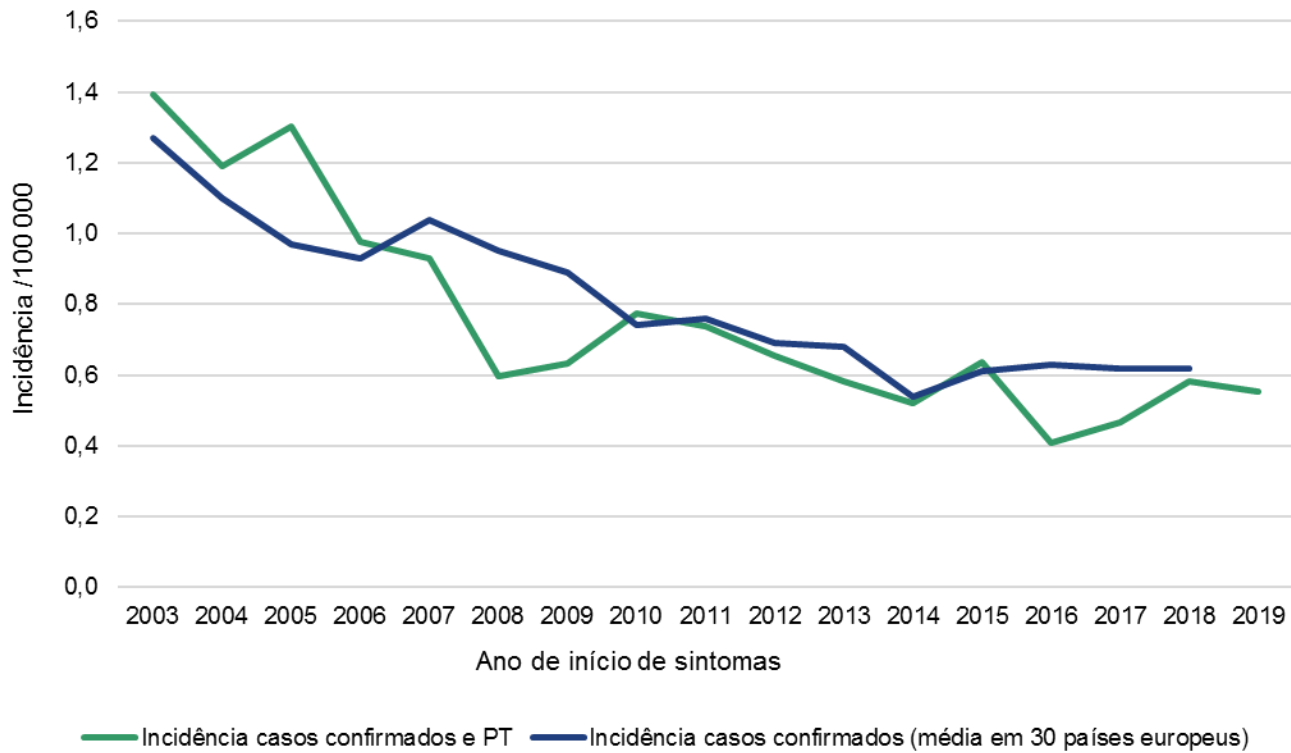
Número de estirpes invasivas entre 2003-2019: por ano de início de sintomas e por serogrupo

Ano início de sintomas	Serogrupo B	Serogrupo C	Serogrupo W	Serogrupo Y	Outros serogrupos	Serogrupo desconhecido	Total
2003	70	51	6	0	4	15	146
2004	93	15	4	4	2	7	125
2005	98	16	2	2	2	17	137
2006	77	15	1	5	1	4	103
2007	82	4	1	3	1	7	98
2008	57	0	0	3	2	1	63
2009	58	1	0	2	1	5	67
2010	49	6	0	0	5	22	82
2011	55	2	0	10	1	10	78
2012	45	3	1	4	2	14	69
2013	48	2	1	3	0	7	61
2014	34	2	0	5	3	10	54
2015	48	4	0	7	2	5	66
2016	32	0	1	6	0	4	43
2017	33	2	2	4	2	6	49
2018	42	5	5	6	0	2	60
2019	31	3	9	5	1	8	57
Total de casos	952	131	33	69	29	144	1358

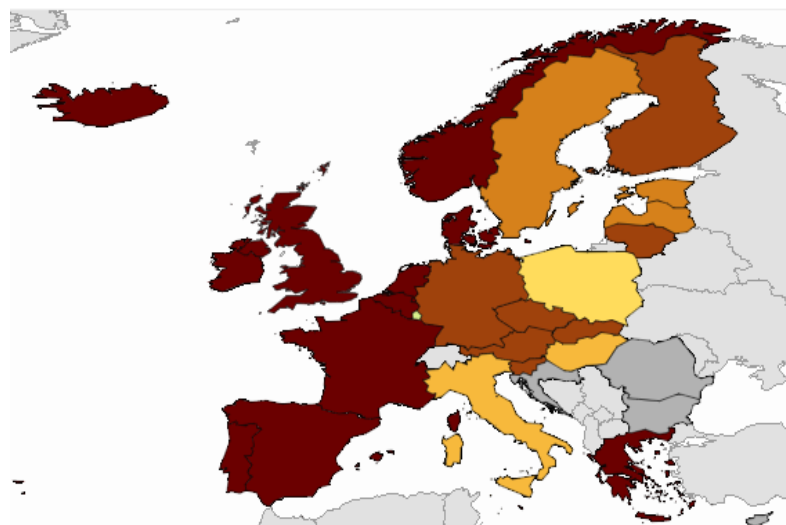
Incidência da DIM em Portugal, 2003-2019: global e por serogrupo



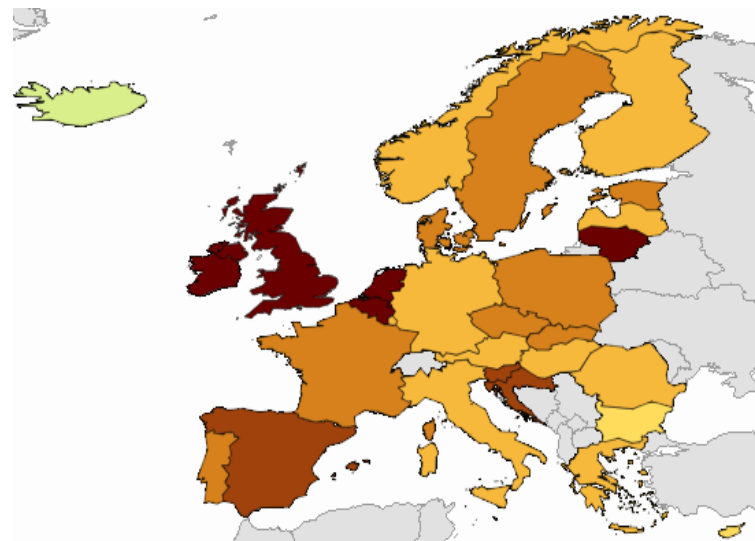
Incidência da DIM em Portugal e na Europa, 2003-2019



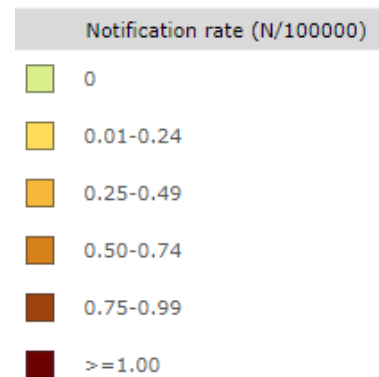
Situação epidemiológica da DIM na Europa em 2003 e 2018



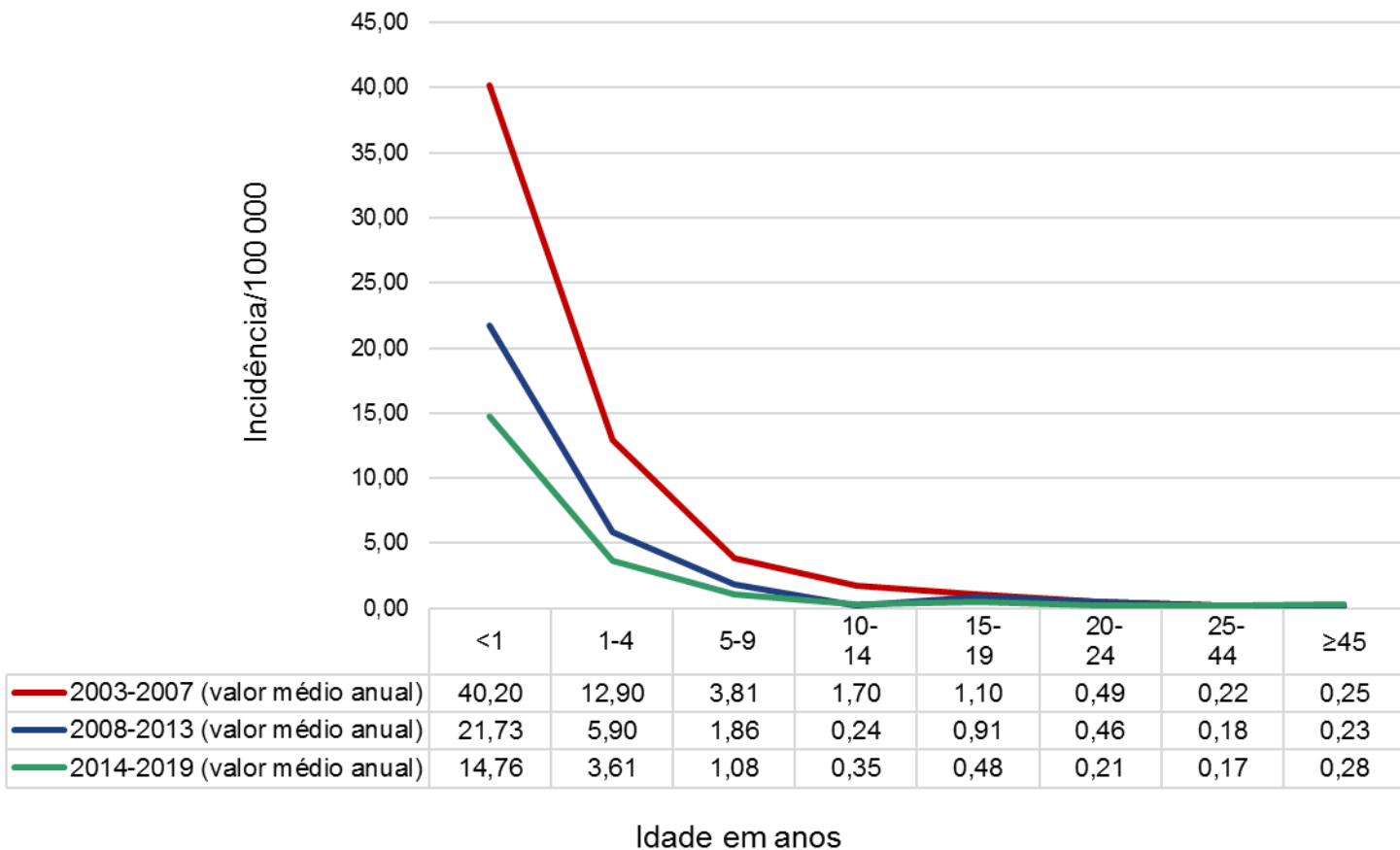
2003



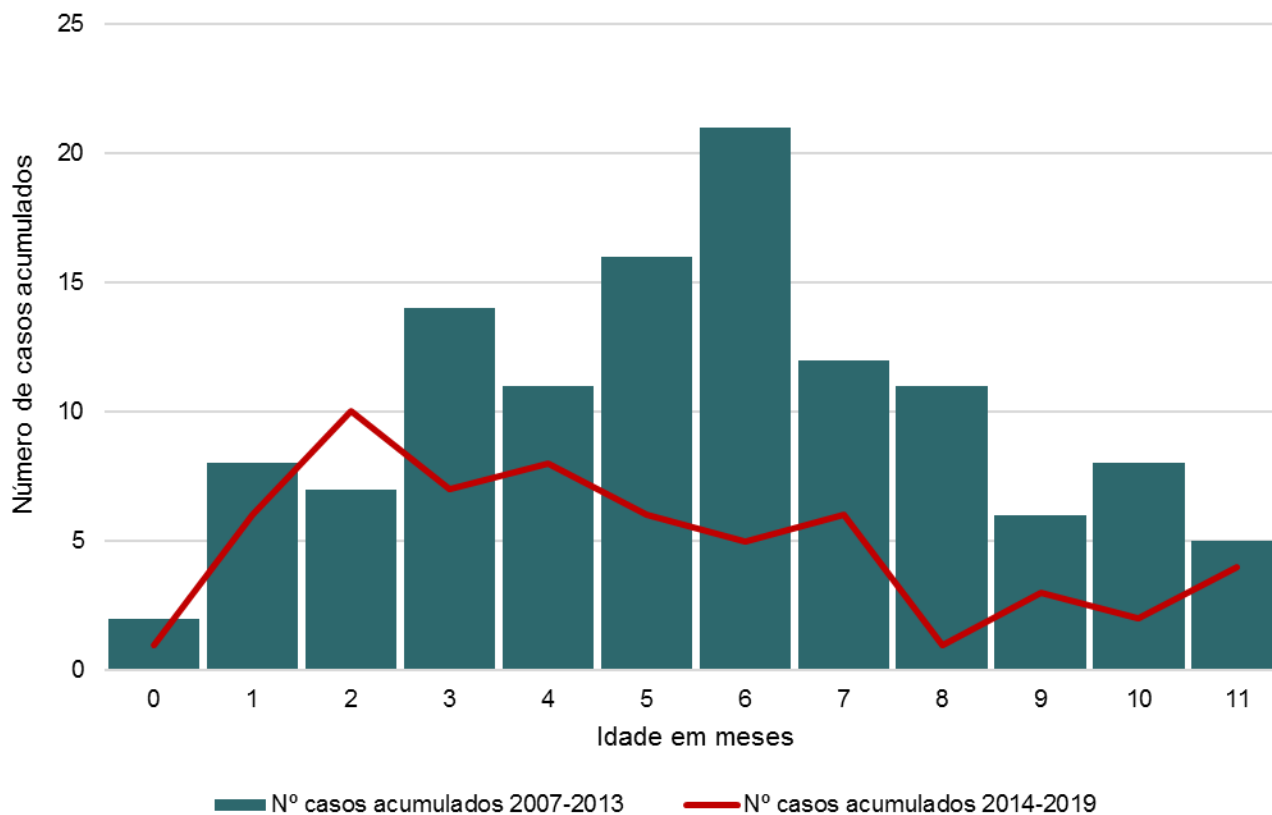
2018



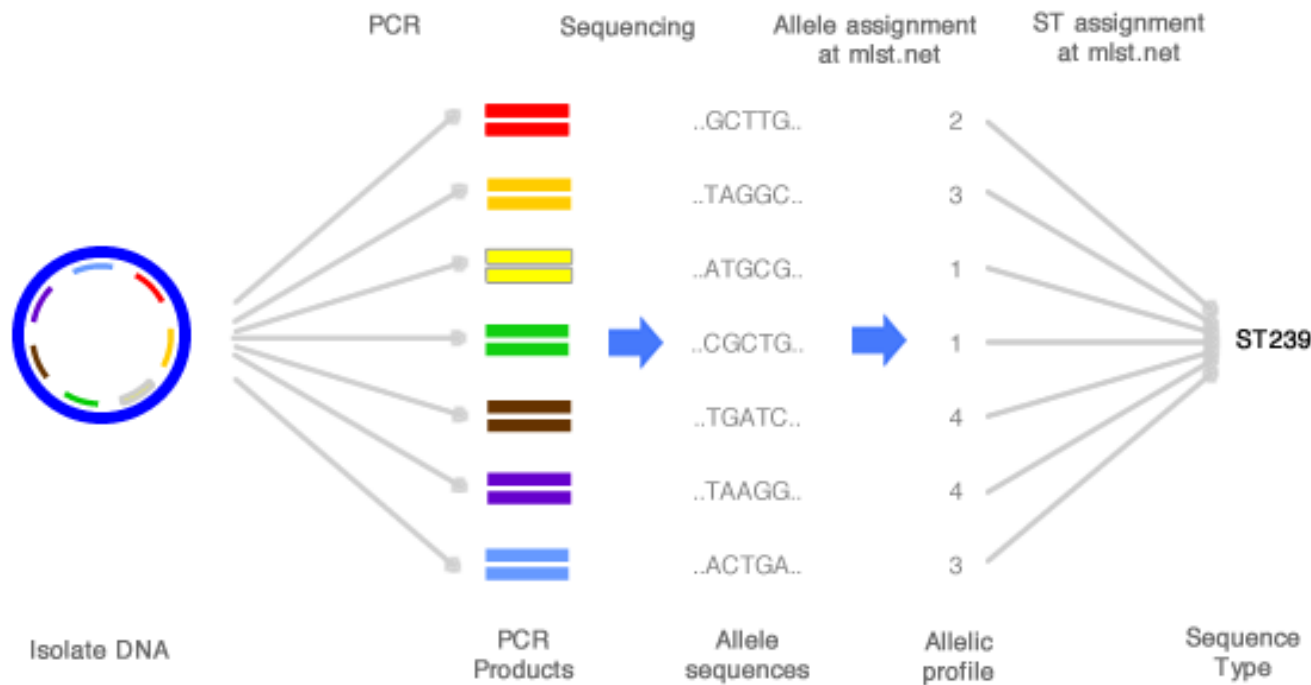
Taxa de incidência da DIM por grupo etário, 2003-2019



Número de casos acumulados de DIM por serogrupo B em crianças menores de 12 meses 2007-2013 e 2014-2019



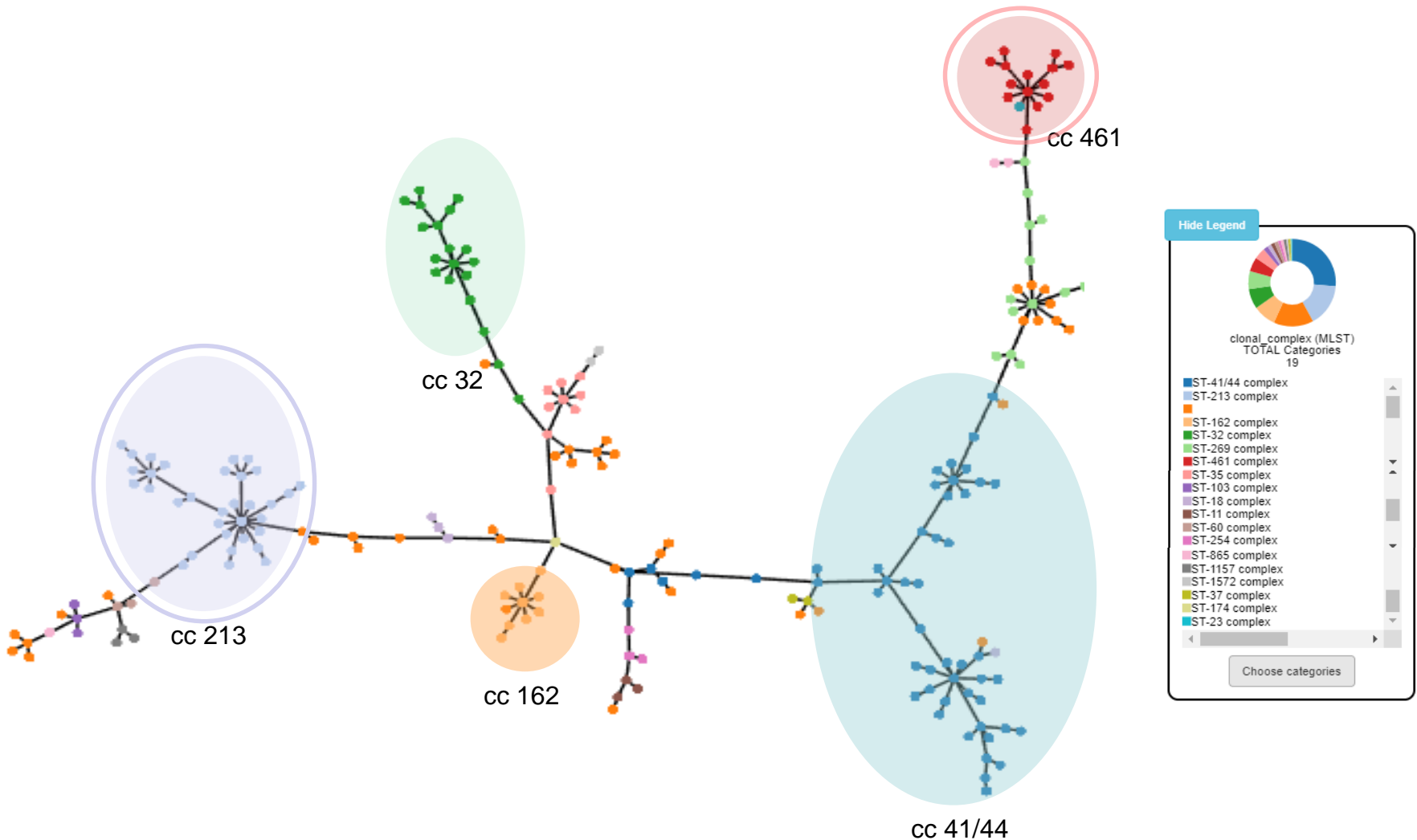
Caracterização de estirpes por *Multilocus Sequence Typing* – tipos de sequencia (ST) e complexos clonais (cc)



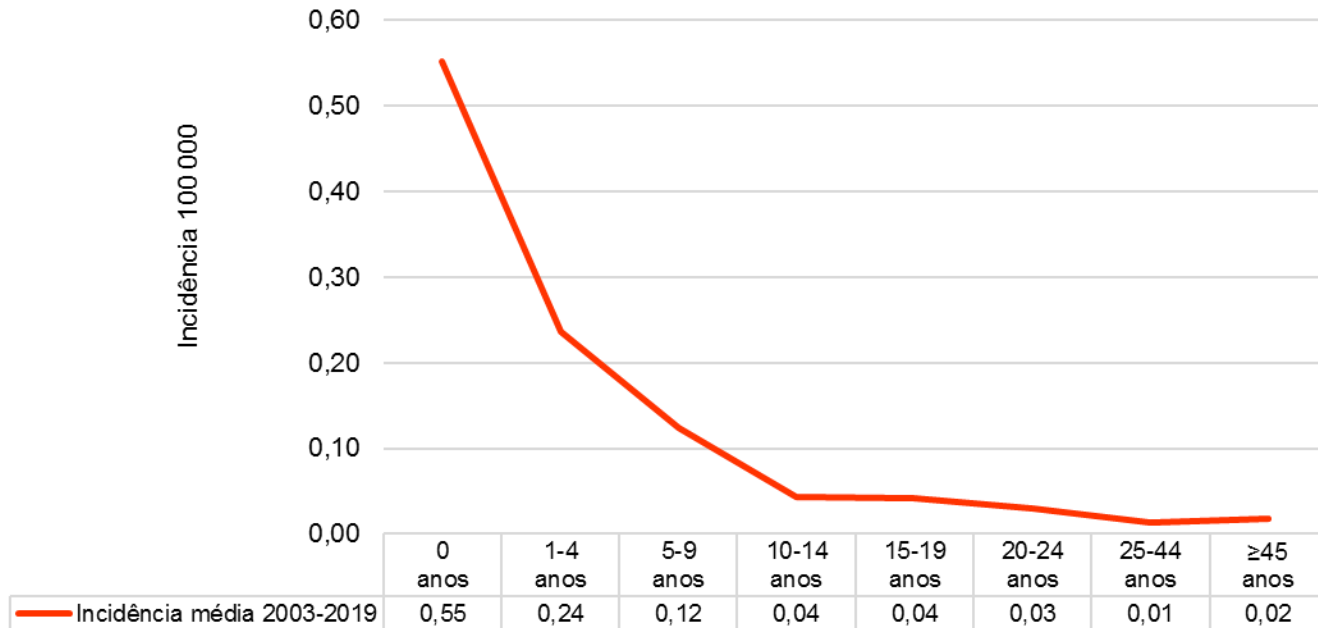
Complexos clonais hiperinvasivos (cc)	
Grupo	cc
A	1 ^(a)
A	5 ^(a)
A	4 ^(b)
C	8 ^(b)
C e W	11 ^(b)
B	32 ^(c)
B	269
B	41/44 ^(c)
Y	23

- (a) Pandémico
- (b) Epidémico
- (c) Hiperendémico

Diversidade genética de estirpes MenB – 2009-2019

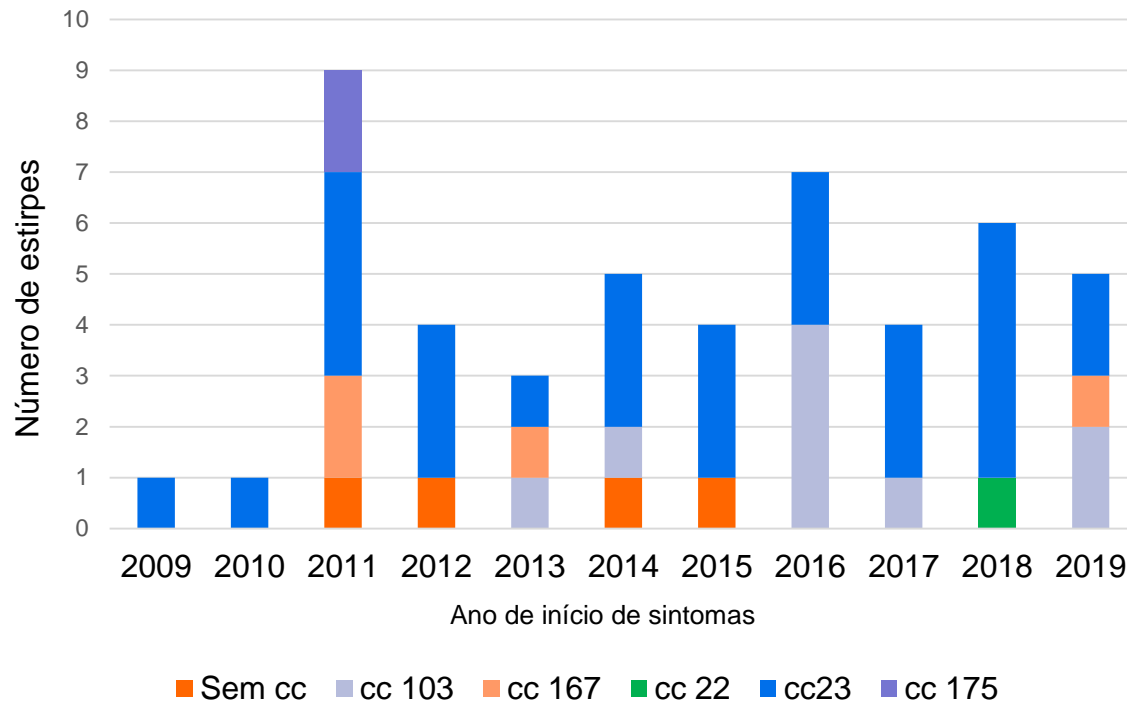


Incidência da DIM por serogrupo Y por grupo etário, 2003-2019



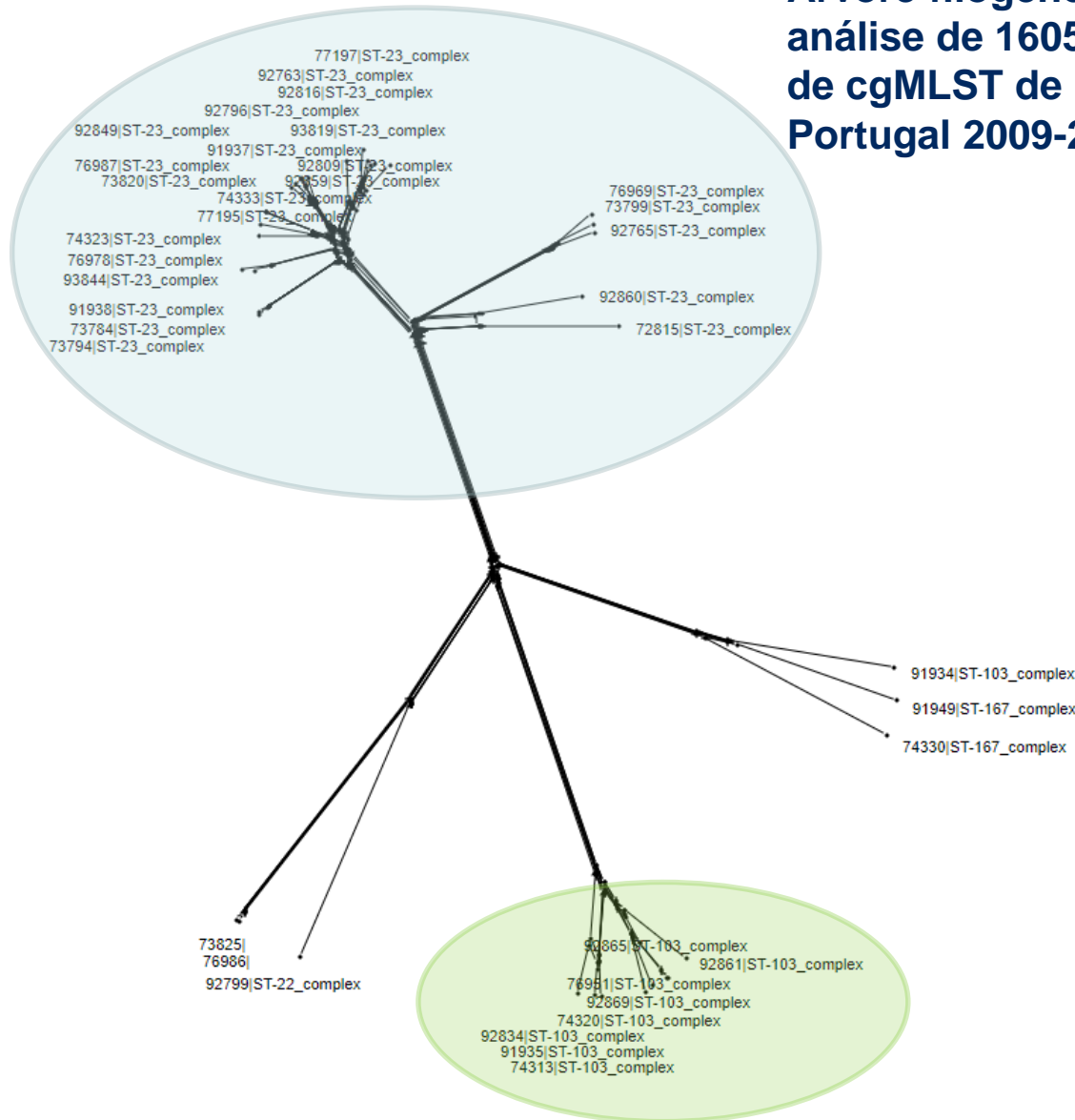
*sem sequências de isolados em anos anteriores

Diversidade genética de estirpes MenY 2009-2019

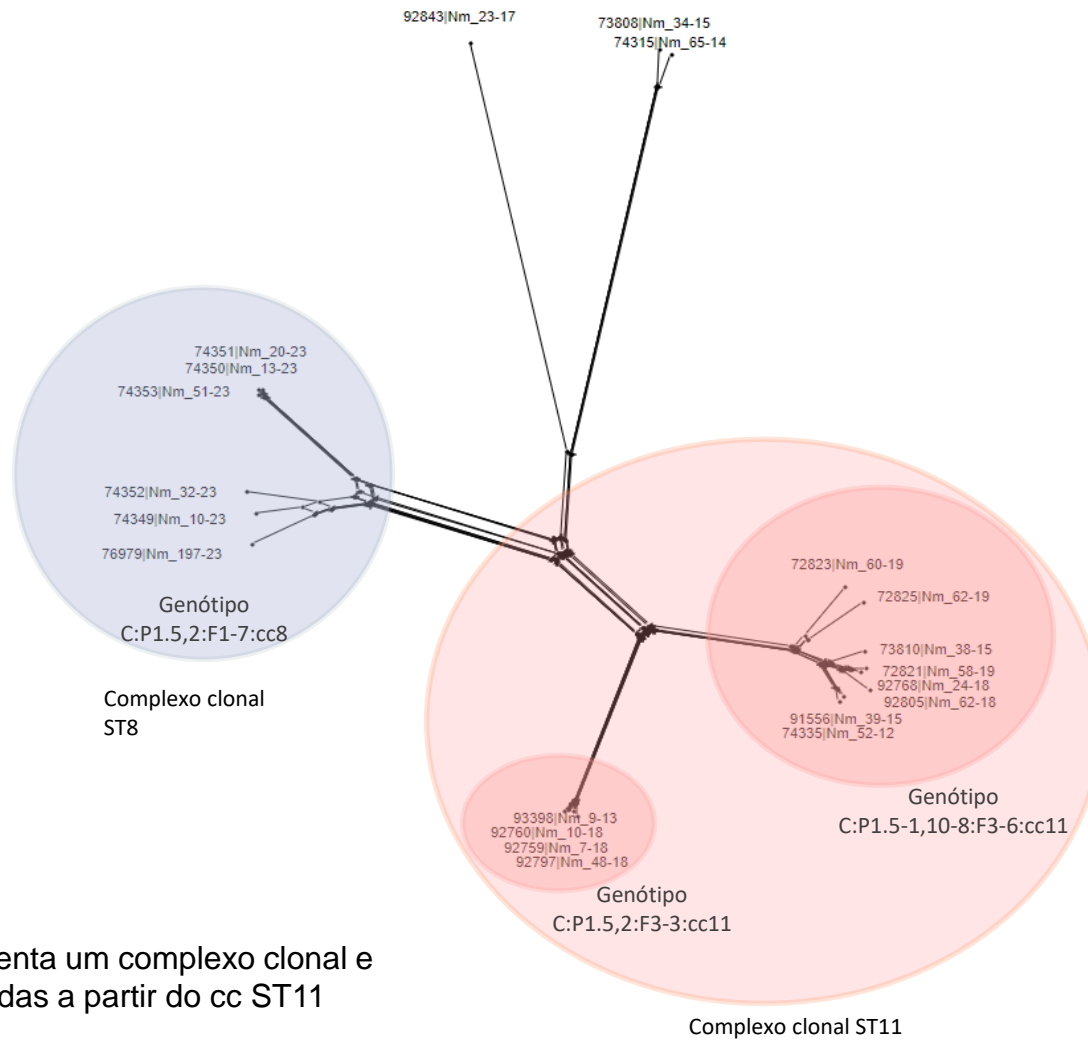


N=37 estirpes <> 71,2% do total de estirpes Y identificadas entre 2009 e 2019

Árvore filogenética estabelecida com base na análise de 1605 genes que constituem o esquema de cgMLST de *Neisseria meningitidis* do grupo Y, Portugal 2009-2019

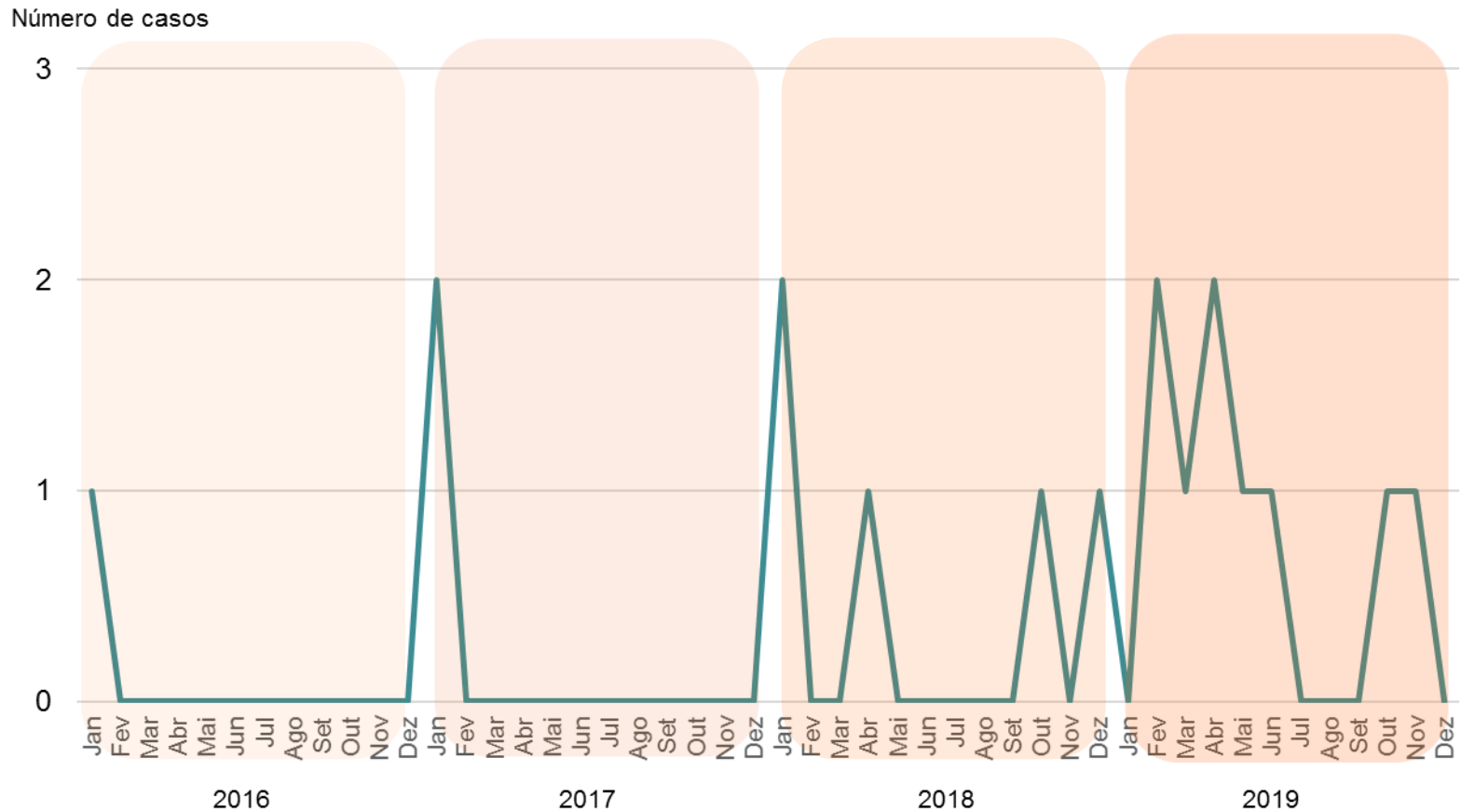


Árvore filogenética estabelecida com base na análise de 1605 genes que constituem o esquema de cgMLST de *Neisseria meningitidis* do grupo C, Portugal 2002-2019.



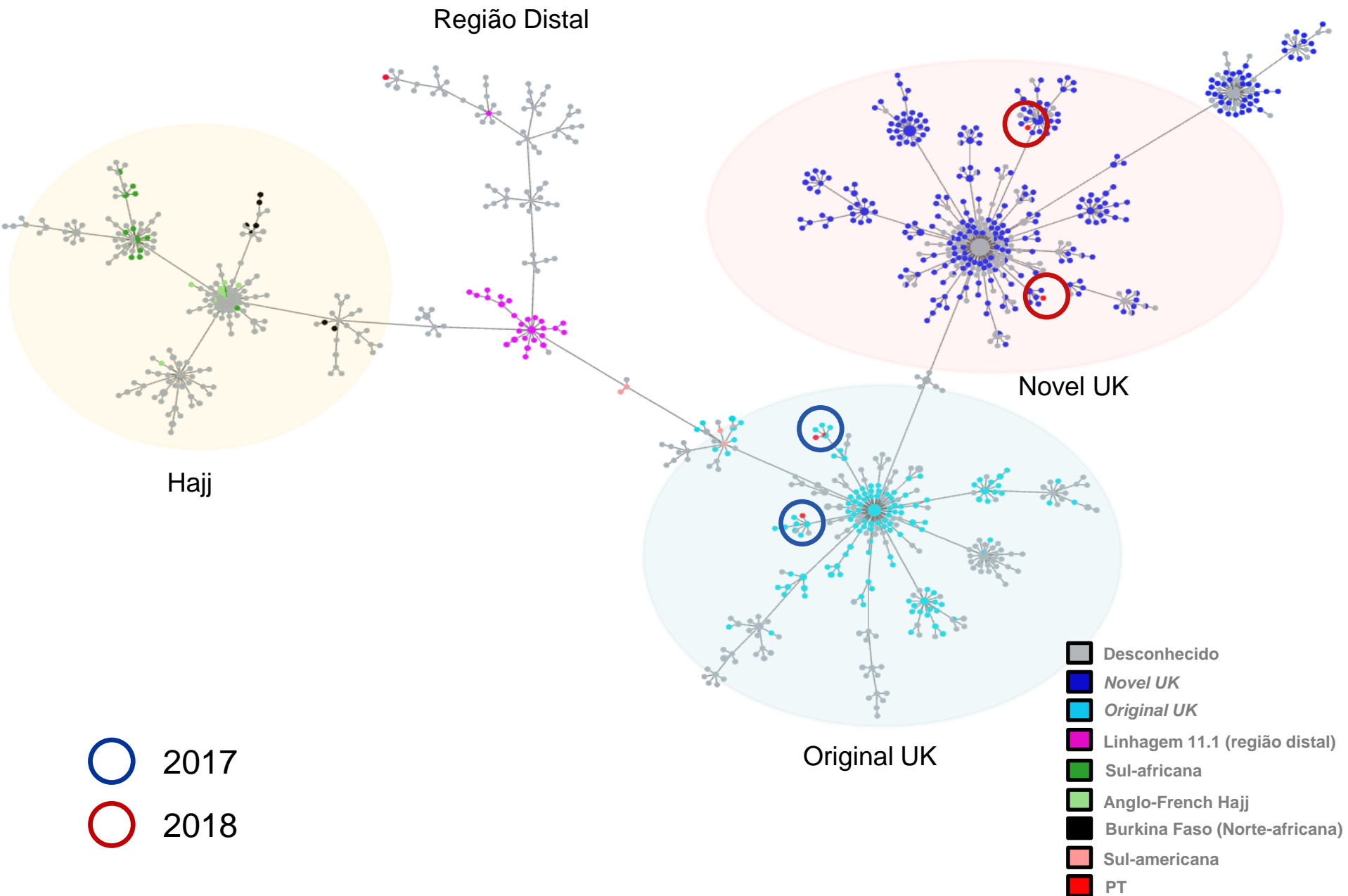
Cada círculo representa um complexo clonal e sublinhagens evoluídas a partir do cc ST11

Distribuição anual de casos de DIM por MenW, 2016-2019



Distribuição por idade dos casos de DIM por MenW, 2007-2019

Ano de isolamento	Nº de casos Men W	Idade	Genótipo
2007	1	58 anos	W:P1.21,4
2009	0	-	-
2010	0	-	-
2011	0	-	-
2012	1	88 anos	W:P1.18-1,3:F4-1:St184 cc22
2013	1	50 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
2014	0	-	-
2015	0	-	-
2016	1	6 anos	W:P1.18-1,3:F4-1:St184 cc22
2017	2	88 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		62 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
2018	4	47 anos	W:P1.18-1,3:F4-1:St184 cc22
		70 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		97 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		52 anos	W:P1.5,20:F1-1:ST11 cc11
		7 meses	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
2019	9	15 meses	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		12 meses	W:P1.5,2:F5-8:ST8044 cc22
		53 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		7 meses	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		5 meses	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		83 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		2 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
		7 meses	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11
90 anos	W:P1.5,2:F1-1:ST11 cc11		



Estimativa da reatividade de estirpes B à vacina 4CMenB (Bexsero[®])

Avaliação por MATS (2011-2015)

67,9% estirpes cobertas pela vacina

Avaliação por gMATS (2012-2019)

74,1% estirpes previsivelmente cobertas pela vacina

53,3% *exact match*

20,8% *cross-reactive*

25,9 não reativo

Estimativa da reatividade de estirpes B à vacina rLP2086 (Trumenba[®])

Avaliação por WGS (2012-2019)

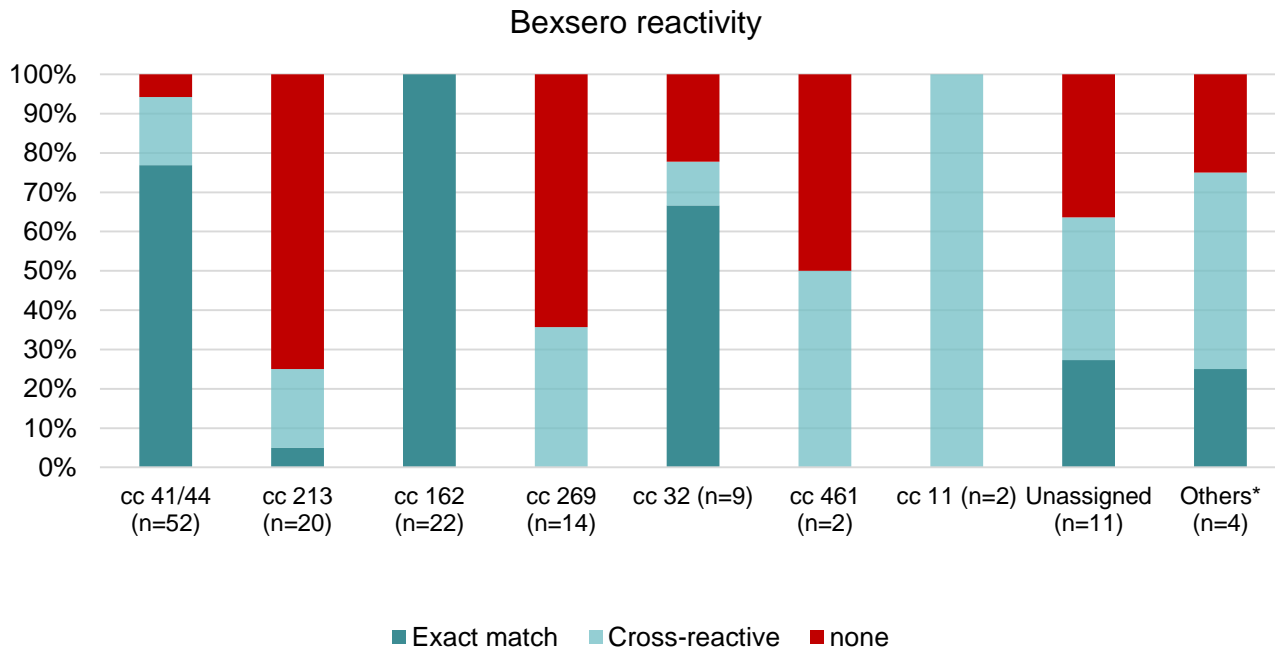
91,3% estirpes previsivelmente cobertas pela vacina

9,3% exact match

82,0% cross-reactive

8,7% não reativo

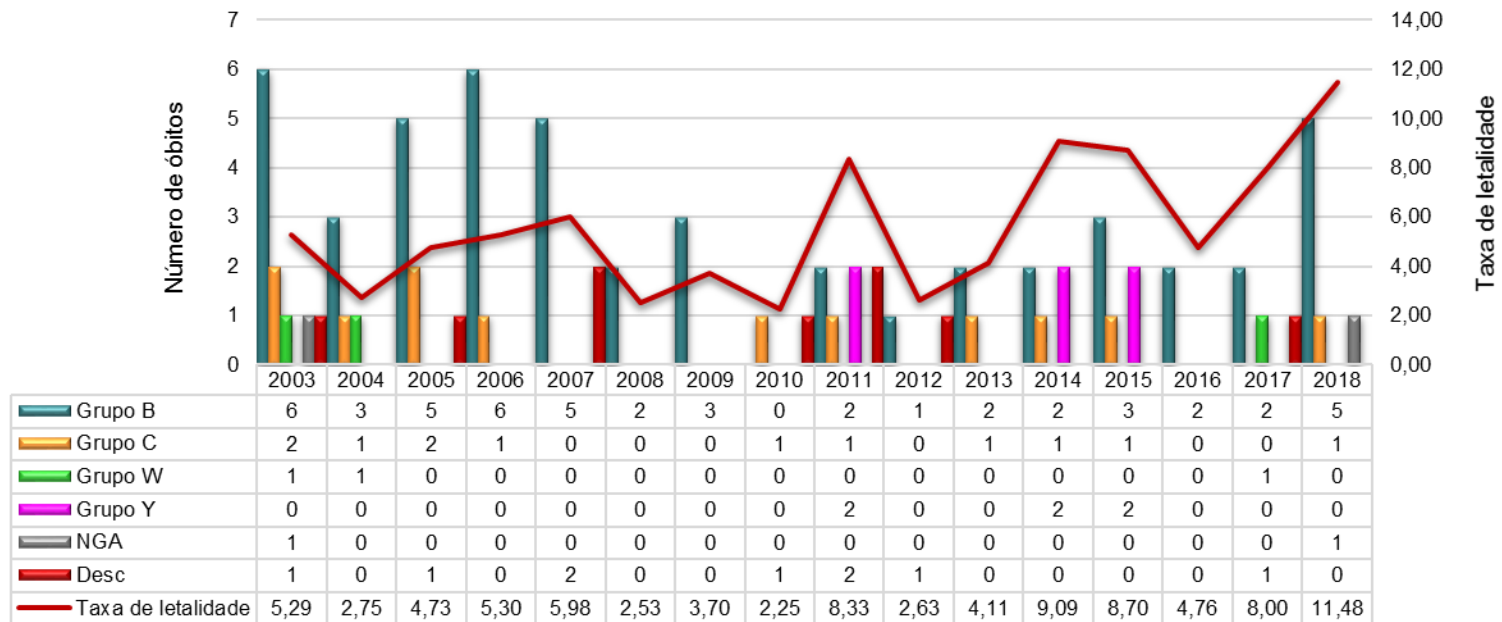
Proporção estimada de estirpes de *Neisseria meningitidis* do serogrupo B cobertas pela vacina Bexsero



Letalidade da DIM

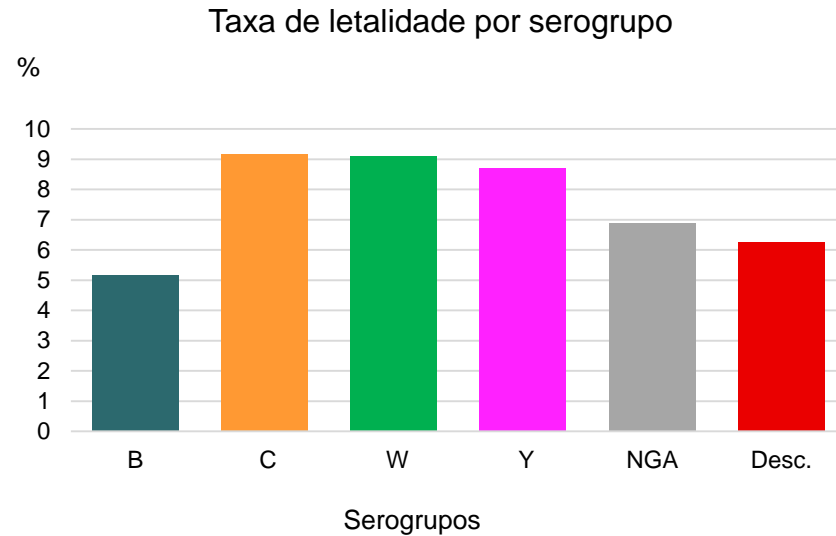
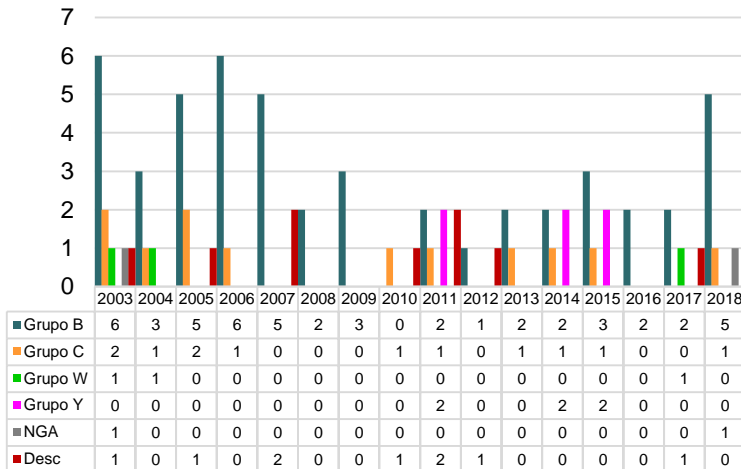
- Para cálculo da taxa de letalidade consideram-se os casos confirmados, possíveis e prováveis de DIM (definições do ECDC);
- Taxa de letalidade média (2003-2018) foi de 5,17%, variando de 2,53% em 2008 a 11,48% em 2018;
- O serogrupo B foi o mais frequentemente associado aos óbitos;

Número de óbitos por serogrupo e taxa de letalidade média por todos os serogrupos (2003-2018)



Letalidade da DIM

- A taxa de letalidade para os serogrupos C e W (9,2% e 9,1%, respetivamente) foi a mais elevada;
- A taxa de letalidade para o serogrupo B foi a mais baixa (5,2%)



Conclusões

- Em Portugal observou-se uma tendência decrescente da incidência da DIM (por todos os serogrupos), entre 2003 e 2019. Esta tendência decrescente é também observada no conjunto dos 30 países europeus notificadores ao TESSy ;
- A incidência (todos os grupos) foi máxima no grupo etário <1 anos, decresceu nos grupos etários 1-4 anos e 5-9 anos e manteve um valor bastante baixo na restante população;
- No período de 2014-2019 registou-se uma redução de 42,1% e de 51,5% no número de casos de DIM por serogrupo B nos grupo etário <1 ano e 1-4 anos, respetivamente, comparativamente com o período 2007-2013. A utilização da vacina para MenB pode ter estar associada a este evento;
- A DIM por serogrupo C passou a ser residual a partir de 2008 devido à vacinação por rotina de crianças com idade inferior a 15 meses (vacina no PNV em 2006) e à vacinação de crianças e adolescentes com ≤ 18 anos em campanhas de vacinação em 2006-2007;

Conclusões

- A partir de 2008, os casos de DIM por grupo C foram raros e registaram-se em adultos não vacinados ou com *status* vacinal desconhecido. Registou-se uma falência vacinal numa criança de 9 anos e um caso numa criança com idade inferior a 12 meses (não vacinada);
- Os casos de DIM por Grupo W foram raros até 2016. Observou-se um aumento no número de casos a partir de 2017, inicialmente em adultos. Entre Dezembro de 2018 e até final de 2019, 7 dos 10 casos registaram-se em crianças com idade ≤ 2 anos;
- As estirpes do serogrupo B têm sido as mais frequentes e são as que apresentam maior diversidade de genótipos que maioritariamente se distribuem nos cc41/44, cc213 e cc162;
- As estirpes dos serogrupos C e W têm um carácter clonal, maioritariamente cc11e estão associados a uma mais elevada taxa de letalidade;
- As estirpes do serogrupo Y têm um carácter clonal, maioritariamente cc23

Conclusões

- As estirpes W são predominantemente do cc11, geneticamente relacionadas com as subfamílias Original UK e Novel UK;
- É importante repensar as estratégias de vacinação, nomeadamente o esquema de vacinação para MenC e a utilização de vacinas tetravalentes A C W Y.

Agradecimentos

Célia Bettencourt (INSA)

Alexandra Nunes (INSA)

Teresa Fernandes (DGS)

Marina Ramos (DGS)

Todos os patologistas da rede hospitalar nacional

