

VDRL PERSISTENTEMENTE POSITIVO UN PROBLEMA CLÍNICO FRECUENTE

Dr. Martín Lopez
Corregido por Prof. Adj. Zaida Arteta

Ateneo 30 de Agosto 2013



SF 31 años.

EA: Enviada a policlínica de Infectología por VDRL persistentemente reactivo
Último 8 unidades con Inmunoensayo cualitativo para detección de Ac anti
TP positivo.

Paciente asintomática.

Examen físico sin elementos a destacar.

Pareja VDRL negativa.

AEA: Sífilis en 2002 en contexto de embarazo, recibió tratamiento completo.

- Controles post-tratamiento cada 3 meses refiere descenso de títulos hasta 1/16.
- Tratamiento con Penicilina G Benzatínica im en más de 10 oportunidades.



PLANTEOS:

Reinfección. (Paciente niega conductas de riesgo)

Neurolúes.

Falso positivo.

CONDUCTA:

Nuevo VDRL

ANA, FR, HIV; VHB; VHC.

Anticuerpos antifosfolípidos.



- **RESULTADOS 1:**

RPR en suero reactivo 8 unidades.

T.P.H.A. en sangre: REACTIVO



INMUNOLOGÍA

Validado por: Asist. Dra. Natalia García, Asist. Dra. Cel
ALIA RODRIGUEZ

AC ANTI NUCLEARES (IFI)

RESULTADO:..... POSITIVO
PATRON:..... MOTEADO
TITULO:..... 1/40

AC ANTI HIV (MEIA)

RESULTADO:..... NO REACTIVO

MARCADORES DE HEPATITIS B (MEIA)

AG SUPERFICIE VIRUS HEPATITIS B:.. NO REACTIVO
Ac.ANTI CORE IgG:..... NO REACTIVO

DETERMINACION DEL FACTOR REUMATOIDEO

NEFELOMETRIA:..... <11 UI/mL

AC ANTI HCV (MEIA)

RESULTADO:..... NO REACTIVO



ESTUDIO DE HEMOSTASIS

Validado por: ProfAdj.Dra.Florencia Sundberg, Res. Dra. Pilar Etorena
Resultado Unidades Valores de Referencia

INHIBIDOR LUPICO: NEGATIVO

Frente a resultado POSITIVO, se sugiere confirmar persistencia en una segunda muestra, obtenida fuera de episodios agudos (eventos tromboembolicos, infeccion, inflamacion), en un plazo no menor a 12 semanas.

AC.ANTICARDIOLIPINA SCREENING NEGATIVO

AC. ANTIBETA 2 GLICOPROTEINA 1 IGG 3.2 GU/ml Negativo < a 14
Indeterminado de 10 a
Positivo > a 14

AC. ANTIBETA 2 GLICOPROTEINA 1 IGM 5.5 MU/ml Negativo < a 12
Indeterm. de 12 a 17
Positivo > a 17

Fecha impresion 20 de junio 2013



CONDUCTA:

Dado la negatividad en los resultados de los estudios solicitados se decide descartar Neurolúes.

1/7/2013: Se realiza punción lumbar.

LCR: citoquímico sin alteraciones.



INMUNOLOGÍA

Validado por: Res. Dr. Mauricio Carbia, Prof. Adj. Dra. Natalia García

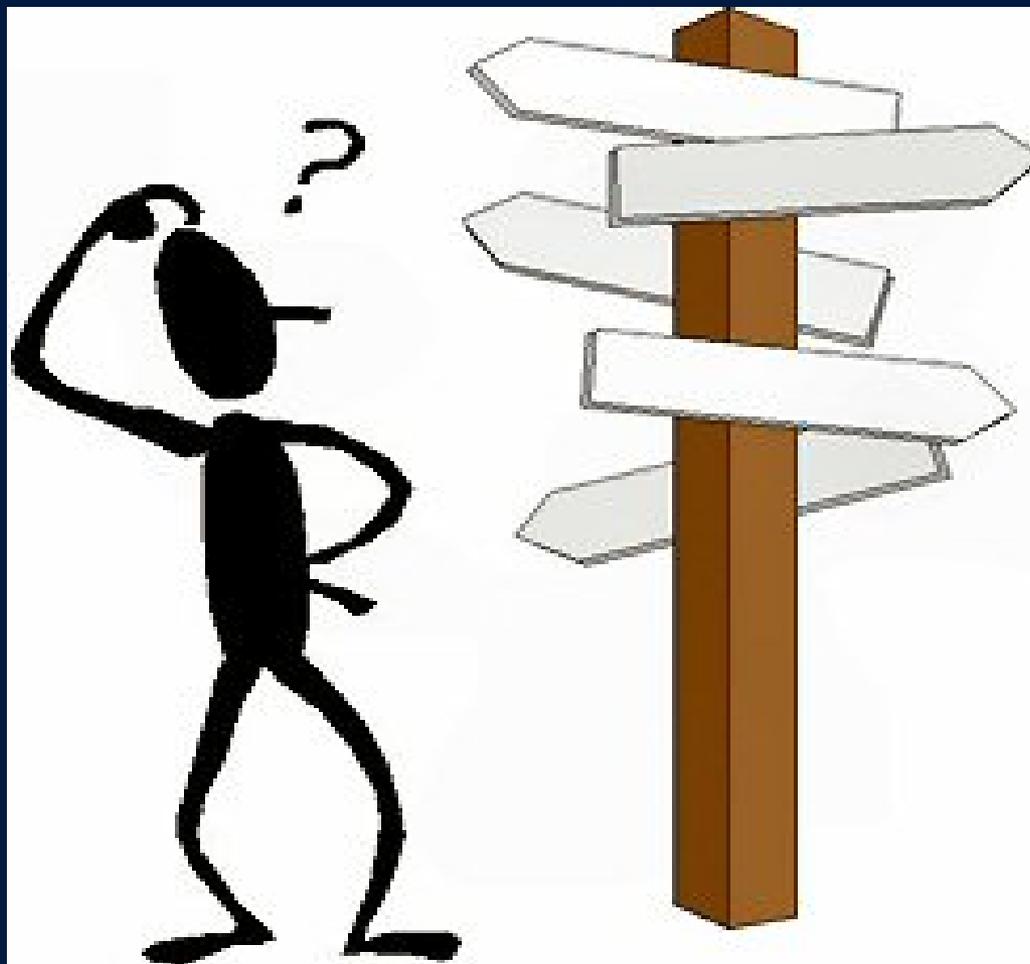
INDICE DE TPHA	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
V.D.R.L. (RPR) EN SUERO		
RESULTADO:.....	REACTIVO 4 UNIDADES	{NO REACTIVO}
V.D.R.L. EN L.C.R.		
RESULTADO:.....	NO REACTIVO	{NO REACTIVO}
T.P.H.A. EN SANGRE		
RESULTADO:.....	1/640	{NO REACTIVO}
T.P.H.A. EN L.C.R.		
RESULTADO:.....	NO REACTIVO	{NO REACTIVO}
ALBUMINA EN SUERO	3510.0	mg/dL
ALBUMINA LIQ. CEFALO RAQUIDEO:	5	mg/dL
INMUNOGLOBULINA G SUERO.....	1170	mg/dL 700 - 1600
INMUNOGLOBULINA G LCR	1.6	mg/dL
COCIENTE ALBUMINA.....	0.002	0.0018 - 0.0074
COCIENTE IgG	0.001	
OBSERVACIONES	NO CORRESPONDE INDICES TPHA ALB Y TPHA IgG	
OBSERVACIONES	EN EL REIBERGRAMA NO SE OBSERVA ALTERACION	
OBSERVACIONES	DE LA BHE NI PRODUCCION INTRATECAL DE IgG	
OBSERVACIONES:	TIENE TPHA REACTIVO DEL 19/03/13	



En esta paciente

- Se descarta neurosífilis
- Se plantea que en este momento corresponde a un falso positivo del VDRL (pudiendo estar explicado por fenómenos inmune mediados que también explican los ANA positivos, sin valor diagnóstico)
- Se realizará control clínico y seguimiento estrecho de la serología





Sífilis:

- Sífilis es causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* (TP) subespecie *pallidum*.
- Se trata de una enfermedad crónica con una gran variedad de manifestaciones clínicas que se presentan en diferentes etapas de la enfermedad.
- Dado que no se puede cultivar , se desarrollaron diversas pruebas para el diagnóstico, que se pueden dividir en 4 tipos:



Pruebas diagnósticas:

- (i) el examen microscópico directo, utilizado cuando las lesiones están presentes,
- (ii) las pruebas no treponémicas, utilizados para screening
- (iii) las pruebas treponémicas utilizadas como confirmatorias.
- (iv) la detección directa de antígenos de TP, pruebas que se utilizan en entornos de investigación, y como criterios de referencia para comparar otras pruebas.



Microscopía de campo oscuro:

- Útil cuando existen lesiones a nivel de piel, también es posible realizarla de material de ganglio linfático.
- Prueba positiva: evidencia definitiva de infección por TP, Especificidad 98%
- Sensibilidad 80%, prueba negativa no descarta el diagnóstico.
- Único estudio positivo en sífilis primaria.
- Dependiente de observador.



- Larsen SA, et al. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. Clin. Microbiol. Rev 1995;. 8:1-21

DIAGNOSTICO SEROLÓGICO:

Busqueda de Ac específicos e inespecíficos contra TP, en suero sangre, plasma o capilar.

No Treponémicas: VDRL, RPR; TRUST, USR

Treponémicas:

- TPHA
- FTAabs IgG / IgM
- ELISA IgG /
- Captia syphilis M (ELISA);
- INMUNOCROMATOGRÁFICOS
- WESTERN BLOT



Pruebas no treponémicas:

- Principalmente estudios semi-cuantitativos, su resultado se informa en títulos, y refleja la actividad de la enfermedad.
- Útiles como tamizaje, y para seguimiento.
- Son estudios indirectos, miden la respuesta del huésped al microorganismo.
- Se basan en un Ag compuesto por una solución alcohólica que contiene cantidades medidas de cardiolipina, colesterol, y lecitina purificada.



Larsen SA, et al. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis

www.infectologia.edu.uy

. Clin.Microbiol.Rev 1995; 8:1-21

Pruebas no treponémicas:

- Detectan IgM e IgG contra el material lipoideo liberado por las células dañadas así como lipoproteínas y posiblemente cardiolipina liberada del treponema.
- Estos Ac no solo se producen como consecuencia de la sífilis sino tb a varias enf no treponémicas que producen daño a los tejidos. Por lo tanto su positividad no confirma infección por TP
- Títulos $> 1/8$ sugestivos de infección luética.



Pruebas no treponémicas:

FALSOS NEGATIVOS:

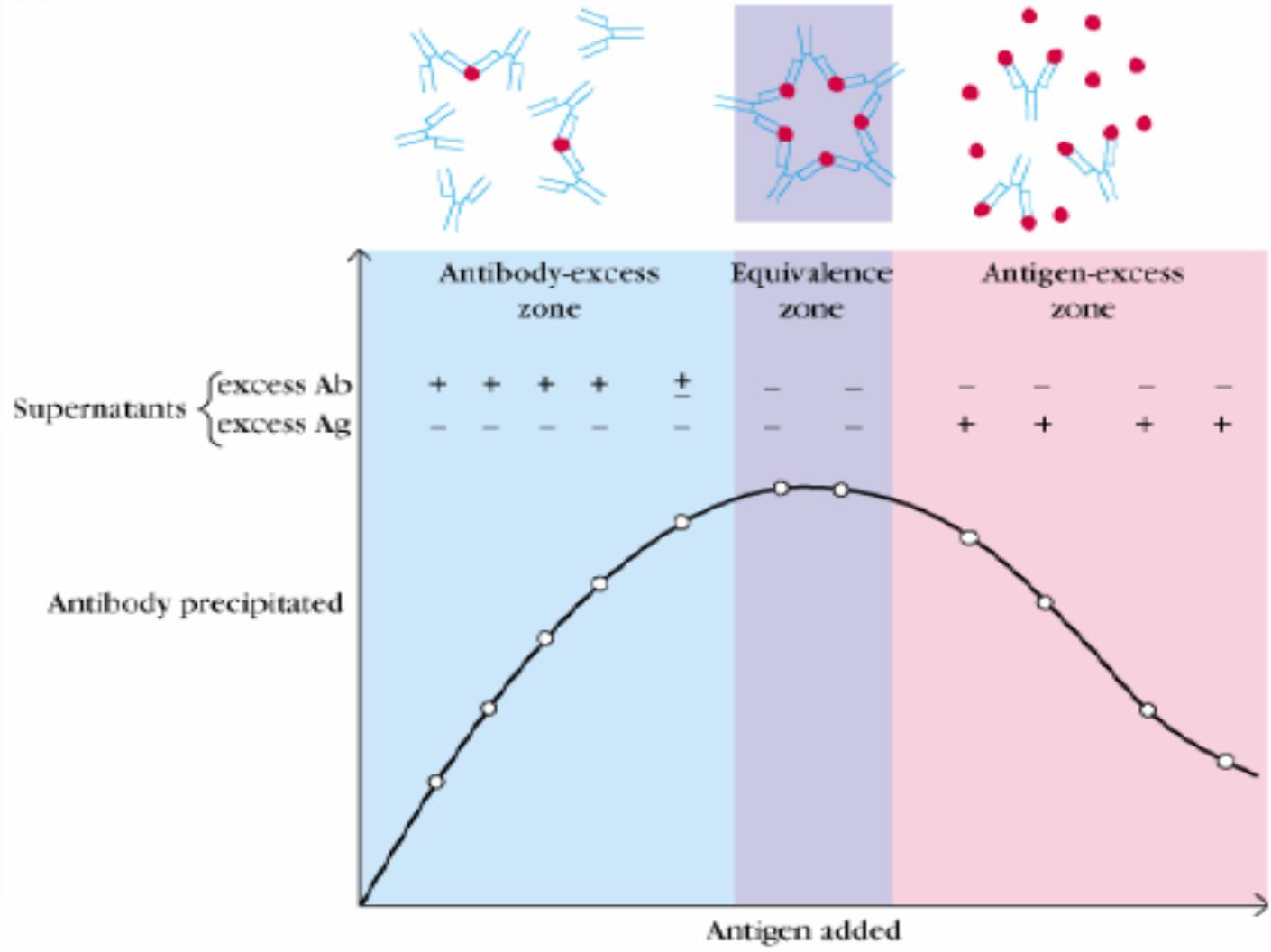
- Fenómeno de prozona: Ac en exceso bloquea la reacción antígeno-anticuerpo. Hasta un 2% de los ptes.
- Infección muy temprana: resultados negativos en hasta un 20-30% de los casos.

- HIV



Larsen SA, et al. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. Clin.Microbiol.Rev 1995; 8:1-21

(b)



Falsos positivos:

- Dependen de la prueba utilizada y la población estudiada.
- Se dividen en agudas (duración <6 meses) o crónicas (> 6 meses).
- Agudas: se han asociado con hepatitis, mononucleosis infecciosa, neumonía viral, varicela, sarampión, otras infecciones virales, la malaria, las inmunizaciones, el embarazo, o error técnico.

Larsen SA, et al. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. Clin.Microbiol.Rev 1995; 8:1-21

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59:1–110.



Falsos positivos:

Una gran variedad de infecciones son acompañadas de incrementos en los títulos de Anticuerpos antifosfolípidicos.

Table 14.1. Antiphospholipid antibodies in infectious diseases.

	References
<i>Viral infections</i>	
Human immunodeficiency virus	Canoso et al [66] (1987); Gris et al [67] (1996); Silvestris et al [68] (1996)
Cytomegalovirus	Cheng et al [69] (1997)
Hepatitis C Virus	Matsuuda et al [70] (1995); Prieto et al [58] (1996); Sanmarco et al [71] (1997); Leroy et al [50] (1998); Giordano et al [72] (1998)
Epstein-Barr Virus	Yamazaki et al [73] (1991)
Varicella zoster virus	Manco-Johnson et al [28] (1996)
Parvovirus B	Gratacos et al [74] (1995)
<i>Bacterial infections</i>	
Syphilis	Santiago et al [22] (1990); Forastiero et al [49] (1996)
Q fever	Galvez et al [25] (1990); Ordi Ros et al [75] (1994)
Lyme disease	Mackworth-Young et al [20] (1988); Garcia Monco et al [76] (1993); Oteo et al [77] (1993)
Mediterranean spotted fever	Chaumentin et al [26] (1997)
Tuberculosis	Adebajo et al [78] (1993)
Mycoplasma	Snowden et al [79] (1990); Catteau et al [21] (1995)
Leprosy	Hojnik et al [52] (1994); Fiallo et al [23] (1998)
Legionnaires' disease	Durupt et al [80] (1996)



Hepatitis C virus infection and biological false-positive syphilis tests

M Augenbraun¹, A French², M Glesby³, L Sanchez-Keeland⁴, M Young⁵, R Greenblatt⁶, and A Sharma¹

¹SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, USA

²CORE Center/Stroger Hospital of Cook County, Chicago, Illinois, USA

³Weill Cornell Medical College, New York, New York, USA

⁴University of Southern California, Los Angeles, California, USA

⁵Georgetown University, Washington, DC, USA

⁶University of California San Francisco Schools of Pharmacy and Medicine, San Francisco, California, USA

Abstract

Background—The diagnosis of syphilis requires two-step serological testing. Not infrequently, sensitive screening tests are reactive but are not confirmed by more specific confirmatory tests yielding a biological false positive (BFP). This study sought to describe the prevalence of BFP in a large population of hepatitis C virus (HCV)-infected and uninfected women.

Methods—A cross-sectional serosurvey of HIV-seropositive and HIV-seronegative women enrolled in the Women's Interagency HIV Study, a multicentre collaborative study of the natural history of HIV in women.

Results—Among HCV-infected women 4% had a BFP compared with 1% among those who were HCV uninfected (odds ratio (OR) 3.3, 95% CI 2.1 to 5.1). Controlling for both HIV infection and a history of intravenous drug use among all tests for syphilis a BFP also occurred more commonly in HCV-infected women compared with HCV-uninfected women (6% vs 1%, OR 7.62, 95% CI 1.9 to 12.5).

Conclusion—HCV infection is associated with various effects on immune function including alterations in serological test results. Women with HCV are more likely to have a BFP syphilis test than women without HCV.



Falsos positivos:

Vacunas:

Possible autoimmune reactions following smallpox vaccination: The biologic false positive test for syphilis

Thomas P. Monath^{a, 1}, Sharon E. Frey^b  

^a Acambis Inc, 38 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, United States

^b Saint Louis University School of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, 1100 S. Grand Blvd DRC-8, St. Louis, MO 63104, United States

Abstract

Due to the threat of bioterrorism, large-scale clinical trials of a new cell culture smallpox vaccine were conducted. Biologically false positive (BFR) serological reactions to viruses (hepatitis B and C, HIV) and syphilis were evaluated. BPR rapid reagin tests (RPR) to syphilis occurred in 19% and false positive tests for antibody to hepatitis B in 3.3% of 90 healthy adults undergoing primary vaccination. Most subjects (94%) were RPR-positive on Day 15 after vaccination and all seroreverted within 2 months thereafter. One subject with myocarditis was RPR-negative. One RPR-positive and 1 RPR-negative subject had elevated CK-MB enzymes without other evidence for myocarditis.



Falsos positivos

- Crónicas: asociado con enfermedades del tejido conectivo como LES o enfermedades asociadas con alteraciones de inmunoglobulinas, más comunes en las mujeres. Otras: neoplasias, vejez, lepra, uso de DIV
- Títulos <8 podrían tratarse de falsos positivos, títulos >8 se consideran verdaderos positivos, en raras ocasiones pueden ocurrir FP con títulos muy altos, sobre todo en UDIV



VIH y falsos positivos:

Biological False-Positive Syphilis Test Results for Women Infected with Human Immunodeficiency Virus

Michael H. Augenbraun, Jack A. DeHovitz, Joseph Feldman, Lorraine Clarke, Sheldon Landesman, and Howard M. Minkoff

Author Affiliations

Clin Infect Dis. (1994) 19 (6):
1040-1044.
doi: 10.1093/clinids/19.6.1040

False-Positive Rapid Plasma Reagin Tests in Human Immunodeficiency Virus Infection and Relationship to Anti-Cardiolipin Antibody and Serum Immunoglobulin Levels

Janice M. Rusnak, Cliff Butzin, Dave McGlasson and Stephen P. Blatt

Author Affiliations

Reprints or correspondence: Lt. Col. Janice M. Rusnak, WHMC/PSMIH, 2200 Bergquist Dr., Suite I, Lackland AFB, TX 78236-5300.

J Infect Dis. (1994) 169 (6): 1356-
1359.
doi: 10.1093/infdis/169.6.1356



Falsos positivos:

Brit. J. vener. Dis. (1974) **50**, 350

Biological false positive serological tests for syphilis among drug addicts

RICHARD E. KAUFMAN, SUZANNE WEISS, JAMES D. MOORE, VIRGINIA FALCONE, AND PAUL I. WIESNER

Br. J. Clin. exp. Immunol. (1984) **56**, 193-199.

Anti-phospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus

T. KOIKE, M. SUEISHI, H. FUNAKI, H. TOMIOKA & S. YOSHIDA *Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan*

(Accepted for publication 31 October 1983)



Pruebas treponémicas

- Se basan en la detección de anticuerpos específicos contra TP
- Se utilizan como técnicas confirmatorias.
- Técnicamente más costosas y dificultosas, no se pueden utilizar para monitorizar la respuesta al tto porque no se negativizan.
- Estudios cualitativos se informan como reactivo o no reactivo.



- Larsen SA, et al. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. www.infectologia.edu.uy
Clin.Microbiol.Rev 1995; 8:1-21

Pruebas treponémicas

- Rendimiento depende de la población testeada, a mayor prevalencia, mejor rendimiento de la misma.
- 1% de la población general tienen falsos positivos, a menudo transitorios, se desconoce su causa;
- Relación entre falsos positivos y el lupus discoide o lupus inducido por fármacos, ptes ancianos o reactividad cruzada con Lyme.

- Larsen SA, et al. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. Clin.Microbiol.Rev 1995; 8:1-21



Test rápido:

- Tienen la ventaja de la rapidez de sus resultados, 5 a 20 minutos.
- Bajos costos.
- Desventaja que no diferencian entre infección activa de una pasada ya tratada.
- Los más utilizados son los métodos inmunocromatográficos.
- En promedio tienen una S:85-98% y una E:93.98%



Respuesta al tratamiento:

- No existen criterios claramente definidos para curación, fracaso o recaída.
- La evaluación serológica debe medirse a los 3, 6 y 12 meses luego del tto o más en caso de evolución incierta.
- Se acepta como respuesta acorde una disminución de 4 títulos en 3-6 meses, y 12-24 meses para sífilis latente.
- Se considera fallo: un aumento ≥ 4 títulos; títulos persistentes $> 1/64$; o progresión clínica.
- Se considera recaída: caída inicial ≥ 4 títulos seguido de vuelta a valores iniciales o mayores.



Stoner, BP. Current Controversies in the Management of Adult Syphilis. Clin Infect Dis 2007; 44:S130–46

Sena AC, et al. Novel Treponema pallidum serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. Clin Infect Dis 2010; 51:700–8.

Recordar:

- El seguimiento debe ser hecho siempre con la misma prueba y en el mismo laboratorio, RPR generalmente da títulos más altos que el VDRL.
- La respuesta puede ser más gradual en aquellos pacientes que han sido tratados en etapas latentes o tardías, así como en aquellos con múltiples episodios de sífilis.



En pacientes VIH+:

Pueden existir resultados serológicas de sífilis atípicos (es decir, inusualmente alto, inusualmente baja o títulos fluctuantes).

Falta de descenso de títulos postratamiento. 15-20% permanecen positivos a los 12 meses luego de un tto correcto.

Existe una rápida progresión a sífilis latente tardía y neurosífilis.

Knaute DF; et al. Serological Response to Treatment of Syphilis According to Disease Stage and HIV Status. Clin Infect Dis 2012;55(12):1615–22



- **Neurosífilis:**
- Invasión al SNC se produce en etapas tempranas de la enfermedad.
- La PL debe ser realizada en los pacientes que no tienen una respuesta adecuada al tto.
- Títulos de RPR $\geq 1/32$ son predictivos Neurosífilis, y con más peso en ptes HIV+.
- Pacientes HIV+ la resolución del RPR en suero y VDRL en LCR es más lenta.



Serofast: Pacientes con descenso de los títulos adecuado pero permanecen positivos a largo plazo.

- No existe evidencia acerca de la conducta más adecuada.
- Pueden representar hasta un 15-20% de ptes tratados en etapas tempranas.
- Se desconoce relevancia de “serofast” a títulos bajos ej. 1/2 vs a títulos altos ej 1/32.
- Valorar siempre estudio de LCR, retratamiento.
- No necesariamente indican fracaso o reinfección.

Seña AC, et al. Predictors of Serological Cure and Serofast State After Treatment in HIV-Negative Persons With Early Syphilis. Clin Infect Dis 2011;53(11):1092–9



Stoner, BP. Current Controversies in the Management of Adult Syphilis. Clin Infect Dis

2007;44:S130–46

