

Sífilis en pacientes no VIH.
Seguimiento post- tratamiento.
Consulta frecuente de policlínica.

CASO CLINICO

Postgrado Dra. Bettiana Benavidez
Asist. Dra. Victoria Frantchez



Historia Clínica

SF 40 años. Único compañero sexual desde hace 8 años.

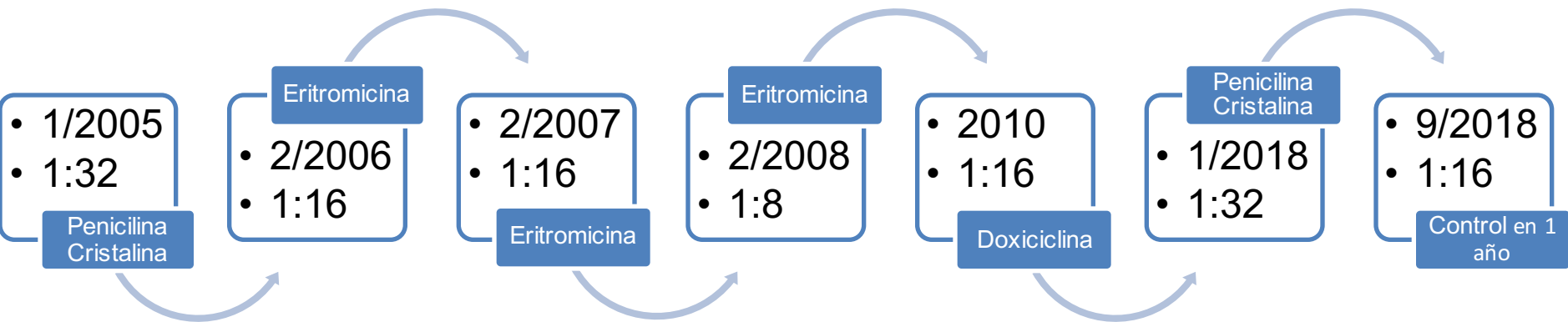
- 2 embarazos:
 - 2005 1 RN vivo.
 - 2006 óbito fetal.
- AEA:

Diagnóstico de sífilis durante embarazo de 2005:

- RPR 1:32UI.TPHA +.
- Evolución incierta, interpretada como latente tardía.
- TTO con penicilina cristalina 4 millones UI c/4hs i/v 10 días.
- RPR post-tratamiento (12 meses) 1:16UI.



Evolución



Pareja:

02/2006: penicilina benzatínica 2,4M i/m 3 dosis.

08/2006: RPR 1:2UI.

04/2007: RPR 1:16UI, penicilina benzatínica 2,4M i/m 4 dosis.

02/2008: RPR no reactivo.

2010: nueva pareja con RPR no reactivo.

2018: RPR no reactivo.



Consulta actual:

Enero 2018:

RPR 1:32UI (anterior 06/2017 RPR 1:16UI) asintomática, examen físico normal. Se destaca que la paciente se niega a realizarse medicación i.m.

Paraclínica:

- VIH, VHB, VHC no reactivos.
- Ac anticardiolipinas, inhibidor lúpico negativos.
- KPTT normal.
- Pareja VDRL negativo.

Planteos:

- Fracaso del tratamiento, neurolues.
- Re-infección.
- Serofast.

Conducta:

- Se plantea descartar neurolues, no acepta PL.
- Tratamiento con penicilina cristalina 4M c/4hs i/v 14 días.
- Evolución:
 - RPR al 6º mes post tto 1:8UI.
 - RPR al 9º mes post tto 1:16UI.



Preguntas clínicas:

- ¿Como es el seguimiento adecuado?
- ¿Debemos realizar re-tratamientos en serofast?
- ¿Debemos realizar PL para descartar infección neurológica asintomática en serofast?

Preguntas clínicas:

¿Como es el seguimiento adecuado?



Seguimiento y Evolución

“Prueba de curación”:

- Resolución de manifestaciones clínicas + reducción de títulos de anticuerpos no treponémicos (Ac. noT).
- 1993 pautas de CDC: disminución cuatro veces el título de Ac. noT (o dos diluciones, ej 1:64 a 1:16).
- **1 de cada 8 pacientes no alcanza el criterio de respuesta serológica.**

Timing de seguimiento:

- Sífilis primaria y secundaria: **6 y 12** meses.
- Sífilis latente: **6, 12 y 24** meses.
- Sífilis terciaria: **6, 12 y 24** meses.

Declinación de títulos más lenta:

- Sífilis tratada previamente.
- Títulos iniciales bajos.
- Sífilis en etapa latente y terciaria.



Serological Response to Syphilis Treatment

(JAMA 1985;253:1296-1299)

A New Analysis of Old Data

Stuart T. Brown, MD; Akbar Zaidi, MS; Sandra A. Larsen, PhD; Gladys H. Reynolds, PhD

Análisis matemático de 439 pacientes.

14 estudios colaborativos 1965-1967.

Sífilis primaria y secundaria.

VDRL inicial entre 1:4 y 1:128UI.

Tto: peni G benzatínica y procaína, tetraciclinas y eritromicina

Resultados:

Reducción de títulos:

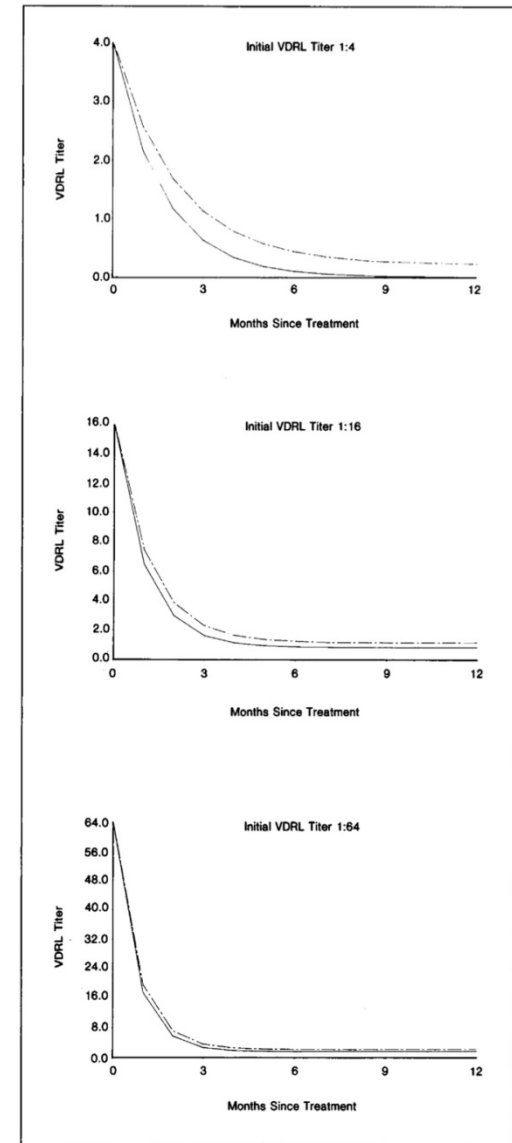
- 4 veces a los 3 meses.
- 8 veces a los 6 meses.

No lograron respuesta serológica esperada:

- 7% tto con penicilina o tetraciclinas.
- 16% tto con eritromicina.
- 46% de los ptes con sífilis curada previa.
- 89% de los ptes con sífilis sin respuesta anterior.

Declinación de títulos más rápida:

- Menor duración de la infección.
- Título inicial bajo o muy elevado.



Respuestas posibles post-tratamiento

- **Curación serológica:** disminución $\geq$ cuatro veces de los títulos de Ac noT o serorreversión.
- **No respuesta serológica:** disminución $<$ cuatro veces en los títulos Ac noT.
- **Estado serofast:** Ac noT de bajo nivel persistentemente positivos, sin serorreversión luego de una disminución inicial ≥ 4 veces.
- **Fracaso del tratamiento** aumento $\geq$ cuatro veces en los títulos de Ac noT en ausencia de reinfección.
- **Reinfección:** aumento $\geq$ cuatro veces en los títulos de Ac noT, respaldado por dato epidemiológico de relaciones sexuales sin condón con una persona potencialmente infectada.



- A los 6 meses en sífilis temprana y 12 meses en sífilis tardía.
- Idealmente determinación de Ac repetidas separadas de dos semanas, igual técnica, igual laboratorio.

Respuesta Serofast

- Distintas definiciones.
- Ptes que no siguen los patrones clásicos de respuesta serológica al tratamiento, con una disminución < de cuatro veces en los títulos de Ac. noT y / o títulos positivos persistentemente bajos sin evidencia de fracaso del tratamiento o reinfección.
- Incertidumbre sobre el significado: infección persistente vs respuesta inmune residual.
- La curación serológica fue menos probable:
 - Mayor edad.
 - Valores iniciales de Ac noT más bajos.
 - Etapas más avanzadas de sífilis.
 - Sífilis anterior.
 - VIH+.
 - Tratamiento alternativo a penicilina.





A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy

- **Proporción media de pacientes sin respuesta serológica:**
 - General, 20 estudios: 12,1% (RIC 4,9-25,6).
 - 6 meses: 20,5% (RIC: 8,2 - 25,6).
 - >12 meses: 11.2% (RIC: 5.8 - 31.9)
 - Sífilis temprana: 9,4% (RIC: 4,8 - 19,1).
 - Sífilis latente tardía: 21.1% *.
- **Proporción media con respuesta inicial pero persistencia de títulos:**
 - Sífilis latente tardía: 2 estudios 35,2% - 44%.
- **Proporción media de fracaso de tto** ($\uparrow > 4$ veces, sin re-infección):
 - 5 estudios, 0 a 24%.
- **Proporción media de re-infecciones:**
 - 7 estudios, 0,2- 10%.



Factors Associated with Serological Cure and the Serofast State of HIV-Negative Patients with Primary, Secondary, Latent, and Tertiary Syphilis

Man-Li Tong^{1,3}, Li-Rong Lin^{1,3}, Gui-Li Liu^{1,3}, Hui-Lin Zhang¹, Yan-Li Zeng¹, Wei-Hong Zheng³, Li-Li Liu^{1,2*}

- Estudio de cohorte, China. 2010-2012.
- 1327 pacientes VIH-, en todas las etapas.

Resultados:

- 34,4% serofast.
- Cura serológica aumentó sólo hasta los 6 meses.
- Cura serológica asociada a :
 - Sexo masculino.
 - Edad joven.
 - Título <1:2 ó >1:64.
 - Etapa (decrece con la evolución).

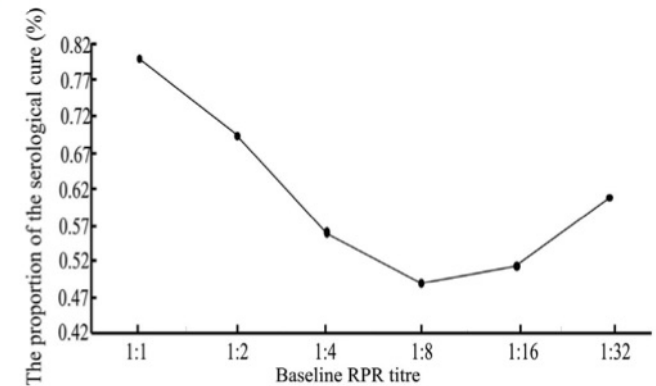


Figure 3. The proportion of serological cure by baseline RPR titre. * The proportion of the serological cure changed with changes in the baseline RPR titre. Overall, the patients with lower or higher baseline RPR titres were more likely to achieve a serological cure ($\chi^2 = 74.12$, $P < 0.001$).

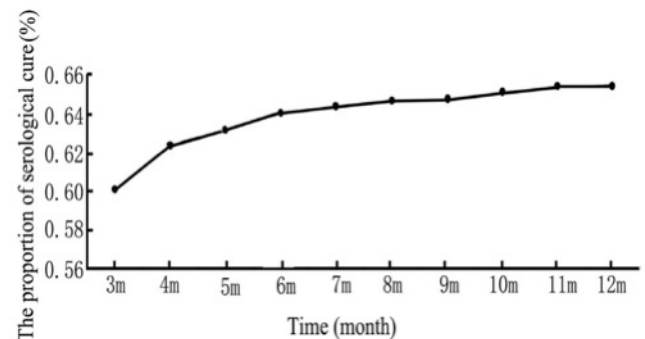


Figure 2. The proportion of the serological cure over time from 3 to 12 months. * Over the first year after therapy, the serological cure rate increased over the first 6 months; for 6–12 months after treatment, the serological cure rate exhibited only a slight increase, and there were no significant differences in the serological cure rate from 6 to 12 months ($\chi^2 = 0.724$, $P = 0.868$).

Preguntas clínicas:

¿Debemos realizar re-tratamientos en serofast?



Serological response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin

Zhong-Shuai Wang, Xiao-Ke Liu and Jun Li*

Department of Dermatology and Venereology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

*Corresponding author. Tel: 86-010-69151500; Fax: 86-010-69151502; E-mail: lijun35@hotmail.com

Received 19 October 2017; returned 13 December 2017; revised 22 December 2017; accepted 2 January 2018

- Restrospectivo , 1266 pacientes con sífilis temprana.
- 179 (14.1%) fueron serofast a los 6 meses.
- 70 retratados con penicilina benzatinica 2,4 M i/m 3 sem. o con tto alternativo.

Resultados:

- 48.6% de los que no lograron la curación serológica a los 6 meses post retratamiento la lograron a los 12 meses.
- **51,4% siguieron serofast a los 12 meses.**
- Cura serológica:
 - Asociada con Ac. noT más altos al inicio del estudio.
 - No asociada con sexo y edad.

Table 1. Characteristics and serological outcomes of serofast patients with early syphilis retreated with benzathine penicillin

Characteristic	Outcome at 12 months after initial treatment (i.e. 6 months after retreatment)		P
	seroreversion/cure (N = 34)	serofast (N = 36)	
Male, n (%)	13 (38)	12 (33)	0.669
Age (years), 25th, 50th and 75th percentiles	26, 30 and 37	28, 30 and 39	0.564
Initial treatment, n (%)			
benzathine penicillin	18 (53)	34 (94)	<0.001
alternatives ^a	16 (47)	2 (6)	
Syphilis stage, n (%)			
primary	1 (3)	0 (0)	0.016
secondary	11 (32)	4 (11)	
early latent	22 (65)	32 (89)	
RPR titre, 25th, 50th and 75th percentiles			
baseline	1:4, 1:32 and 1:64	1:2, 1:4 and 1:8	<0.001
6 months	1:8, 1:16 and 1:32	1:2, 1:4 and 1:8	
RPR titre, geometric mean (95% CI)			
baseline	23 (15–34)	4 (3–6)	<0.001
6 months	14 (10–20)	4 (3–5)	

^aErythromycin, doxycycline or procaine penicillin.



Response to Therapy Following Retreatment of Serofast Early Syphilis Patients With Benzathine Penicillin

Arlene C. Seña,¹ Mark Wolff,² Frieda Behets,^{1,3} Kathleen Van Damme,³
David H. Martin,⁴ Peter Leone,¹ Linda McNeil,⁵ and Edward W. Hook⁶

- Randomizado, aleatorizado y controlado, 06/ 2000 y 03/2009 en EEUU y Madagascar.
- VIH - con sífilis temprana, serofast a los 6 meses después del tratamiento inicial con Penicilina Benzatinica (n = 41) o AZM (n = 41).
- N:82.

Resultados:

- Previamente a serofast:
 - 14 (17%) sífilis primaria
 - 25 (31%) sífilis secundaria
 - 43 (52%) sífilis latente precoz

Después del retratamiento:

- 22 (27%) lograron cura serológica.
- 60 (73%) siguieron serofast.

Sexo, edad, etapa de la sífilis y tratamiento inicial sin asociación con cura serológica post-retratamiento.

Table 1. Characteristics and Serological Outcomes of Serofast Patients With Early Syphilis Retreated With Benzathine Penicillin

Characteristic	Outcome at 12 Months After Initial Treatment (ie, 6 Months After Retreatment)	
	Seroreversion/Cure (n = 22)	Serofast (n = 60)
Gender (n, % male)	13, 59%	32, 53%
Age (25th, 50th, and 75th percentiles)	23, 25, 36	23, 30, 36
RPR titers (25th, 50th, and 75th percentiles)		
Baseline	1:16, 1:32, 1:128	1:4, 1:8, 1:32*
6 months	1:16, 1:32, 1:64	1:4, 1:8, 1:16**
RPR titers (geometric mean titer [95% CI])		
Baseline	34 (19, 62)	10 (8, 14)***
6 months	26 (13, 52)	8 (6, 11)****
Syphilis stage (n, %)		
Primary	5, 23%	9, 15%
Secondary	6, 27%	19, 32%
Early latent	11, 50%	32, 53%
Initial treatment (n, %)		
Penicillin	12, 55%	29, 48%
Azithromycin	10, 46%	31, 52%

Abbreviations: CI, confidence interval; RPR, rapid plasma regain.
Wilcoxon 2-sample test: *P = .0004; **P = .001. T test: ***P = .0002; ****P = .0005.



Preguntas clínicas:

¿Debemos realizar PL para descartar infección neurológica asintomática en serofast?



Incidence of asymptomatic neurosyphilis in serofast Chinese syphilis patients

Sheng Nan Cai¹, Jing Long², Chen Chen², Gang Wan² & Wen Hui Lun^{1,2}

- Estudio de cohorte. Hospital Universitario Ditan, Pekín. 09/2008 y 08/2016.
- Se enrolaron pacientes VIH- con respuesta serofast a los que se le realizó PL para detectar Neurosífilis asintomática.
- N: 402.
- Neurosífilis asintomática definida por presencia de una o más anomalías del LCR (pleocitosis, hiperproteínorrea o RPR reactivo) en pacientes con evidencia serológica de sífilis, pero sin signos ni síntomas neurológicos.
- **Resultados:**
 - 139 (34.6%) pacientes fueron diagnosticados con Neurosífilis asint.
 - 28.8% tuvieron VDRL en LCR reactivo.
 - 82,7% tuvieron WBC > 5 mm³
 - 20,1% tuvieron proteínorrea > 45 mg / dL.

Las **proporciones de Neurosífilis asintomática en pacientes con sífilis serofast** aumentaron con los títulos séricos de RPR y osciló entre 17,4% a 60,7% .



Conducta en serofast post sífilis 1^{ra} y 2^{ra}.

- Descartar VIH.
- Seguimiento clínico y serológico adicional (¿24 meses?).
- Si el seguimiento no puede asegurarse realizar re-tratamiento.
- Estudio de LCR en caso de falla de tratamiento (> 4 veces los títulos de Ac. noT).
- Cuando se realizó re-tratamiento y LCR normal y persiste estado de serofast no se recomienda nuevo estudio de LCR ni re-tratamiento.

Conducta en serofast post sífilis latente.

- Descartar VIH.
- Realizar estudio de LCR si:
 - Falla de tratamiento (> 4 veces de Ac. noT).
 - Títulos iniciales >1:32 y no respuesta a los 12 o 24 meses.
 - Desarrollo de síntomas.
- Si LCR negativo realizar retratamiento con penicilina benzatínica 2,4M i/m por 3 semanas.
- Si LCR negativo y luego de re-tratamiento mantiene Ac no T pero <1:8 no se recomienda otro retratamiento ni estudio de LCR.

Conducta en serofast post sífilis 3^{ra}.

- Descartar VIH.
- Seguimiento clínico y serológico adicional (¿24 meses?).
- Si en LCR inicial tenía pleocitosis repetir estudio de LCR a los 6 meses.
- Retratamiento con penicilina cristalina 4M c/4hs i/v por 14 días si:
 - Pleocitosis no descende a los 6 meses.
 - Celularidad anormal a los 24 meses.



En suma:

- Respuesta serofast es un problema frecuente en la práctica clínica.
- No esta claro el mejor manejo posterior.
- Dentro de respuesta serofast puede existir:
 - Fallo de tratamiento.
 - Neurosífilis asintomática.
 - Reinfeción.
 - Fenómeno inmune no definido.
- No hay posibilidad de distinguir entre estas posibilidades cuando no fue evidente un aumento de cuatro veces en los títulos de Ac noT ni una historia de reexposición.
- Pasados los períodos de seguimiento puede estar recomendado el re-tratamiento y eventualmente el estudio del LCR.
- Valorar FR de lenta respuesta o no respuesta serológica en cada paciente para adecuar el seguimiento.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2018.

