

STUDIU ASUPRA EVOLUȚIEI SEROLOGIEI LA PACIENȚI  
IMUNOCOMPETENȚI CU SIFILIS CORECT TRATAȚISTUDY OF SEROLOGY CHANGE IN IMMUNO-  
COMPETENT PATIENTS WITH ADEQUATELY TREATED  
SYPHILISALEXANDRU ȚĂTARU\*, ANDREEA NICOLETA BOCA\*\*, ROXANA FLAVIA ILIEȘ\*\*\*,  
DORINA CIUCE\*\*\*\*, SILVIU MORARIU\*\*\*\*\*

## Rezumat

În ciuda faptului că este o boală bine definită din punct de vedere etiologic și patogenetic, cu teste serologice exacte și accesibile și cu un tratament eficace, incidența sifilisului continuă să crească lent, constituind o problemă majoră de sănătate publică, în special în țările cu resurse medicale limitate. În cadrul prezentului studiu, ne-am propus să realizăm o evaluare atentă a evoluției în timp a valorilor serologiei sifilisului la un număr semnificativ de pacienți cu sifilis, corect tratați sub supraveghere de specialitate. Subiecții incluși în studiu s-au aflat în diverse stadii evolutive ale sifilisului.

Datele găsite arată că testul VDRL (veneral disease research laboratory test) cu antigene nespecifice, se negativizează mai frecvent după un tratament corect în stadiul I, perioada de latență neobligatorie și respectiv stadiul II. În cazurile mai avansate, de sifilis în perioada de latență obligatorie și respectiv stadiul III, titrul reacției VDRL scade lent dar nu se negativizează după tratamentul corect timp de ani de zile. Alți markeri relevanți, utilizând antigene treponemice specifice cum sunt TPHA

## Summary

While syphilis etiology and pathogenesis are well described, and despite the existence of accurate and accessible serologic tests and effective treatment options, its incidence is continuously on the rise, representing a major public health issue, particularly in medical resource-strapped countries. The aim of this study is to conduct a thorough assessment of the change of syphilis serology results in a significant number of syphilis patients receiving adequate treatment under specialized supervision. The subjects included in the study had different stages of syphilis progression.

The identified data show that VDRL (veneral disease research laboratory) test results with non-specific antigens become negative more often after adequate treatment used in stage I, the non-mandatory latent period and stage II syphilis, respectively. In more advanced stages, such as mandatory latent period and stage III, respectively, VDRL titres slowly decrease, but do not become negative after adequate treatment over a period of several years. Other relevant markers, using specific treponemal antigens such as TPHA (Treponema pallidum haemagglutination test)

\* Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj- Napoca, România.  
Faculty of Medicine, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

\*\* Departamentul de Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie Clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj -Napoca, România.  
Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology Department, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

\*\*\* Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj- Napoca, România.  
Faculty of Medicine, “I. Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

\*\*\*\* Spitalul Clinic Județean de Urgență, Laboratorul de Serologie, Cluj-Napoca, România.  
County Emergency Clinical Hospital, Serology Laboratory, Cluj-Napoca, Romania.

\*\*\*\*\* Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie Târgu-Mureș, Dept. Dermatologie.  
Faculty of Medicine, University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology Targu Mures, Dermatology Department.

*(treponema pallidum haemagglutination test) și testul ELISA cu IgM au o evoluție clar predictibilă. TPHA a rămas pozitiv pentru întreaga perioadă de urmărire, posibil pentru restul vieții pacientului, iar ELISA IgM s-a negativat constant la cel mult un an după tratament.*

**Cuvinte cheie:** sifilis, serologie.

Intrat în redacție: 19.09.2018

Acceptat: 7.10.2018

*and IgM ELISA test system have a clearly predictable course. TPHA maintained positivity over the entire follow-up interval, possibly for the rest of the patient's life, while IgM ELISA became consistently negative one year after treatment at the latest.*

**Keywords:** syphilis, serology.

Received: 19.09.2018

Accepted: 7.10.2018

## Introducere

Remanenta pozitivității serologiei, atât a celei specifice cu anticorpi treponemici, cât și a celei nespecifice cu antigen cardiolipinic, la pacienți imunocompetenți care au fost tratați corect și complet pentru boala sifilitică este un fapt de practică binecunoscut dermatovenerologilor, dar restul specialităților medicale par a fi mai puțin informate (1).

Testele de tip VDRL sau analoage, precum și cele specifice anti-treponemice rămân pozitive o lungă perioadă după vindecarea pacientului. Deoarece aceste teste se practică relativ uzual în cursul diverselor spitalizări sau obligatoriu în circumstanțele prevăzute de lege, cel puțin în cadrul centrului nostru medical ne confruntăm frecvent cu întrebarea dacă acești pacienți sunt vindecați sau nu, dacă prezintă o eventuală reinfecție sifilitică și dacă necesită tratament de specialitate, urmărire clinică sau alt act medical (2). Este motivul principal pentru care am demarat acest studiu.

## Ipoteza de lucru

Ne-am propus să evaluăm procentul de pacienți la care persistă o serologie sifilitică pozitivă (am denumit-o reziduală) la 24 de luni după ce au fost tratați corect și sub supraveghere medicală consemnată, considerați vindecați. În paralel au rezultat și procentele de negativare a serologiei pacienților respectiv, interpretate în acord cu stadiul de boală în care s-a început tratamentul.

## Material și metodă

S-au colectat datele de la două centre de diagnostic și tratament al sifilisului, Cluj-Napoca și Târgu-Mureș între anii 2010–2012, totalizând

## Introduction

Persistence of positive serology, both the specific treponemal antibody test and the non-specific cardiolipin antigen test, in immunocompetent patients who received adequate and complete treatment for syphilis is a practical fact well known to specialists in dermatovenerology, but other medical specialties seem to be less well informed (1).

VDRL or similar tests, such as specific anti-treponemal continue to be positive a long time after the patient is cured. Since these tests are routinely used during hospitalizations irrespective of cause or mandatorily in different situations required by the law, we are frequently faced, at least in our medical unit, with the issue of whether these patients are cured or not, if their infection has relapsed and if pharmacological specific treatment, clinical surveillance or another medical approach is needed (2). This is the main rationale behind the conduct of his study.

## Working hypothesis

We set out to assess the percentage of patients with persistently (which we termed residual) positive syphilis specific serology at 24 months after receiving adequate treatment and documented medical surveillance, who were deemed cured. In parallel we obtained the percentage of serologic tests results which turned negative in the respective patients, the interpretation being based on the disease stage when treatment was started.

## Material and method

Data were collected from 2 syphilis diagnosis and treatment centres, Cluj-Napoca and Tg. Mureș during the period 2010–2012, from a total

un număr de 1523 de pacienți, cu modificări cutanate de suspiciune pentru sifilis – 62 pacienți, cât și fără semne cutanate dar cu teste VDRL pozitive. Testul VDRL pozitiv a fost confirmat prin efectuarea testului specific TPHA. În majoritatea cazurilor acesta din urmă a fost negativ. Dacă amândouă testele au fost pozitive s-a efectuat testul ELISA IgG și ELISA IgM. Diagnosticul de certitudine a fost considerat ELISA IgM pozitiv, iar cazurile cu ELISA IgM negative au fost excluse din studiu, fiind considerate ca vindecate cu serologie reziduală pozitivă. După tratament s-a urmărit evoluția VDRL și a TPHA, recoltate la fiecare trei luni, timp de 24 de luni.

Au fost excluse din start cazurile cu VDRL pozitiv și TPHA negativ, ca fiind false pozitivități prin boli asociate (boli autoimune, sindrom antifosfolipidic, boli oncologice, stări postinfecții virale și un caz de sarcină fiziologică).

## Rezultate

În final au fost selectați 180 pacienți cu boală activă. Sex ratio a fost de 1,3 bărbați la 1 femei. Din aria urbană au provenit 68,3%, respectiv din aria rurală 31,7%. Vârsta medie generală a fost de 30,5 ani, cu diferențe nesemnificative între sexe (30,64 ani bărbații față de 30,39 ani femeile).

Distribuția după stadiul bolii este redată în Tabelul nr. 1. Practic, au fost diagnosticați 10 pacienți cu sifilis primar, 26 cu sifilis secundar florid, 80 de pacienți în stadiul de sifilis latent recent și 61 în stadiul de sifilis latent tardiv sau nedeterminat, un caz de sifilis terțiar gomatos și două cazuri de sifilis nervos, spitalizate.

Testul VDRL a fost realizat prin diluții cu dublare succesivă. După ghidul OMS, preluat de

number of 1523 patients, with skin changes indicative of syphilis – 62 patients, as well as without skin signs, but with positive VDRL test results. The VDRL positive test was confirmed through the TPHA specific test. In most cases the latter turned out negative. If both tests were positive the IgG ELISA and IgM ELISA tests were performed. The positive IgM ELISA test equalled a clinical diagnosis, while negative IgM ELISA cases were excluded from the study, as they were considered cured with residual positive serology. Follow-up of the post-treatment VDRL and TPHA change was performed, by sampling every three months, for 24 months.

The positive VDRL and negative TPHA tests results were excluded from the very beginning as false-positive due to co-morbidities (autoimmune disease, antiphospholipid syndrome, malignancies, post-viral infection status and a case of normal pregnancy).

## Results

In the end, 180 patients with active disease were selected. The male to female ratio was 1.3:1. Of the patients, 68.3% came from an urban environment, while 31.7% from the rural area. Overall, mean age was 30.5 years, with no significant gender differences (30.64 years in men vs 30.39 years in women).

Distribution based on disease stage is provided in Table 1. In fact, 10 patients were diagnosed with primary syphilis, 26 patients with fully blown secondary syphilis, 80 patients with early latent syphilis and 61 with late latent or uncertain syphilis, one patient with tertiary syphilis with gumma lesions and two patients with neurosyphilis, which were hospitalized.

Tabelul 1: Distribuția cazurilor după stadiul bolii

| Stadiul bolii                          | Număr de cazuri | Procent |
|--|-----------------|---------|
| Sifilis I ( primar )                   | 10              | 5,5%    |
| Sifilis II ( secundar )                | 26              | 14,4%   |
| Sifilis latent recent                  | 80              | 44,4%   |
| Sifilis latent tardiv/<br>nedeterminat | 61              | 33,8%   |
| Sifilis III ( terțiar )                | 1               | 0,5%    |
| Sifilis nervos                         | 2               | 1,0%    |

Table 1: Case distribution based on disease stage

| Disease stage                  | No. of cases | Percentage |
|--------------------------------|--------------|------------|
| Syphilis I (primary)           | 10           | 5.5%       |
| Syphilis II (secondary)        | 26           | 14,4%      |
| Early latent syphilis          | 80           | 44,4%      |
| Late latent/uncertain syphilis | 61           | 33,8%      |
| Syphilis III (tertiary)        | 1            | 0,5%       |
| Neurosyphilis                  | 2            | 1,0%       |

Ministerul Sănătății din România, scăderea de 4 ori a titrului, respectiv mutarea cu două coloane spre stânga este considerată vindecarea bolii, chiar dacă rămâne un titru rezidual pozitiv. În studiu am urmărit negativarea totală a acestui test, iar rezultatele găsite la 24 de luni sunt redată în Tabelul nr. 2. În sifilisul primar au rămas slab pozitive 20% din cazuri, în sifilisul secundar 53,8%, în sifilisul latent recent 71,2%, în sifilisul latent tardiv 81,9% iar pentru sifilisul terțiar și două situații de sifilis nervos toate trei au prezentat un VDRL în creștere regulamentară de titru, dar pozitiv.

**Tabelul 2: Procentele pentru VDRL negativ și rezidual pozitiv**

| Stadiul bolii   | VDRL negativ la 24 luni | VDRL rezidual pozitiv la 24 luni |
|-----------------|-------------------------|----------------------------------|
| S I             | 80%                     | 20%                              |
| S II            | 46%                     | 54%                              |
| S latent recent | 29%                     | 71%                              |
| S latent tardiv | 18%                     | 82%                              |
| S altele        | 0%                      | 100% (3 cazuri)                  |

Pentru toate cazurile de sifilis urmărite, indiferent de stadiu, testul TPHA a rămas constant și nemodificat ca titru pozitiv.

În paralel, pentru testul ELISA IgG și IgM, pentru toate cazurile, IgM s-a negativat între 6 și 12 luni post-tratament, în timp ce ELISA IgG a rămas constant pozitiv, ceea ce explică și lipsa de negativare a testului TPHA.

## Discuții

Se observă clar faptul că procentul pentru VDRL rezidual pozitiv crește odată cu vechimea bolii, respectiv stadiul în care se începe tratamentul. Majoritatea cazurilor au intrat în categoria sifilis în perioada de latență obligatorie, atât recentă cât și tardivă sau nedeterminată, totalul fiind de 141 de cazuri, respectiv 80,1%, cea mai comună perioada de detecție a bolii în zilele noastre, pentru care procentul de test VDRL rezidual pozitiv cumulat a fost de 76%. Acești pacienți vor avea implicit și testele specifice de confirmare uzuale TPHA, respectiv ELISA IgG de asemenea pozitive (3, 4). În aceste condiții propunem ca test de certitudine pentru afirmarea

The VDRL test was performed through dilutions in successive duplication. Based on the WHO guidelines, adopted by the Romanian Ministry of Health, a 4-fold decrease of the titre, i.e., a two-column left shift, equals cure of the disease, despite the persistence of a residual positive titre. In the study we monitored the cases where this test results reach full negativity, and findings at 24 months are presented in Table 2. In primary syphilis 20% of cases remained weakly positive, in secondary syphilis 53.8%, in early latent syphilis 71.2%, in late latent syphilis 81.9%, while the case of tertiary syphilis as well as the two cases of neurosyphilis showed a VDRL increase within normal ranges, however positive.

**Table 2: Negative and residual positive VDRL test results (percentage)**

| Disease stage  | Negative VDRL at 24 months | Residual positive VDRL at 24 months |
|----------------|----------------------------|-------------------------------------|
| S I            | 80%                        | 20%                                 |
| S II           | 46%                        | 54%                                 |
| Early latent S | 29%                        | 71%                                 |
| Late latent S  | 18%                        | 82%                                 |
| S, other       | 0%                         | 100% (3 cases)                      |

For all syphilis cases we followed, irrespective of stage, the TPHA test remained consistently positive.

In parallel, for the IgG and IgM ELISA tests, in all cases, IgM reached negativity within 6 to 12 months post-treatment, while IgG ELISA continued to be consistently positive, which also explains why TPHA test results never reached negativity.

## Discussions

The increase in the proportion of residual positive VDRL test results is clearly noticeable for increasing disease history and stage of disease when treatment is started respectively. Most cases were classified as mandatory latency timeframe of syphilis, both early as well as late or uncertain, with a total of 141 cases, 80.1% respectively, the timeframe when the disease is most frequently detected nowadays, for which the cumulative percentage of residual positive

stării de boală sifilitică vindecată testele specifice care pot identifica anticorpii de clasă IgM antitreponemici ca fiind negativi. În cadrul studiului am avut acces la testul ELISA IgM, dar poate fi la fel de util testul de fluorescență FTA Abs IgG / IgM (5).

În cazul în care pacientul tratat poate fi urmărit în același centru, cu înregistrarea evoluției titrului VDRL în timp, boala este vindecată dacă acesta scade de patru ori (se mută cu două coloane la stânga ultima valoare pozitivă) iar reinfecția sifilitică este relevată de creșterea titrului de două ori (se mută cu o coloană la dreapta ultima valoare pozitivă). Testele specifice cu anticorpi antitreponemici de clasă IgM le recomandăm în cazul pacienților cu suspiciune clinică sau serologică de boală pentru care nu există sau nu este accesibil un istoric al evoluției serologice lor.

Practic, în cazul unui pacient cu VDRL pozitiv (efectuat prin obligație legală sau ca urmare a unei suspiciuni clinice) recomandăm validarea lui printr-un test specific de tip TPHA (sau FTA abs IgG ori ELISA IgG). În cazul în care persistă dubii dacă boala este activă cu adevărat sau rezultatele sunt doar serologii reziduale pozitive fără semnificație de boală, recomandăm efectuarea testelor specifice ELISA IgM sau FTA abs IgM. Dacă ultimele sunt pozitive se impune tratamentul pacientului, dacă sunt negative acesta poate fi declarat vindecat în raport cu boala sifilitică.

## Concluzii

1. Am constatat că testul VDRL cantitativ se negativează la 24 de luni de urmărire post-terapeutică la pacienți cu sifilis corect tratați în proporție de 80% pentru sifilisul primar, de 46% pentru sifilisul secundar și doar de 24% pentru sifilisul descoperit în perioada de latență obligatorie.
2. Pentru sifilis considerat în toate stadiile sale la momentul începerii tratamentului, după 24 de luni de urmărire, rămâne o serologie VDRL reziduală pozitivă în medie în 70% din cazuri.

VDRL test results reached 76%. The usual specific confirmatory tests TPHA, and IgG ELISA respectively will also be inherently positive in these patients (3, 4). Under these circumstances we propose that specific tests which can detect the negative status of IgM antitreponemal antibodies be considered certainty confirmatory test for syphilis cure. We were able to use the IgM ELISA test during the study, however the fluorescent treponemal antibody absorbed (FTA-ABS) for IgG / IgM antibodies may prove just as useful (5).

If the treated patient may receive follow-up in the same centre, and the VDRL titres change may be registered over time, the disease is cured if there is 4-fold decrease (the most recent positive result shifts two columns to the left), while syphilis relapse is indicated by a two-fold titre increase (the most recent positive result shifts one column to the right). We recommend specific IgM antitreponemal antibodies test in patients with clinical or serological suspicion of disease in which a serology change history is not documented or unavailable.

Virtually, in a patient with positive VDRL test results (performed due to a legal obligation or a clinical suspicion) we recommend validation through a specific test such as TPHA (or IgG FTA-ABS or IgG ELISA). If uncertainty persists whether the disease is genuinely active or the results are only residual positive not indicative of disease, we recommend specific IgM ELISA or IgM FTA-ABS tests. If the latter are positive treatment is mandatory, while if they are negative the patient's syphilis may be deemed cured.

## Conclusions

1. We noticed that in adequately treated syphilis patients the quantitative VDRL test becomes negative at 24 months of post-treatment follow-up in 80% of primary syphilis patients, 46% of secondary syphilis patients and only 24% of syphilis patients identified in the mandatory latency timeframe.
2. Irrespective of syphilis stage at treatment initiation, at 24 months of follow-up, an average 70% of syphilis cases have residual positive VDRL serology.

3. Pentru pacienți cu test VDRL pozitiv, indiferent de titru, și cu un test treponemic specific de asemenea pozitiv, dar fără un istoric înregistrat al evoluției serologiei și al tratamentului efectuat, propunem testele treponemice specifice cu IgM pentru a afirma cu certitudine dacă boala mai este activă sau nu.

3. In patients with positive VDRL test results, irrespective of titre level, as well as a positive specific treponemal test, but no documented record of serology change and of the treatment used, we propose specific IgM treponemal tests for the unequivocal confirmation of disease activity status.

## Bibliografie/Bibliography

1. N. Dupin: *Syphilis*: La Revue de Médecine Interne, Volume 37, Issue 11, November 2016, Pages 735-742.
2. Vincent Reyt: La *syphilis*, une résurgence préoccupante, Actualités Pharmaceutiques, Volume 57, Issue 577, June 2018, Pages 46-50.
3. Natesan Thilakavathi : Role of point of care (POC) and VDRL/RPR tests in the screening of *syphilis*. Apollo Medicine, Volume 14, Issue 2, June 2017, Pages 113-116.
4. Seung Jun Choi, Yongjung Park, Eun Young Lee, Sinyoung Kim, Hyon-Suk Kim : Comparisons of fully automated *syphilis* tests with conventional VDRL and FTA-ABS tests, Clinical Biochemistry, Volume 46, Issue 9, June 2013, Pages 834-837.
5. Chang-sheng Xia, Zhi-hong Yue, Hui Wang : Evaluation of three automated *Treponema pallidum* antibody assays for *syphilis* screening, Journal of Infection and Chemotherapy, Volume 24, Issue 11, November 2018, Pages 887-891.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Alexandru Tătaru  
Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”,  
Cluj- Napoca, România  
e-mail: dr.tataru@yahoo.com

Correspondance address:

Alexandru Tătaru  
Faculty of Medicine, “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy,  
Cluj-Napoca, Romania  
e-mail: dr.tataru@yahoo.com