

Konjenital Sifilis Olgusu ve Prozon Fenomeni

A Case of Congenital Syphilis and Prozone Phenomenon

Özgür APPAK¹, Mert MANYASLI¹, Meryem Merve CENGİZ², Burak DELİLOĞLU²,
Hatice KARAOĞLU ASRAK³, Canan ÖZLÜ³, Ayça Arzu SAYINER¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

¹ Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İzmir, Turkey.

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir.

² Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, İzmir, Turkey.

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir.

³ Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, İzmir, Turkey.

Makale Atfı: Appak Ö, Manyaslı M, Cengiz MM, Deliloğlu B, Karaoğlu Asrak H, Özlü C, Sayiner AA. Konjenital sifilis olgusu ve prozon fenomeni. Mikrobiyol Bul 2019;53(3):336-342.

ÖZ

Sifilisin gebelik sırasında tarama amaçlı araştırılması, intrauterin bulaşın önlenmesi ve oluşabilecek komplikasyonların engellenebilmesi açısından önemlidir. Prozon fenomeni non-treponemal sifilis testlerinde yalancı negatifliğe neden olarak tanıyı güçleştirebilmektedir. Bu raporda sifilis tanısında ters algoritmanın ve rapid plasma reagin (RPR) testinde sorun olabilecek prozon fenomeninin önemini vurgulanması amaçlanmaktadır. Yenidoğan hasta, bilinen hastalığı olmayan 24 yaşındaki anneden erken membran rüptürü nedeni ile 35. haftada sezaryen ile 2920 g ağırlığında doğmuştur. Yenidoğanın postnatal ilk fizik muayenesinde el ve ayaklarında bilateral eritem ve ekfoliasyon saptanmıştır. Laboratuvar analizlerinde C-reaktif protein 90 mg/L, lökosit sayısı $19.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 9.5 g/dl, trombosit $214 \times 10^3/\mu\text{L}$, HIV-Ag/Ab testi: non-reaktif, anti-*Toxoplasma gondii* IgM ve IgG: negatif, anti-sitomegalovirüs IgM: negatif, anti-sitomegalovirüs IgG: pozitif (128.7 AU/ml), anti-Rubella IgM: negatif, anti-Rubella IgG: pozitif (26 IU/ml), anti-*Treponema pallidum* (anti-*T.pallidum*) antikor [IgM ve IgG, kemilüminesan mikropartikül enzim immünoassay (Architect Syphilis TP; Abbott Japan Co, Japonya) yöntemi ile]: pozitif (Sinyal cut-off değeri (S/CO): 28.35), RPR testi (Omega Diagnostics, Birleşik Krallık): negatif saptanmıştır. Belirtilen ELISA (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Almanya) testi için Architect kitleri kullanılmıştır. Prozon fenomeni açısından dilüsyon yapılarak çalışılan RPR'de 1:2 dilüsyondan itibaren reaksiyon saptanmış ve sonuç 1:64 titrede pozitif olarak tespit edilmiştir. Gebeliği süresince annenin sifilis tanısı açısından araştırılmadığı belirlenmiştir. Anne ve babanın sifilise yönelik istenen tetkiklerinde; annenin anti-*T.pallidum* total antikor testi reaktif (S/CO: 30.52), RPR testi 1:32 titrede pozitif; babanın anti-*T.pallidum* total antikor testi reaktif (S/CO: 16.05), RPR testi ise negatif olarak saptanmıştır. Rehberlerde konjenital sifilisin laboratuvar tanısı için anne ve bebeğe ait RPR test dilüsyonları arasında en az dört kat fark olması gerektiği bildirilmektedir. Olguda bu kural karşılanmamakla birlikte, klinik bulguların desteklemesi nedeniyle tanı konjenital sifilis olarak kabul edilmiştir. Doğum esnasında ve erken yenidoğan döneminde cilt bulguları varlığında ayırıcı tanıda konjenital sifilis mutlaka düşünülmelidir. Hastalıkta doğru ve erken tanı, uygun tedavinin

verilebilmesi ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Sunulan olguda tanımlandığı üzere, ters sifilis test algoritmasının kullanılması enfeksiyonun doğru tanısına ulaşılmasını sağlayacaktır. Treponemal test sonucu pozitif olduğunda RPR testi negatif ise prozon fenomeni düşünülmeli ve RPR testi mutlaka dilüsyon yapılarak çalışılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Konjenital sifilis; tanı; seroloji; prozon fenomeni.

ABSTRACT

The screening for syphilis during pregnancy is important to prevent intrauterine transmission and complications. Prozone phenomenon may cause a false negative result in non-treponemal syphilis tests, which complicates an accurate diagnosis. In this case report a newborn syphilis case was presented to emphasize the importance of reverse algorithm in diagnosis and the prozone phenomenon which can cause problems in rapid plasma reagin (RPR) test. The 2920 g infant patient was born from a 24-year-old mother with no known diseases, at the 35th week of gestation by cesarean section due to premature rupture of membranes. The initial physical examination of the newborn revealed erythema and exfoliation of the bilateral hands and feet. Laboratory results revealed CRP: 90 mg/L, WBC: $19.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin: 9.5 g/dl, platelet count: $214 \times 10^3/\mu\text{L}$, HIV-Ag/Ab: non-reactive, anti-*Toxoplasma gondii* IgM and IgG: negative, anti-cytomegalovirus IgM: negative, anti-cytomegalovirus IgG: positive (128.7 AU/ml), anti-Rubella IgM: negative, anti-Rubella IgG: positive (26 IU/ml), anti-*Treponema pallidum* (anti-*T.pallidum*) antibody [IgM and IgG by the chemiluminescence microparticle enzyme immunoassay (Architect Syphilis TP; Abbott Japan Co, Japan)]: positive (Signal Cut Off value (S/CO): 28.35), and RPR (Omega Diagnostics, UK): negative. All of the above ELISA tests were performed by using Architect (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) kits. When the RPR test was repeated with serial dilutions of the serum in order to detect prozone phenomenon, positive reaction was detected starting from 1:2 and ending at 1:64 dilution. It was determined that the mother was not tested for syphilis during her pregnancy. When both the mother and the father were tested for syphilis, the mother's anti-*T.pallidum* total antibody test result was reactive (S/CO: 30.52) and the RPR was positive at 1:32 dilution, while the father's anti-*T.pallidum* total antibody test result was reactive (S/CO: 16.05) and the RPR was negative. A four-fold difference between the maternal and infant RPR dilutions is required by the guidelines for a laboratory diagnosis of congenital syphilis. Although this criterion was not met in the newborn, the case was accepted as congenital syphilis due to clinical findings. Congenital syphilis must be considered in the differential diagnosis in the presence of skin manifestations at the birth and early neonatal period. Accurate and early diagnosis of the disease is important to start appropriate treatment and prevent complications. As described in the presented case, the use of reverse syphilis test algorithm will enable to reach the correct diagnosis of the infection. If the result of the treponemal test is positive and the RPR test is negative, prozone phenomenon should be considered and the RPR test should be repeated with serial serum dilutions.

Keywords: Congenital syphilis; diagnosis; serology; prozone phenomenon.

GİRİŞ

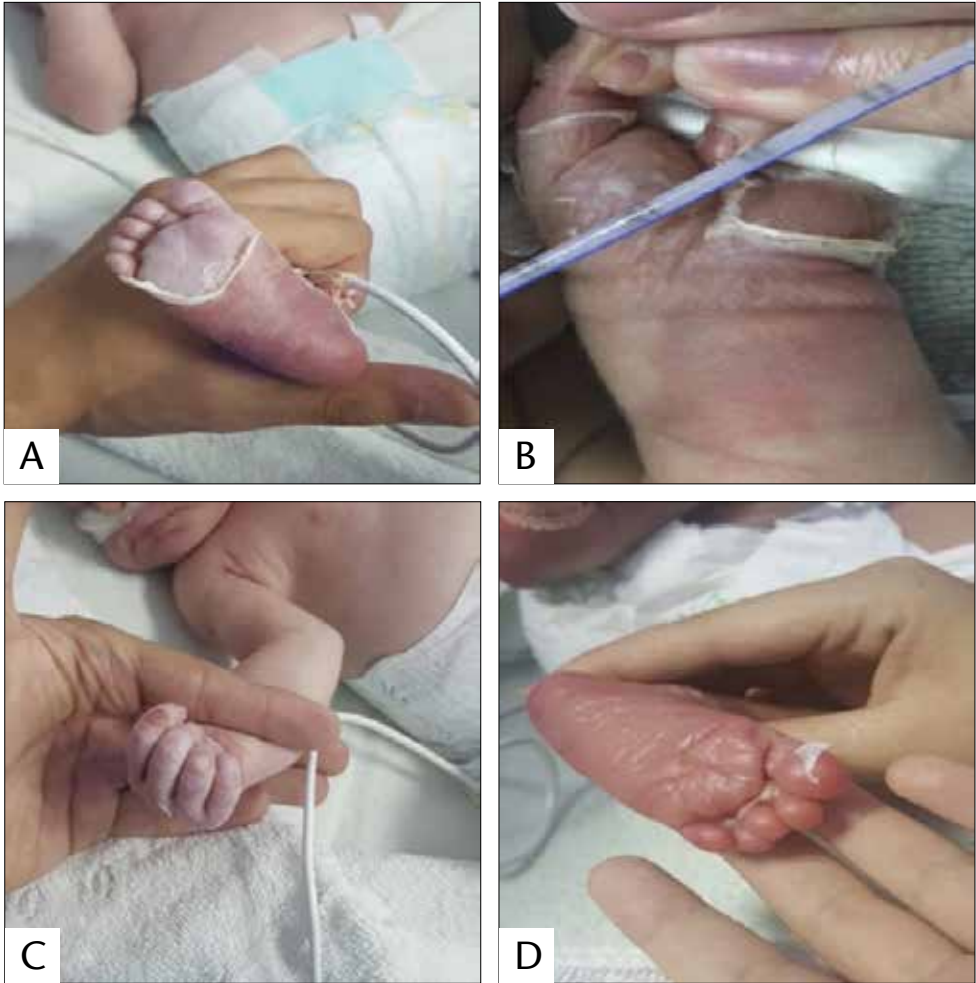
Sifilis, *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*'un etken olduğu sistemik bir insan hastalığıdır. Kazanılmış veya konjenital enfeksiyon şeklinde görülebilir. Konjenital sifilis, anne-deki enfeksiyonun süresine ve tedavi alma durumuna göre erken (ilk 2 yıl) ve geç (> 2 yıl) başlangıçlı olmak üzere iki klinik formda görülmektedir. Bebeklerin 2/3'ü doğumda asemptomatiktir ve klinik bulgular genellikle ilk beş hafta içerisinde ortaya çıkar¹. Sifilis insidansındaki yükselişe paralel olarak, konjenital sifilis tüm dünyada artan oranlarda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde konjenital sifilis 2012 yılında 100.000 canlı doğumda 8.4, 2016 yılında ise 100.000 canlı doğumda 15.7 olarak bildirilmiştir².

Gebelikte tedavi edilmeyen sifilis, ölü doğum veya fetusun kaybı, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, konjenital sifilis ve neonatal ölüm nedeni olabilir. Bu nedenlerle gebelerin sifilis yönünden taranması önemlidir. Sifilisi olan anne bebeklerinin erken tanı alabilmesi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Bu yenidoğan olgusu, konjenital sifilise, tanıda ters algoritmanın önemine ve yalancı negatifliğe neden olabilen prozon fenomenine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi dört yaşında, bilinen hastalığı olmayan anneden yedi saatlik erken membran rüptürü nedeni ile 35. haftada sezaryen ile 2920 g doğan hastanın postnatal ilk fizik muayenesinde bilateral el ve ayaklarında eritem ve eksfoliasyon saptandı (Resim 1). Laboratuvar



Resim 1. Olgunun sağ ayak (A), sol el (B), sağ el (C) ve sol ayak (D)'ta var olan eritem ve eksfoliasyon görüntüsü.

analizlerinde C-reaktif protein (CRP) 90 mg/L, lökosit sayısı: $19.2 \times 10^3/\mu\text{l}$, hemoglobin 9.5 g/dl, trombosit $214 \times 10^3/\mu\text{l}$ belirlendi. İntrauterin enfeksiyon açısından değerlendirilen yenidoğanda; HIV-Ag/Ab testi: non-reaktif, anti-*Toxoplasma gondii* IgM ve IgG: negatif, anti-sitomegalovirüs IgG: negatif, anti-sitomegalovirüs IgG: pozitif (128.7 AU/ml), anti-Rubella IgM: negatif, anti-Rubella IgG: pozitif (26 IU/ml), anti-*Treponema pallidum* (anti-*T.pallidum*) antikor [IgM ve IgG, kemilüminesan mikropartikül enzim immünoassay (CMIA) (Architect Syphilis TP; Abbott Japan Co, Japonya) yöntemi ile]: pozitif (S/CO: 28,35), "Rapid Plasma Reagin (RPR)" (Omega Diagnostics, Birleşik Krallık) testi ise negatif olarak tespit edildi. Belirtilen testler için Architect (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Almanya) kitleri kullanıldı. Prozon fenomeni açısından RPR, dilüsyon yapılarak çalışıldığında 1/2 dilüsyonda reaksiyon saptandı ve dilüsyon yapılarak gerçekleştirilen çalışma sonucunda RPR'inin, 1/64 titrede pozitif olduğu belirlendi. Annenin gebeliği boyunca herhangi bir sifilis testi yaptırmadığı öğrenildi. Takibinde anne ve baba sifilis açısından tarandı. Annenin anti-*T.pallidum* IgM/IgG testi reaktif (S/CO 30,52), RPR testi 1/32 titrede pozitif; babanın anti-*T.pallidum* IgM/IgG testi reaktif (S/CO 16.05), RPR testi ise negatif olarak saptandı. Konjenital sifilisin laboratuvar tanısı için rehberlerde anne ve bebek kanında dilüsyon yapılarak çalışılan RPR testi sonucunda dilüsyonlar arasında en az dört kat fark olması gerektiği bildirilmektedir³. Olgumuzda bu kural karşılanmamış olmakla birlikte, klinik bulguların desteklemesi nedeniyle tanı konjenital sifilis olarak kabul edildi. Hastaya intravenöz kristalize penisilin 10 gün (7 gün 2×50.000 U/kg/doz, 3 gün 3×50.000 U/kg/doz) süreyle uygulandı. Postnatal 11. günde hastanın cilt bulgularının tamamen gerilediği görüldü.

TARTIŞMA

Konjenital sifiliste erken ve doğru tanı, uygun tedavi ile hastalığın önlenmesi veya kontrol altına alınabilmesi açısından önemlidir. Etken, özel yöntemlerle görüntülenebilmekte, basit laboratuvar boyaları ile boyanamamakta ve yalnız in vivo kültürlerde üretilmektedir. Bu nedenle sıklıkla serolojik testler (treponemal ve non-treponemal) hastalığın tanısında ve tedavi takibinde kullanılmaktadır⁴. Sifilisin serolojik tanısı için, geleneksel veya ters algoritma kullanılabilir⁵. Geleneksel algoritma; non-treponemal test [RPR, Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)] ile başlamakta ve test pozitif ise doğrulama için treponemal [*Treponema pallidum* Hemagglütinasyon Assay (TPHA) vb.] test kullanılmaktadır⁶.

Günümüzde birçok laboratuvar treponemal test ile başlayan, ters algoritmayı tercih etmektedir. Ters algoritma için iki uygulama planı vardır. "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından önerilen uygulamada treponemal bir test olan kemilüminesan esaslı enzim immün assay ile teste başlanmakta, pozitiflik saptanması halinde RPR gibi non-treponemal bir test ile aktivite aranarak kantitasyon yapılmaktadır. Testler arası uyumsuzluk durumunda örnek ikinci bir treponemal test [*Treponema pallidum* partikül agglütinasyon (TPPA)] ile çalışılmaktadır⁷. "European Center for Disease Prevention and Control" tarafından yapılan öneride ise treponemal test sonucunun pozitif bulunması

halinde ikinci bir treponemal test ile doğrulama yapılmakta ve ardından hastalık aktivitesi ile tedavi yanıtını izlemek amacıyla kantitatif non-treponemal test uygulanılmaktadır⁸.

Literatürde kullanılan algoritma uygulaması ile değişen oranlarda yalancı pozitiflik bildirilmektedir. CMIA temeline dayalı bir treponemal test ile başlayan ters algoritmanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, CMIA pozitif, RPR negatif örneklerle ikinci bir treponemal test olarak TPHA çalışılmıştır⁹. Bu çalışmada CMIA testinin düşük sinyal cut-off oranlarında yalancı pozitif sonuç verebildiği, CMIA pozitif sonuçların bir başka treponemal test ile doğrulandıktan sonra RPR çalışılmasının önerildiği bir algoritma ile ortaya konmuştur⁹. Güney Kore’de, 1000 serum örneğinin incelendiği bir çalışmada geleneksel algoritma ile pozitif bulunan 11 örneğin altısı treponemal bir test ile doğrulanmış, dolayısıyla yalancı pozitiflik %0.5 olarak saptanmıştır. Ters algoritmada ise 68 örnek pozitif saptanmış, altısı RPR ile reaktif bulunmuştur. Nonreaktif örneklerle (n= 62) ikinci bir treponemal test uygulandığında 48 örnek pozitif, kalan 14 örnek negatif olarak saptanmıştır. Dolayısıyla ters algoritmada yalancı pozitiflik oranı daha yüksek (%1.4) saptanmıştır; ancak geleneksel algoritma ile yakalanamayan 48 latent sifilisi olgunun tespit edilmesi sağlanmıştır¹⁰. Ülkemizde yapılan, sifilis şüpheli 362 hastanın serum örneğinin incelendiği bir çalışmada, geleneksel algoritma ile 173 hasta pozitif, 6 (%3.4) hasta yalancı pozitif, ters algoritma ile 311 hasta pozitif, 9 (%2.8) hasta yalancı pozitif olarak saptanmıştır. Ters algoritma ile sifilis tanı kapasitesinin arttığı, ancak yorumlarken sifilise ilişkin öykü ile değerlendirmenin uygun olacağı bildirilmiştir¹¹. Amerika’da yapılan bir çalışmada ise geleneksel ve ters algoritma ile eşdeğer yalancı pozitiflik saptanmış ancak diğer çalışmalara benzer şekilde ters algoritma ile pozitiflik saptama oranı daha yüksek bulunmuştur¹².

Yüksek antikor titreleri, pozitif bir flokülasyon testinin görselleştirilmesi için gerekli olan antijen-antikor kafes ağı formasyonunu engellemekte ve RPR testlerinde yalancı negatifliğe neden olmaktadır. Prozon fenomeni olarak adlandırılan bu olay, çoğunlukla sekonder sifilis, erken latent sifilis, erken nörosifilis dönemlerinde görülmekle birlikte, sifilisin herhangi bir döneminde de saptanabilir^{8,13}. Prozon fenomeni genellikle olgu sunumu veya az örneklemli çalışmalarda %0.2-2 arası sıklıkla bildirilmekle beraber, bu oranlar gerçek insidansı tam olarak yansıtmamaktadır¹³⁻¹⁵. Serumların dilüsyonu, dondurma ve çözme işlemleri ile prozon fenomeni ortadan kaldırılabılır.

Tedavi edilmeyen sifilisi annelerden doğan bebeklerin büyük çoğunluğu doğumda normal görünümündedir. Laboratuvar ve klinik bulgularında genellikle patoloji yoktur. Ancak etkilenen bebeklerin %40-60’da genellikle oval veya makülopapüler tarzda mukokutanöz lezyonlar görülebilmektedir. Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanında deskuamasyonlar izlenir. Literatürde yer alan bir olgu sunumunda, olgumuza benzer şekilde postnatal yalnız el ve ayaklarda vezikülobüllöz lezyonlar ve deskuamasyonlar saptanması sonrası geleneksel algoritma uygulanarak VDRL ile 1/28 titrede pozitiflik saptandığı ve TPHA testi ile konjenital sifilis tanısının doğrulanmış olduğu görülmektedir¹⁶. Tarama amaçlı VDRL ve TPHA’nın birlikte çalışıldığı ve “Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption (FTA-ABS)”

ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki testle de pozitif bulunan örnekler FTA-ABS ile de pozitif bulunmuştur¹⁷. Tarama testleri ile uyumsuz sonuçları bulunan örneklerin, FTA-ABS ile %96 pozitif sonuçlanması nedeni ile tarama testleri arasında farklı sonuç çıkması halinde doğrulama önerilmektedir. Özellikle gebelerde her iki tarama testi negatifliğinde bile doğrulama yapılması risk alınmaması açısından önerilmektedir¹⁷.

Gebelerde sifilis taraması anne sağlığı ve bebeğe vertikal geçişin önlenmesi açısından önemlidir. Doğum esnasında ve erken yenidoğan döneminde cilt bulguları varlığında konjenital sifilis tanısı düşünülmelidir. Treponemal testlerin reaktifliğinde RPR testi negatif ise prozon fenomeni düşünülmeli ve RPR testleri mutlaka dilüsyon yapılarak çalışılmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Cooper JM, Sanchez PJ Congenital syphilis. Semin Perinatol 2018;42(3):176-84.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2017. https://www.cdc.gov/std/stats16/CDC_2016_STDS_Report-for508WebSep21_2017_1644.pdf. Accessed July 22, 2018.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 STD Treatment Guidelines: Congenital syphilis. Available at: www.cdc.gov/std/tg2015/congenital.htm.
4. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995;8(1):1-21.
5. Park IU, Chow JM, Bolan G, Stanley M, Shieh J, Schapiro JM. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. J Infect Dis 2011;204(9):1297-304.
6. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. Clin Vaccine Immunol 2015;22(2):137-47.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening-five laboratories, United States, 2006-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(5):133-7.
8. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of syphilis. Int J STD AIDS 2009;20(5):300-9.
9. Özbek ÖA, Doğan Y. Taramada treponemal test kullanan bir sifiliz tanı algoritmasının değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2011;45(1):93-103.
10. Nah EH, Cho S, Kim S, Cho HI, Chai JY. Comparison of traditional and reverse syphilis screening algorithms in medical health checkups. Ann Lab Med 2017;37(6):511-5.
11. Sönmez C. Sifiliz tanısında kullanılan RPR, TPHA test sonuçlarının ve tanı algoritmalarının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48(1):72-7.
12. Craig DD, Bradley AF, Matthew DK. Traditional versus reverse syphilis algorithms: A comparison at a large academic medical center. Pract Lab Med 2017;8:52-9.
13. Liu LL, Lin LR, Tong ML, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY, et al. Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort. Clin Infect Dis 2014;59(3):384-9.
14. el-Zaatari MM, Martens MG, Anderson GD. Incidence of the prozone phenomenon in syphilis serology. Obstet Gynecol 1994;84(4):609-12.

15. Muher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990;113(11):872-81.
16. Can E, Bülbul A, Cömert S, Bolat F, Okan F, Nuhoğlu A. Congenital syphilis presenting with skin lesions: A case report. *J Pediatr Inf* 2009;3(1):31-4.
17. Karaca Y, Çöplü N, Gözalan A, Öncül Ö, Akın L, Esen B. Sifiliz tanısında kullanılan serolojik testler için akış şemasının oluşturulması. *Mikrobiyol Bul* 2010;44(1):35-45.