

# FENÓMENO PROZONA EM SÍFILIS SECUNDÁRIA. A IMPORTÂNCIA DA COMUNICAÇÃO ENTRE O CLÍNICO E O LABORATÓRIO

Pedro Vasconcelos<sup>1</sup>, Ana Fraga<sup>2</sup>, João Borges da Costa<sup>2</sup>, Paulo Filipe<sup>2</sup>, Luís Soares de Almeida<sup>2</sup>,  
Manuel Sacramento Marques<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Director de Serviço/Head of Dermatology and Venereology Department  
Serviço de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – O fenómeno prozona consiste na obtenção de um resultado falso negativo num teste de diagnóstico imunológico devido a elevada concentração do título de anticorpos produzidos pelo doente. Esta concentração excessiva pode levar à não formação de complexos antigénio-anticorpo e pode ocorrer em doenças como a sífilis ou a brucelose. Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino observado no Serviço de Urgência por erupção sugestiva de sífilis secundária ou linfoma cutâneo. Dado que o primeiro RPR foi negativo, o doente foi internado para confirmar ou excluir a segunda hipótese de diagnóstico.

As biópsias cutâneas realizadas não revelaram linfoma, mas foram sugestivas de sífilis. O laboratório foi contactado para repetir a titulação sob protocolo dilucional o que permitiu a obtenção de VDRL positivo (título 1/256).

Este caso ilustra a importância do contacto próximo entre o clínico e o laboratório para evitar resultados de sífilis falsamente negativos, tais como os que são gerados pelo fenómeno prozona.

**PALAVRAS-CHAVE** – Sífilis; Fenómeno Prozona.

---

# PROZONE PHENOMENON IN SECONDARY SYPHILIS. THE IMPORTANCE OF COMMUNICATION BETWEEN CLINICIANS AND LABORATORY

**ABSTRACT** – The prozone phenomenon is defined as a falsely negative test due to very high titers of antibody, as high titers of antigen or antibody may prevent the formation of antigen-antibody complexes in laboratory tests of many diseases, like syphilis or brucellosis.

We describe the case of a 27 year old caucasian male admitted in the emergency room with enlarged palpable lymph nodes and a skin eruption either suggestive of secondary syphilis or primary skin lymphoma. Since initial RPR screen was negative, he was admitted in ward with the latest hypothesis.

Skin biopsies were suggestive of syphilis. The laboratory was then contacted to repeat the test under dilutional protocol, which enabled the test to be positive (VDRL 1/256 and TPHA positive).

This case illustrates the importance of close contact with the laboratory in order to avoid false negative results, like those given in presence of prozone phenomenon.

**KEY-WORDS** – Syphilis, Cutaneous; Syphilis Serodiagnosis; False Negative Reactions.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.  
No conflicts of interest.

Por decisão do autor, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

## Caso Clínico

### Correspondência:

Dr. Pedro Vasconcelos

Clínica Universitária de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Santa Maria

Av. Professor Egas Moniz

1649-035 Lisboa, Portugal

E-mail: Jp\_vasconcelos@hotmail.com

### INTRODUÇÃO

O fenómeno prozona consiste na obtenção de um resultado falso negativo num teste de diagnóstico imuno-serológico devido à elevada concentração dos anticorpos ou antigénios que se pretendem detectar ou dosear<sup>1-5</sup>. Este fenómeno ocorre porque podem estar presentes na amostra em análise títulos muito elevados de anticorpo, ou antigénio, que impedem a formação de complexos antigénio-anticorpo, necessários à realização do método analítico. Este fenómeno pode ocorrer nos testes da sífilis, criptococose ou brucelose, entre outros, sendo particularmente mais frequente, apesar de raro, na coinfeção HIV e sífilis<sup>5,9,10</sup>. O mieloma múltiplo também potencia a ocorrência de falsos negativos por fenómeno prozona.

Para contornar os resultados falso negativos condicionados por este fenómeno, os laboratórios dispõem de protocolos dilucionais, mediante os quais comparam titulações de amostra diluída e não diluída, a partir das quais é possível extrair conclusões quanto à real positividade ou negatividade do teste.

A suspeita clínica de sífilis impõe uma confirmação laboratorial. Um dos métodos analíticos de diagnóstico mais frequentemente utilizado é a reacção VDRL (ou RPR), passível de sofrer fenómeno prozona. Quando há suspeita clínica de sífilis e se observa um resultado negativo numa daquelas reacções, é mandatório que o clínico comunique ao laboratório a sua convicção diagnóstica no sentido de vir a ser realizada nova titulação sob protocolo dilucional, obviando assim a possibilidade de ter ocorrido um falso negativo por fenómeno prozona. A diluição de 1:16 é a mais utilizada para obter a concentração apropriada de anticorpo e positivar a reacção de VDRL.

### CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de um doente do sexo masculino, 27 anos, raça caucasiana, observado no Serviço

de Urgência por erupção papular disseminada, não pruriginosa, sem queixas álgicas associadas, destacando-se à observação um nódulo do mento com dois centímetros de diâmetro (Fig. 1) e placas túmidas escrotais e penianas sugestivas de *condilomata lata* (Fig. 2), queixas estas com duas semanas de evolução. O doente negava úlcera genital prévia. Eram palpáveis adenomegalias cervicais, axilares e inguinais, de consistência elástica, móveis e indolores, não sendo observáveis lesões palmo-plantares nem da mucosa oral. O RPR foi negativo.

Apesar do quadro clínico ser consideravelmente sugestivo de sífilis secundária, o polimorfismo das lesões e o RPR negativo justificou que fosse considerada no diagnóstico diferencial a hipótese de linfoma primário cutâneo, pelo que se procedeu ao internamento do doente para estudo, sendo realizada biópsia cutânea. À entrada, analiticamente, foi documentada VS de 78, sem outras alterações, obtendo-se, nomeadamente,



Fig. 1 - Nódulo do mento, túmido, não pruriginoso, não doloroso – sífiloma.

## Caso Clínico



**Fig. 2** - Lesões genitais infiltradas, sugestivas de *condilomata lata*.

serologias negativas para HIV, hepatites virais e herpes simplex 1 e 2, e anticorpo IgG positivo para EBV e IgM negativo para aquele vírus.

Após insistência na anamnese, o doente referiu quadro progressivo de nódulo inguinal esquerdo, indolor, auto-limitado, após contacto com prostituta há quatro meses.

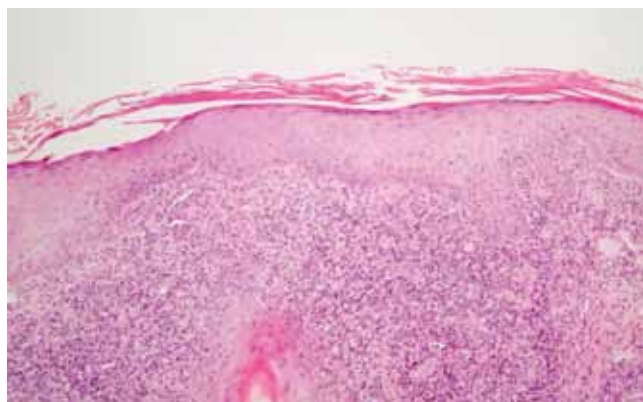
O laboratório de Patologia Clínica foi contactado no sentido de repetir os testes RPR ou VDRL sob protocolo dilucional, dado podermos estar na presença de um falso negativo por fenómeno prozona. Foi assim obtido resultado positivo de VDRL (título 1/256). O TPHA teve um título 1/2560.

Foi administrada penicilina G benzatínica 2 400 000 UI, a repetir após uma semana, assistindo-se à ocorrência de reacção de Jarisch-Herxheimer após a primeira administração.

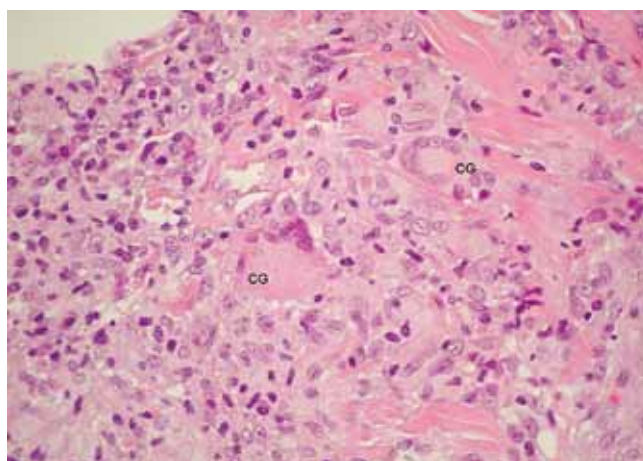
O exame histopatológico da biopsia de pele não revelou quaisquer aspectos sugestivos de linfoma, observando-se intenso infiltrado histio-plasmocitário da derme papilar (Fig. 3), com formação de alguns granulomas de células gigantes (Fig. 4). Foi realizada coloração de Warthin-Starry que permitiu a observação de múltiplas inclusões argentafins correspondentes a agregados de *Treponema pallidum* (Fig. 5).

### DISCUSSÃO

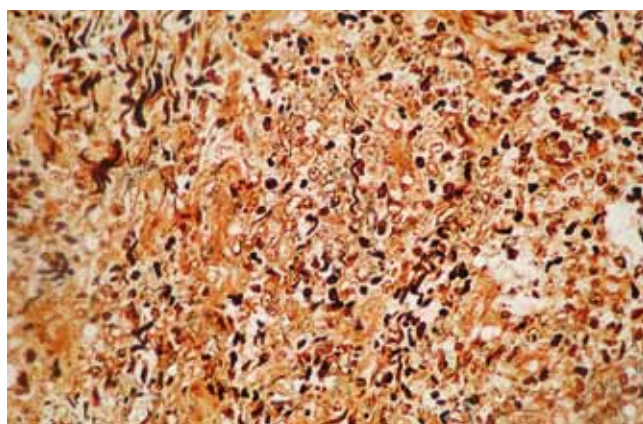
Este caso clínico vem lembrar que a sífilis é, de facto, a “grande imitadora”, na medida em que o polimorfismo clínico que a caracteriza pode levantar inúmeras hipóteses de diagnóstico diferencial, desde patologia inflamatória ou oncológica a patologia



**Fig. 3** - Infiltrado liquenóide de histiócitos e plasmócitos na derme papilar, habitualmente observado nas preparações de lesões cutâneas de sífilis secundária.



**Fig. 4** - Granulomas de células gigantes (CG).



**Fig. 5** - Agregados de *T. pallidum* na derme papilar pela coloração de Warthin-Starry (impregnação de sais de prata).

## Caso Clínico

infecciosa devida a outros agentes microbianos<sup>2,3</sup>. O facto de poder ocorrer fenómeno prozona em análises frequentemente utilizadas para o diagnóstico laboratorial de sífilis, vem ampliar ainda mais a dificuldade que por vezes se coloca na obtenção de um diagnóstico.

Este caso vem lembrar a importância das *guidelines* da *International Union against Sexually Transmitted Infections* (IUSTI), por forma a evitar dificuldades na abordagem diagnóstica da sífilis. Segundo aquelas recomendações, para o screening inicial face a uma suspeita de sífilis, deverá ser pedido um teste treponémico, como o TPHA. O RPR ou VDRL estão assim indicados para avaliação serológica quantitativa da actividade da doença ou monitorização da resposta à terapêutica.

Impõe-se, por estes factos, a comunicação próxima entre o clínico e o laboratório sempre que o grau de suspeição clínica de sífilis seja elevado e a primeira abordagem analítica forneça resultados negativos. A repetição do testes VDRL sob protocolo dilucional permite obviar estas dificuldades e obter resultados analíticos verdadeiros, úteis para o diagnóstico<sup>6,7</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Sidana R, Mangala HC, Murugesh SB, Ravindra K. Prozone phenomenon in secondary syphilis. *Indian J Sex Transm Dis*. 2011; 32(1):47-9.
2. Battistella M, Le Cleach L, Lacert A, Perrin P. Extensive nodular secondary syphilis with prozone phenomenon. *Arch Dermatol*. 2008;144(8):1078-9.
3. ul Bari A, Raza N. Secondary syphilis clinically mimicking pseudolymphoma of the face. *Dermatol Online J*. 2006; 30;12(3):20.
4. Noruka EN, Ezeoke AC. Evaluation of syphilis in patients with HIV infection in Nigeria. *Trop Med Int Health*. 2005;10(1):58-64.
5. Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J*. 2004; 97(4):379-82.
6. Geisler WM. The prozone phenomenon in syphilis testing. *South Med J*. 2004; 97(4): 327-8.
7. Taniguchi S, Osato K, Hamada T. The prozone Phenomenon in secondary syphilis. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75(2):153-4.
8. el-Zaatari MM, Martens MG, Anderson GD. Incidence of the prozone phenomenon in syphilis serology. *Obstet Gynecol*. 1994; 84(4):609-12.
9. Haslett P, Laverty M. The prozone phenomenon in syphilis associated with HIV infection. *Arch Intern Med*. 1994;154(14):1643-4.
10. Jurado RL, Campbell J, Martin PD. Prozone Phenomenon in secondary syphilis. Has its time arrived? *Arch Intern Med*. 1993;153(21):2496-8.
11. 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.