

Diagnóstico serológico del SARS-CoV-2. Rentabilidad diagnóstica de una prueba de quimioluminiscencia



Serological diagnosis of SARS-CoV-2. Diagnostic rentability of a chemiluminescence test

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus emergente, causante de la actual pandemia de COVID-19. La detección de material genético del virus en muestras respiratorias mediante métodos moleculares constituye la herramienta principal para el diagnóstico. La medida de la respuesta de anticuerpos específicos puede ser una ayuda en determinadas circunstancias. En un breve espacio de tiempo, se han comercializado múltiples técnicas serológicas, pero no todas ofrecen resultados óptimos en términos de sensibilidad y especificidad y es limitada la bibliografía que avale su uso en el contexto clínico. Por ello es importante realizar estudios de validación con muestras clínicas antes de su aplicación en la práctica.

Las pruebas de ELISA fueron las primeras en aparecer y han proporcionado buenos resultados¹. El método ELISA de Euroimmun Medizinische Labordiagnostika® (Lübeck, Alemania) fue el primer test del mercado para la evaluación cuantitativa de IgG e IgA, dirigida contra la proteína S1². Otras técnicas como las de quimioluminiscencia (CLIA) ofrecen un mayor grado de automatización y pueden proporcionar resultados más rápidos con menor consumo de recursos humanos. Liaison® SARS-CoV-2 S1/2 IgG Diasorin (Saluggia, Italia) detecta anticuerpos frente a las proteínas S1 y S2 del SARS-CoV-2, mediante CLIA en un equipo automatizado, que ha sido poco evaluado en la práctica clínica. Nos propusimos conocer el rendimiento de este equipo utilizando muestras de suero provenientes del banco de sangre de pacientes recuperados de COVID-19, potenciales donantes de plasma hiperinmune.

Estudiamos un set de 91 sueros de 57 pacientes, todos ellos con RT-PCR positiva. Treinta y un pacientes tuvieron varias extracciones de sucesivas donaciones. Todas las muestras tuvieron un resultado positivo para IgG mediante ELISA (Euroimmun), con valores que oscilaron entre 1,31 y > 13 (*cut off* > 1,1). Con el punto de corte > 15 indicado por el fabricante, hubo nueve muestras con resultados discrepantes, siendo siete muestras negativas y dos con resultado dudoso por CLIA (tabla 1). Con estos datos, la sensibilidad obtenida para la prueba IgG CLIA de Diasorin fue del 90,1%. En dos de los pacientes con resultados falsos negativos se observó que la recogida de la muestra fue más próxima al momento de la infección.

Para estudiar la especificidad utilizamos 11 muestras de la seroteca, que presentaban títulos altos para otros patógenos respiratorios (siete *Mycoplasma pneumoniae*, uno *Chlamydomonas pneumoniae*, uno *Coxiella burnetii*) y otros dos de pacientes con

neumonía sin diagnóstico etiológico, todos ellos obtenidos antes de noviembre de 2019. Todas estas muestras fueron negativas, tanto por CLIA (con valores < 3,80 en todas), como por ELISA. Por lo tanto, la especificidad obtenida en nuestra serie fue del 100%.

En los escasos trabajos disponibles hasta la fecha, la sensibilidad y la especificidad han oscilado entre 43,8 y 84%, y entre 94,9 y 97,9%, respectivamente^{3–5}, y la sensibilidad aumenta cuando han transcurrido más de 15 días tras la aparición de los síntomas o de la positividad de la PCR, alcanzando el 87,5%⁵. Por otra parte, algunos autores han señalado la posibilidad de bajar el punto de corte para mejorar la sensibilidad^{2,6}, sugiriendo que al adaptar el *cut off*, el Liaison® SARS-CoV-2 S1/2 IgG muestra al menos el mismo rendimiento, si no mejor, que la prueba ELISA². Un reciente trabajo patrocinado por el propio fabricante (Diasorin) propone el uso de un punto de corte de nueve, con incremento de la sensibilidad, pasando de 88,2 a 91,3%, cuando se reduce el punto de corte, sin que la especificidad disminuya significativamente⁷. Aplicando este valor, la sensibilidad en nuestra serie aumentaría a 93,4%, sin pérdida de especificidad.

En conclusión, el equipo Liaison® de Diasorin resulta de fácil manejo y buena adaptabilidad al laboratorio clínico. Encontramos que la prueba SARS-CoV-2 S1/2 IgG tiene una sensibilidad del 90,1% en sueros de pacientes con infección pasada por SARS-CoV-2. No hemos hallado reacciones cruzadas con otros patógenos respiratorios. El uso de un punto de corte inferior al propuesto por el fabricante podría ser recomendable para aumentar la sensibilidad.

A pesar de que el número de muestras analizadas es reducido, creemos interesante aportar los resultados de nuestro estudio, dada la limitada información sobre este equipo disponible hasta la fecha.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
- Tré-Hardy M, Wilmet A, Beukinga I, Dogné JM, Douxfils J, Blairon L. Validation of a chemiluminescent assay for specific SARS-CoV-2 antibody. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1357–64. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0594>.
- Weidner L, Gánsdorfer S, Unterwiesing S, Weseslindtner L, Drexler C, Farcet M, et al. Quantification of SARS-CoV-2 antibodies with eight commercially available immunoassays. *J Clin Virol*. 2020;129:104540. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104540>.
- Jääskeläinen AJ, Kuivanen S, Kekäläinen E, Ahava MJ, Loginov R, Kallio-Kokko H, et al. Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralisation. *J Clin Virol*. 2020;129:104512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104512>.
- Wolff F, Dahma H, Duterme C, Van den Wijngaert S, Vandenberg O, Cotton F, et al. Monitoring antibody response following SARS-CoV-2 infection: diagnostic efficiency of 4 automated immunoassays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98:115140. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115140>.
- Plebani M, Padoan A, Negrini D, Carpinteri B, Sciacovelli L. Diagnostic performances and thresholds: The key to harmonization in serological SARS-CoV-2 assays? [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Clin Chim Acta*. 2020;509:1–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.050>.
- Bonelli F, Sarasini A, Zierold C, Calleri M, Bonetti A, Vismara C, et al. Clinical and analytical performance of an automated serological test that identifies S1/S2 neutralizing IgG in COVID-19 patients semiquantitatively [published online ahead of print, 2020 Jun 24]. *J Clin Microbiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01224-20>.

Tabla 1

Muestras con resultados discrepantes por ambas técnicas

Paciente	Fecha de la muestra	CLIA	ELISA
1	19/5	12,9	1,94
	22/5	20,7	1,83
17	8/5	8,48	2,34
	19/5	18,3	2,34
26	7/5	8,76	2,44
	8/5	8,19	2,44
34	19/5	12,7	1,31
44	29/5	7,41	2,97
49	29/5	8,4	3,02
52	7/5	7,82	1,57
	8/5	8,54	1,57

Ana Infante Urríos^{a,*}, Laura Navarro Pérez^b,
Fernando Buñuel Adán^a y Victoria Ortiz de la Tabla Ducasse^a

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

^b Centro de transfusión de la Comunidad Valenciana, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaiu@hotmail.com (A. Infante Urríos).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.10.006>

0213-005X/ © 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Brain and spinal cord abscesses caused by *Mycobacterium mucogenicum* in an immunocompetent patient



Abscesos cerebrales y espinales causados por *Mycobacterium mucogenicum* en un paciente inmunocompetente

A previously healthy 53-year-old woman presented with a one-week history of progressive right-sided weakness and diplopia. Upon interrogation, she referred episodes of headache, nausea, and fever up to 39 °C for the past three weeks. At admission, her vital signs were within normal limits. Neurological examination was relevant for bilateral vertical gaze palsy without nystagmus or other cranial nerve palsies, right-sided hemiparesis, and left-sided cerebellar syndrome. There were no signs of meningeal irritation, and the rest of the examination was unremarkable.

Routine blood workup was relevant for an elevated C-reactive protein in 1.68 mg/dL (range: 0–1), the rest of the workup, including a full blood count, serum electrolytes, renal and liver function tests were within normal ranges. Serum testing for syphilis, hepatitis C and HIV were negative. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed multiple infra and supratentorial abscesses in different stages (Fig. 1A–F). The cerebrospinal fluid analysis (CSF) showed elevated proteins in 121 mg/dL (range: 10–45), pleocytosis with 30 cells/mm³ (range: 0–10) of which 70% were polymorphonuclear a normal glucose (60 mg/dL [range: 50–80]) and CSF/serum glucose ratio (0.7), with negative Gram and acid-fast bacilli stains as well as polymerase chain reaction (PCR) testing for *Toxoplasma gondii*, nucleic acid amplification for *Mycobacterium tuberculosis*, and serum cryptococcal antigen. With those results, we started treatment with ceftriaxone, vancomycin, and metronidazole. To determine the abscesses source, we performed a dental exam and a transesophageal echocardiogram with unremarkable results; lastly, a whole-body computed tomography (CT) revealed multiple liver abscesses.

Three days after admission, she developed acute urinary retention, and an MRI of the spine revealed a central spinal cord abscess at the twelfth thoracic vertebra (Fig. 1G). On day eight, a rapidly-growing mycobacterium (RGM), typified as *Mycobacterium mucogenicum* by PCR amplification with the GenoType *Mycobacterium* AS (additional species) probe assay (Hain Lifescience, GmbH, Nehren, Germany) resistant to levofloxacin and susceptible to amikacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin, clarithromycin, moxifloxacin, and linezolid was isolated from the CSF. We adjusted treatment to IV amikacin, linezolid, and azithromycin for four weeks. Neurological symptoms gradually improved. After excluding primary immune deficiencies, we discharged her five weeks after admission on oral azithromycin, moxifloxacin, and trimethoprim/sulfamethoxazole. Six months after discharge, neurological symptoms resolved as well as the MRI lesions leading to stopping antibiotics. On follow-up one year after being diagnosed, the patient remains asymptomatic.

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) are classified by their growth rate as slow-growing or RGM, which refers to the ability of some NTM to grow into mature colonies in less than seven days.¹ *Mycobacterium mucogenicum* is a ubiquitous environmental RGM usually isolated from in-hospital medical devices, city water supplies, and contaminated food. Its isolation requires careful microbiological handling and analysis of the sample because it can be easily contaminated.^{1,2} Therefore, diagnosing a suspected infection by this pathogen requires careful assessment of its clinical significance.³

Symptomatic infections by *Mycobacterium mucogenicum* are mostly catheter-related bloodstream infections in hemodialysis patients. The source inoculation in immunocompetent patients remains incompletely understood.^{2,3} In a series analyzing surgically-resected gastrointestinal specimens from 11 patients with Crohn's disease, *Mycobacterium mucogenicum* was identified by PCR in one patient.⁴ Also, in an autopsy study of an immunocompetent patient, it showed to have caused granulomatous hepatitis.⁵ These findings could lead to the hypothesis that the gastrointestinal system is a potential source of entry. In our patient, the finding of a liver abscess suggests that the digestive tract was the primary source of infection.

Currently, there are only three reported cases of central nervous system (CNS) infections. The first case involves a patient with AIDS who presented with meningitis; the only reported clinical data was a lumbar puncture performed for an unrelated reason three weeks before symptoms onset.⁶ The second was in a non-immunocompromised 23-year-old man who presented with a three-week history of fever, meningeal signs, and elevated CSF cells in 23 cells/mm³ (26% polymorphonuclear); the patient died three days after admission. The third case was in an 82-year-old man with a permanent pacemaker, diabetes, hypertension, chronic kidney disease, and a femoral vascular graft, who presented with fever and confusion. CSF analysis was relevant for elevated proteins in 670 mg/dL, and his brain CT showed extensive cerebral thrombophlebitis; this patient died from multiple organ failure six days after admission.⁷ In all cases, *Mycobacterium mucogenicum* was isolated from the CSF.

Treatment of CNS infections by *Mycobacterium mucogenicum* should be based on the experience acquired from severe infections in extra-neural sites, including a combination of IV antibiotics (aminoglycosides with a macrolide and a quinolone) for at least 2–4 weeks, followed at least six months of oral antibiotics, guided by clinical and microbiological responses.^{1,2} For these patients, we suggest adding follow-up neuroimaging studies. It is essential to recognize this treatable pathogen in patients who present with multiple CNS abscesses and an initial negative workup.

Informed consent

Informed consent for publication was obtained from the patient.