

PROBLEME DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL LA UN CAZ DE SIFILIS SECUNDAR CU LEZIUNI NODULARE

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CHALLENGES IN A CASE OF SECONDARY SYPHILIS WITH NODULAR LESIONS

VIRGIL PĂTRAȘCU*, BIANCA ADELA IANCU*, RALUCA NICULINA CIUREA**

Rezumat

*Sifilisul este o boală infecțioasă cu transmitere sexuală în majoritatea cazurilor, determinată de *Treponema Pallidum*.*

Caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 58 ani, din mediul rural, care se spitalizează pentru o erupție papulo-nodulară, dispusă difuz la nivelul corpului, cu elemente cu dimensiuni cuprinse între 0,5-3 cm, unele de culoare roșie-violacee, colorația dispărând ușor la vitropresiune, acoperite de scumă fină, în timp ce alte leziuni prezintă necroză și ulceratii pe suprafață. Leziunile au apărut cu 3 luni înainte de momentul spitalizării, inițial la nivelul membrelor inferioare, ulterior cuprinzând celelalte regiuni topografice.

Cu o lună înainte de prezentarea în clinica noastră, pacienta a fost spitalizată în Italia, unde i s-a prelevat o biopsie cutanată, diagnosticul sugerat fiind de Limfom cutanat plasmocitar.

Am practicat două biopsii cutanate (leziuni cu aspecte clinice diferite), pentru a evidenția coexistența celor două boli (sifilis/limfom). Examenul HP și imunofenotiparea, împreună cu explorările serologice au exclus diagnosticul de Limfom cutanat plasmocitar, precizând diagnosticul de Sifilis secundar cu leziuni nodulare.

Discuții

Deși leziunile nodulare sunt întâlnite de obicei în sifilisul terțiar, foarte rar sunt prezente și în sifilisul secundar. În această situație, diagnosticul diferențial se face cu limfoame și pseudolimfoame, cu micozele profunde, tuberculoza, metastazele cutanate sau cu leucemidele. În

Summary

*Syphilis is an infectious sexually transmitted disease in most cases, caused by *Treponema Pallidum*.*

Case report

Female patient, age 58, from a rural area, hospitalized for a papulo-nodular eruption, with a diffuse spread on the body, with elements ranging in size from 0.5 to 3 cm, some with a red-purple coloring which easily disappears after vitropressure, covered with fine scales, while other lesions exhibit necrosis and ulcers on the surface. The lesions occurred 3 months before the time of hospitalization, initially in the lower limbs, later comprising the other topographical regions.

One month before reporting to our clinic, the patient was hospitalized in Italy, where a skin biopsy was performed, the suggested diagnosis being cutaneous lymphoma with plasmocytic differentiation.

We performed two skin biopsies (cutaneous lesions with different clinical aspects) to highlight the coexistence of the two diseases (syphilis/lymphoma). The HP exam and immunophenotyping, together with serological explorations, excluded the diagnosis of cutaneous lymphoma with plasmocytic differentiation, indicating the diagnosis of secondary syphilis with nodular lesions.

Discussions

Although nodular lesions are usually found in tertiary syphilis, in very rare cases they may also be present in secondary syphilis. In this situation, the differential diagnosis is made with lymphomas and pseudolymphomas, with deep fungal infections, tuberculosis, skin metastases and leukemides. In some situations, secondary syphilis may

* Departamentul de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova.
Dermatology Department, University of Medicine and Pharmacy of Craiova.

** Departamentul de Patologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova.
Pathology Department, University of Medicine and Pharmacy of Craiova.

anumite situații, sifilisul secundar poate mima o afecțiune granulomatoasă, precum lepra lepromatoasă sau sarcoidoza. Prezența leziunilor nodulare granulomatoase în sifilisul secundar pare să fie cauzată de o reacție de hipersensibilitate a organismului la treponeme sau să fie o urmare a evoluției îndelungate a infecției, ce se îndreaptă spre stadiul terțiar.

Concluzii

Deși extrem de rar, sifilisul secundar cu leziuni nodulare pune multiple probleme de diagnostic diferențial. Confundarea lui cu un limfom cutanat plasmocitar poate avea urmări dramatice pentru pacient, în cazul urmăririi unui tratament antineoplazic.

Cuvinte cheie: Sifilis, leziuni nodulare, limfom cutanat.

Intrat în redacție: 11.07.2018

Acceptat: 20.08.2018

mimic a granulomatous disorder, such as lepromatous leprosy or sarcoidosis. The presence of granulomatous nodular lesions in secondary syphilis appears to be caused by a hypersensitivity reaction of the body to the treponema or to be a consequence of the long-term evolution of the infection leading to the tertiary stage.

Conclusions

Although extremely rare, secondary syphilis with nodular lesions poses multiple differential diagnosis problems. Confusion with cutaneous lymphoma with plasmocytic differentiation may have dramatic consequences for the patient if an anticancer treatment is administered.

Key words: Syphilis, nodular lesions, cutaneous lymphoma.

Received: 11.07.2018

Accepted: 20.08.2018

Introducere

Sifilisul este o boală infecțioasă cu transmitere sexuală în majoritatea cazurilor, determinată de *Treponema Pallidum*.

Sifilisul poate mima o serie întreagă de afecțiuni, făcând dificil diagnosticul atunci când tabloul clinic este atipic, asemenea cazului de față.

Caz clinic

Pacientă în vârstă de 58 ani, din mediul rural, se spitalizează pentru o erupție papulo-nodulară, dispusă difuz la nivelul corpului, cu elemente cu dimensiuni cuprinse între 0,5-3 cm, unele de culoare roșie-violacee, colorația dispărând ușor la vitropresiune, acoperite de scuamă fină, în timp ce alte leziuni prezintă necroză și ulceratii pe suprafață. (Fig. 1, 2, 3) Leziunile au apărut cu 3 luni înainte de momentul spitalizării, inițial la nivelul membrelor inferioare, ulterior cuprinzând celelalte regiuni topografice. Pacienta prezintă prurit de intensitate medie, mucoasele și fanerele fiind indemne. Cu o lună înainte de prezentarea în clinica noastră, pacienta a fost spitalizată în Italia, unde i s-a prelevat o biopsie cutanată, diagnosticul sugerat fiind de Limfom cutanat plasmocitar.

Soțul pacientei a decedat în urmă cu mai mulți ani, actualmente aceasta trăind în concubinaj cu o persoană de sex opus.

APP: Sarcină extrauterină operată (1993), chist ovarian operat (1997), fractură tibie cu montare de material de osteosinteză (2017).

Introduction

Syphilis is an infectious sexually transmitted disease in most cases, caused by *Treponema Pallidum*.

Syphilis can mimic a whole series of conditions, making it difficult to diagnose when the clinical panel is atypical, as is the case here.

Case report

Female patient, age 58, from a rural area, hospitalized for a papulo-nodular eruption, with a diffuse spread on the body, with elements ranging in size from 0.5 to 3 cm, some with a red-purple coloring which easily disappears after vitropressure, covered with fine scales, while other lesions exhibit necrosis and ulcers on the surface. (Fig. 1, 2, 3) The lesions occurred 3 months before the time of hospitalization, initially in the lower limbs, later comprising the other topographical regions. The patient presents pruritus of medium intensity, while the mucous membranes, hair and nails remained intact. One month before reporting to our clinic, the patient was hospitalized in Italy, where a skin biopsy was performed, the suggested diagnosis being cutaneous lymphoma with plasmocytic differentiation.

The patient's husband died several years ago, but she is currently living in cohabitation with a person of the opposite sex. The patient states that the last sexual intercourse occurred about 3 months before hospital admission.



Fig. 1. Leziune nodulară, ulcerată, cu necroză centrală
Fig. 1. Ulcerated nodular lesion with central necrosis



Fig. 2. Leziune nodulară, ulcerată, acoperită de scuamă.
Multiple papule lenticulare, de culoare roșie-arămie.
Fig. 2. Ulcerated nodular lesion, covered with scales.
Multiple lenticular papules with a reddish-brown colour



Fig. 3. Erupție papulo-nodulară torace posterior
Fig. 3. Papulo-nodular eruption on the posterior thorax

Examen obiectiv: Fototip III. Normopondere. Conjunctive hiperemice. Dureri și cracmente la mobilizarea pasivă a articulațiilor mari. Abdomen ușor mărit de volum, prin panicul adipos. Ficat la 1-2 cm sub rebordul costal. Restul examenului clinic pe aparate și sisteme, în limite normale.

APP: surgically treated ectopic pregnancy (1993), ovarian cyst surgery (1997), tibial fracture with osteosynthesis material mounting. (2017).

Clinical Exam: Phototype III. Normal weight. Conjunctival hyperemia. Pain and crackles during the passive mobilization of large joints. Mild increase in abdomen volume through

Examen de laborator

IgA: 456,10 mg/dL; IgG: 2301, 36 mg/dL; IgM: 329,88 mg/dL; Uree: 17 md/dL; INR: 1,23; PT-RP: 13,30 sec; VSH: 105 mm/h; RPR (Rapid Plasma Reagin test): 59,5 RU (negativ sub 1 RU); TPLA (Treponema pallidum Latex Agglutination): 266,9 TU (negativ sub 10 TU). Investigațiile pentru infecția HIV au fost negative.

Examen sumar de urină: frecvente epitelii plate și leucocite, numeroasă flora bacteriană și rare hematii.

Ecografie abdomino-pelvină: în limite normale.

Radiografie pulmonară: nimic activ pleuro-pulmonar. Cord cu moderată HVS. Aortă derulată.

Având în vedere diagnosticul anterior (Limfom plasmocitar) și serologia pozitivă pentru infecția treponemică, am practicat două biopsii cutanate (leziuni cu aspecte clinice diferite), pentru a evidenția coexistența celor două boli (sifilis/limfom).

Examenul HP și imunofenotiparea, împreună cu explorările serologice au exclus diagnosticul de limfom cutanat plasmocitar, precizând diagnosticul de sifilis secundar cu leziuni nodulare.

În perioada spitalizării, a urmat tratament cu Penicilina 1.000.000 UI la 4 ore, 5 zile, terapie completată în ambulatoriu cu benzatin penicilină, conform stadiului bolii. Evoluția a fost favorabilă (absența de leziuni noi și remiterea celor existente).

Discuții

Sifilisul a fost descris pentru prima dată de doctorul Girolamo Fracastoro din Verona, în 1530.

În 1905, Schaudinn și Hoffman au descris asocierea dintre *Treponema pallidum* și Sifilis, demonstrând prezența spirochetelor colorate Giemsa în serozitatea extrasă de la nivelul leziunilor de sifilis secundar. În 1906, August von Wassermann a descoperit o reacție serologică pentru diagnosticul sifilisului. În 1943, au fost raportate primele patru cazuri de sifilis tratat cu succes cu ajutorul Penicilinei, aceasta rămânând tratamentul de elecție și în zilele noastre. [1]

În România, incidența sifilisului a cunoscut o perioadă de creștere între anii 1986-2002, de la 7,1

adipose panicle. Liver at 1-2 cm under the inferior costal margin. The rest of the clinical examination was within normal limits.

Laboratory Exam

IgA: 456,10 mg/dL; IgG: 2301, 36 mg/dL; IgM: 329,88 mg/dL; Urea: 17 md/dL; INR: 1,23; PT-RP: 13,30 sec; VSH: 105 mm/h; RPR (Rapid Plasma Reagine Test): 59,5 RU (negative <1 RU); TPLA (Treponema Pallidum Latex Agglutination): 266,9 TU (negative <10 TU). Investigations for HIV infection were negative.

Urinalysis: frequent flat epithelial cells and leucocytes, numerous bacterial flora and rare red blood cells.

Abdominal and pelvic ultrasound: within normal limits.

Pulmonary X-ray: No pathological process observed on the lungs of pleura. Moderate left ventricle hypertrophy. Uncoiled aorta.

Considering the previous diagnosis (Cutaneous Lymphoma of plasmocytic differentiation) and positive serology for the treponemic infection, we performed two skin biopsies (the lesions had different clinical aspects) to highlight the coexistence of the two diseases (syphillis/lymphoma).

The HP exam and immunophenotyping, together with serological explorations, excluded the diagnosis of cutaneous lymphoma with plasmocytic differentiation, indicating the diagnosis of secondary syphilis with nodular lesions.

During the hospitalization, the patient was treated with Penicillin 1,000,000 IU every 4 hours, for 4 days, followed by Benzatin Penicillin in ambulatory, according to the stage of the disease. Evolution was favorable (with symptomatology remittance and no new lesions).

Discussions

Syphilis was first described by Dr. Girolamo Fracastoro of Verona in 1530.

In 1905, Schaudinn and Hoffman described the association between *Treponema pallidum* and Syphilis, demonstrating the presence of Giemsa stained spirochetes in the serosity extracted from secondary syphilis lesions. In 1906, August von Wassermann discovered a serological reaction for the diagnosis of syphilis.

la 100.000 de locuitori, la 58,53 la 100.000, pentru ca în 2003 să intre într-o perioadă de scădere, ajungând la 4,83 cazuri la 100.000 de locuitori în 2016.

Afecțiunea nu are predominanță pentru rasă sau sex, dar este însă mai frecventă la populația homosexuală. Nu prezintă o vârstă de debut specifică. Deși în scădere, existența cazurilor de sifilis congenital (4 cazuri în România în 2016), demonstrează o deficiență a asistenței medicale a gravidei.

Factorul etiologic al sifilisului este *Treponema pallidum*, care face parte din ordinul Spirochetales, familia Spirochetaceae, genul *Treponema*. Aceasta include patru subtipuri patogene umane și șase nonpatogene.

Sifilisul secundar apare de obicei după 45 de zile de la infecția primară. [2] [3] Leziunile apar cronologic și sunt de obicei superficiale, fiind reprezentate de macule sau papule, mai rar îmbrăcând aspectul de sifilide pustuloase, lichenoidale, sifilide pigmentare sau ectimate. Au fost descrise și cazuri al căror tablou clinic se manifestă prin noduli care pot mima un limfom cutanat, așa cum s-a întâmplat în cazul pacientei noastre.

Pacienta noastră a fost diagnosticată inițial cu limfom cutanat plasmocitar, din cauza leziunilor de aspect nodular și a examenului histopatologic care a relevat infiltrat inflamator bogat în plasmocite, aspect întâlnit și în cazul sifilisului secundar.

Deși leziunile nodulare sunt întâlnite de obicei în sifilisul terțiar, foarte rar sunt prezente și în sifilisul secundar. În această situație, diagnosticul diferențial se face cu limfoame și pseudolimfoame, cu micozele profunde, tuberculoza, metastazele cutanate sau cu leucemiile. În anumite situații, sifilisul secundar poate mima o afecțiune granulomatoasă, precum lepra lepromatoasă sau sarcoidoza. Prezența leziunilor nodulare granulomatoase în sifilisul secundar pare să fie cauzată de o reacție de hipersensibilitate a organismului la treponeme sau să fie o urmare a evoluției îndelungate a infecției, ce se îndreaptă spre stadiul terțiar. [4]

Diagnosticul diferențial dintre limfomul cutanat plasmocitar și sifilis se bazează pe aspectele histopatologice și imunofenotipare,

În 1943, primele patru cazuri de sifilis succesiv tratate cu Penicilină au fost raportate, rămânând tratamentul de alegere și astăzi. [1]

În România, incidența de sifilis a experimentat o perioadă de creștere între 1986-2002, de la 7,1 pe 100.000 de locuitori la 58,53 pe 100.000 de locuitori; în 2003 numărul de cazuri a început să scadă, ajungând la 4,83 cazuri pe 100.000 de locuitori în 2016.

Boala nu are predominanță pentru rasă sau sex, dar este mai comună în populația homosexuală. Nu are o vârstă de debut specifică. Deși în scădere, existența cazurilor de sifilis congenital (4 cazuri în România în 2016) demonstrează o deficiență în îngrijirea medicală a femeilor gravide.

Factorul etiologic al sifilisului este *Treponema pallidum*, care face parte din ordinul Spirochetales, familia Spirochetaceae, genul *Treponema*. Aceasta include patru patogeni umani și șase nonpatogene.

Sifilisul secundar apare de obicei după 45 de zile de la infecția primară. [2] [3] Leziunile apar cronologic și sunt de obicei superficiale, fiind reprezentate de macule sau papule, mai rar îmbrăcând aspectul de sifilide pustuloase, lichenoidale, sifilide pigmentare sau ectimate. Au fost descrise și cazuri al căror tablou clinic se manifestă prin noduli care pot mima un limfom cutanat, așa cum s-a întâmplat în cazul pacientei noastre.

Pacienta noastră a fost diagnosticată inițial cu limfom cutanat plasmocitar, din cauza leziunilor de aspect nodular și a examenului histopatologic care a relevat infiltrat inflamator bogat în plasmocite, aspect întâlnit și în cazul sifilisului secundar.

Deși leziunile nodulare sunt întâlnite de obicei în sifilisul terțiar, foarte rar sunt prezente și în sifilisul secundar. În această situație, diagnosticul diferențial se face cu limfoame și pseudolimfoame, cu micozele profunde, tuberculoza, metastazele cutanate sau cu leucemiile. În anumite situații, sifilisul secundar poate mima o afecțiune granulomatoasă, precum lepra lepromatoasă sau sarcoidoza. Prezența leziunilor nodulare granulomatoase în sifilisul secundar pare să fie cauzată de o reacție de hipersensibilitate a organismului la treponeme sau să fie o urmare a evoluției îndelungate a infecției, ce se îndreaptă spre stadiul terțiar. [4]

pozitivarea testelor pentru sifilis și rezultatul bun la tratamentul cu penicilină. [5]

Din 1992 și până în 2013 au fost citate aproximativ 20 de cazuri de sifilis secundar cu leziuni nodulare de dimensiuni mari. În majoritatea cazurilor, leziunile au fost nedureroase și nonpruriginoase, dar câțiva pacienți au descris prurit de intensitate scăzută, asemenea pacientei noastre. [3]

Sifilidele sunt localizate de obicei la nivelul trunchiului, scalpului și extremităților, în special la nivelul palmelor și plantelor. În cazul pacientei noastre, leziunile palmo-plantare au lipsit, majoritatea fiind situate la nivelul trunchiului.

Adenopatia de dimensiuni mici și generalizată este prezentă în sifilisul secundar, însă a fost absentă în cazul pacientei noastre. Alte boli cu transmitere sexuală au fost și ele excluse în urma investigațiilor.

Aspectul histopatologic în sifilis este, asemenea aspectului clinic, variat și poate mima diverse afecțiuni. Aspectul cel mai frecvent este de infiltrat plasmocitar perivascular, infiltrat inflamator la nivelul joncțiunii dermo-epidermice și hiperplazie epidermică. Au fost descrise și câteva cazuri de sifilis secundar cu leziuni atipice și aspect histopatologic ce mima un pseudolinfom sau chiar un limfom. [6]

Diagnosticul este pus în general în urma reacțiilor serologice pozitive și prezența *T. pallidum* în leziunile cutanate ale pacienților.

În cazul pacientei noastre, aspectul histopatologic și imunofenotiparea au exclus un limfom cutanat, iar testele serologice au fost pozitive și leziunile cutanate au dispărut după administrarea penicilinei. Toate acestea au reprezentat argumente pentru susținerea diagnosticului de **sifilis secundar cu leziuni nodulare**, formă rar întâlnită în practica dermatologică.

Diferențierea dintre sifilisul secundar și cel terțiar este dificilă, mai ales în situația în care nu se cunoaște momentul infecției, iar leziunile cutanate au aspect nodular. Pledează pentru un sifilis secundar aspectul simetric al leziunilor, absența distrucției tisulare importante și distribuția leziunilor la nivelul trunchiului, membrelor și scalpului. În cazul pacientei noastre, leziunile au fost dispuse la nivelul trunchiului, scalpului și membrelor, simetric,

hypersensitivity reaction of the body to the treponema or to be a consequence of the long-term evolution of the infection leading to the tertiary stage. [4]

The differential diagnosis between cutaneous lymphomas of plasmocytic differentiation and syphilis is based on histopathological aspects and immunophenotyping, a positive test result for syphilis and good results after the treatment with penicillin. [5]

From 1992 to 2013, approximately 20 cases of secondary syphilis with large nodular lesions were quoted. In most cases, the lesions were painless and non-pruritic, but a few patients described pruritus of low intensity as our patient. [3]

The syphilides are usually located on the trunk, scalp and extremities, especially palms and soles. In our patient, the lesions on the palms and soles were lacking, most of them being located on the trunk.

Generalized and small sized adenopathy is present in secondary syphilis but was absent in our patient. Other sexually transmitted diseases were also excluded following investigations.

The histopathological aspect in syphilis, just like the clinical appearance, can be varied and mimic various conditions. The most common aspect is perivascular plasma cells infiltrate, inflammatory infiltrate in the dermo-epidermal junction and epidermal hyperplasia. Several cases of secondary syphilis with atypical lesions and histopathological appearance that mimic a pseudolymphoma or even a lymphoma have been described. [6]

The diagnosis is generally based on positive serologic reactions and the presence of *T. pallidum* in the patients skin lesions.

In our patient's case, the histopathological exam and immunophenotyping excluded a cutaneous lymphoma, the serologic tests were positive for *Treponema Pallidum*, and the skin lesions disappeared after penicillin administration. All these represented arguments for sustaining the diagnosis of **secondary syphilis with nodular lesions**, a form rarely encountered in the dermatological practice.

Differentiation between secondary and tertiary syphilis is difficult, especially when the time of primary infection is unknown, and skin lesions have nodular appearance. It pleads for

leziunile fiind aproximativ în același stadiu de evoluție, aspecte specifice sifilisului secundar. [7]

Concluzii

Deși extrem de rar, sifilisul secundar cu leziuni nodulare pune multiple probleme de diagnostic diferențial.

Confundarea lui cu un limfom cutanat plasmocitar poate avea urmări dramatice pentru pacient în cazul urmării unui tratament antineoplazic.

secondary syphilis the symmetrical aspect of the lesions, the absence of important tissue destruction and distribution of lesions on the trunk, limbs and scalp. In our patient's case, the lesions were disposed on the trunk, scalp and limbs, symmetrically, the lesions being approximately at the same stage of development, features that are specific for secondary syphilis. [7]

Conclusions

Although extremely rare, secondary syphilis with nodular lesions poses multiple differential diagnosis problems. Confusion with cutaneous lymphoma with plasmocytic differentiation may have dramatic consequences for the patient if an anticancer treatment is administered.

Bibliografie/Bibliography

1. Ameeta E. Singh and Barbara Romanowski, Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features, *Clin Microbiol Rev.* 1999 Apr; 12(2): 187-209.
2. Pătrașcu Virgil, *Boli dermatologice și infecții sexual transmisibile, ediția a II-a*, Editura Sitech, Craiova 2012: 587-603.
3. Jee Hee Son, Sook Young Park, Bo Young Chung, Hye One Kim, Hee Jin Cho, Chun Wook Park, Nodular secondary Syphilis in an immunocompetent woman: case report and literature review, *Dermatologica Sinica*, 36 (2018), 36-41.
4. Kenneth A. Katz, Syphilis, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Eight Edition, 2012, ISBN 978-0-07-166904-7.
5. Glatz M, Achermann Y, Kerl K, Bosshard PP, Cozzio A, Nodular secondary syphilis in a woman, *BMJ Case Rep.* 2013 May 8;2013. pii: bcr2013009130. doi: 10.1136/bcr-2013-009130.
6. Freinkel AL, Histological aspects of sexually transmitted genital lesions, *Histopathology.* 1987 Aug;11(8):819-31.
7. P. Hernández-Bel, J. López, J.L. Sánchez, and V. Alegre, Nodular secondary syphilis, *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:511-25.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Virgil Pătrașcu, doctor în medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, Str. Petru Rareș, nr. 2-4, 200345, Craiova, România
Telefon: 004-0724273676
Email: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address: Virgil Pătrașcu, MD, PhD, University of Medicine and Pharmacy from Craiova, Petru Rareș Street, No 2-4, 200345, Craiova, Romania
Phone: 004-0724273676
Email: vm.patrascu@gmail.com