Artículo de revisión
Dermatol Rev Mex 2019 noviembre-diciembre;63(6):576-583.

Dermatología
Revista mexicana

Enfermedades sistémicas que afectan los pulpejos

Systemic diseases that affect the finger and toe tips.

Patricia Chang,[1] Karen María Corzantes-González,[2] Estuardo Anzueto[3]

Resumen

Los pulpejos son una parte importante de las manos y los pies, en ellos asienta el aparato ungueal, con funciones que nos permiten apreciar la forma, tamaño, textura y temperatura de un objeto. Contienen algunas de las zonas con más terminaciones nerviosas del cuerpo humano, son el órgano principal para la manipulación física del medio ambiente, también son importantes para la bipedestación y la marcha. Las afecciones sistémicas que tienen por objetivo los pulpejos son poco conocidas, de ahí la importancia de dar a conocer algunas de ellas. Durante la inspección del paciente, es importante realizar de manera minuciosa el examen físico de la piel, incluidos los pulpejos, lo que será útil para el reconocimiento de hallazgos, como lesiones purpúricas, vasculopatías, xantomas eruptivos, telangiectasias, cianosis, entre otros. Es importante utilizar esta herramienta para el diagnóstico oportuno de enfermedades relacionadas con esas lesiones, mejorando así la calidad de vida del paciente.

PALABRAS CLAVE: Pulpejos de manos y pies.

Abstract

The finger and toe tips are an important part of the hands and feet, the nail apparatus sits on them, they have important functions that allow us to appreciate the shape, size, texture and temperature of an object; they are the main structure for the physical manipulation of the environment and are among the human body areas with higher nerve density; they are important for bipedestation and locomotion. The systemic affections that aim the finger and toe tips are little known, so it is important to get in depth with them. During the inspection of the patient, it is important to perform a thorough physical examination of the skin, including the tips of finger and toes, thus getting objective information to identify any anomaly such as purpuric lesions, vasculopathies, eruptive xanthomas, vascular spiders, cyanosis, among others. It is important to use this tool for the timely diagnosis of diseases associated with these injuries, thus improving the quality of life of the patient.

KEYWORDS: *Finger and toe tips.*

[1] Dermatóloga.
[2] Médico electivo de dermatología.
[3] Reumatólogo.
Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), Guatemala.

Recibido: julio 2019
Aceptado: agosto 2019

Correspondencia
Patricia Chang
pchang2622@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Chang P, Corzantes-González KM, Anzueto E. Enfermedades sistémicas que afectan los pulpejos. Dermatol Rev Mex. 2019 noviembre-diciembre;63(6):576-583.

ANTECEDENTES

Los pulpejos son el medio de conexión entre el sistema nervioso central y el medio externo, son la principal fuente de información táctil y pueden verse afectados por diferentes enfermedades congénitas, sistémicas, dermatológicas, traumáticas, infecciosas, tumorales y medicamentosas (**Cuadro 1**), por lo que es de vital importancia tomarlos en cuenta como parte del examen físico del paciente, porque éstos pueden ayudar a diagnosticar casusas sistémicas. Los pulpejos son la parte carnosa y blanda de los dedos de las manos y los pies, además, tienen una parte esquelética, que actúa para proporcionar estabilidad y fuerza de prensión.[1,2]

Entre las diferentes causas que puedan afectar los pulpejos están la diabetes mellitus, fenómeno de Raynaud, enfermedades de la colágena y oclusivas, vasculitis, sepsis, dislipoproteinemia, gota y reacciones medicamentosas, que mencionaremos de acuerdo con su prevalencia en nuestra unidad hospitalaria. Las enfermedades sistémicas deben sospecharse cuando se observan ciertas características en la piel; aunque muchas pueden ser inespecíficas, pueden guiar a los médicos para buscar el motivo específico.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, que afecta a diferentes tipos de células, como las endoteliales, renales, neuronas, fibroblastos y queratinocitos. Las lesiones cutáneas pueden hallarse hasta en 33% de los pacientes diabéticos y frecuentemente ocurren antes del diagnóstico de la diabetes. La patogénesis de las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus es amplia; sin embargo, las relacionadas con lesiones en los pulpejos incluyen aterosclerosis, microan-

Cuadro 1. Causas de lesiones cutáneas en pulpejos

Sistémicas	Congénitas	Dermatológicas	Medicamentosas	Traumatismos	Tumorales
• Diabetes mellitus • Enfermedades de la colágena (lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica) • Enfermedades oclusivas (aneurismas, ateroembolia, tromboembolismo, arterioesclerosis) • Alteración de la pared vascular (vasculitis, calcifilaxis sistémica, crioglobulinemia mixta) • Sepsis • Dislipidemias • Gota • Trombosis (síndrome antifosfolipídico, circulación intravascular diseminada) • Alteraciones de vasoconstricción (acrocianosis, perniosis, lupus eritematoso pernio) • Endocarditis bacteriana	• Síndrome de Klippel Trenaunay-Weber • Síndrome de Turner • Síndrome de Bart	• Psoriasis • Dermatitis por contacto • Onicopatías (pterigión ventral, pterigión dorsal, onicogrifosis, onicodistrofia) • Tineas (manuum y pedis) • Reacción dermatofítide • Exantema vírico de manos, pie y boca	• Citostáticos • Beta-bloqueadores • Ergotamina • Sulfas • Ampicilina • Anticonvulsivos	• Pinchazo de aguja • Oxímetro • Martillazo, portazo, entre otros • Quemaduras	• Tumores malignos • Tumores benignos

giopatías (**Figura 1**), degeneración neuronal e infecciones. La neuropatía diabética (**Figura 2**) y la microangiopatía se caracterizan por el engrosamiento de la membrana basal de la vaina de Schwann, desmielinización y degeneración axonal primaria, la neuropatía diabética puede aumentar la muerte de células de Schwann. Debido a la microangiopatía, en estos pacientes pueden sobrevenir procesos de oclusión vascular (**Figura 3**) y causar disminución de la perfusión sanguínea de las extremidades, lo que causa isquemia del tejido y puede manifestarse por lesiones purpúricas en las manos y los pies, incluyendo los pulpejos. Los pacientes diabéticos muestran hipoestesias, debido a la enzima aldolasa y a la enzima sorbitol deshidrogenasa que se activan por la hiperglucemia, se favorece la formación y acumulación de sorbitol, propiciando así la hipoestesia por el factor neural, lo que disminuye la respuesta de retirada del paciente ante cualquier traumatismo, estos pacientes también tienen quimiotaxis deteriorada, por lo que hay mal proceso de curación de las heridas, lo que lleva al paciente a tener lesiones mínimas que pueden agravarse por la falta de sensibilidad. Las infecciones que padecen los pacientes diabéticos en las lesiones del traumatismo se deben también a que la función de los linfocitos B y T se encuentra reducida. Como consecuencia de estos factores, los pulpejos muestran la piel engrosada con aspecto seroso que se parece a la piel esclerodérmica, telangiectasias periungueales, púrpura pigmentaria, síndrome del dedo azul, gangrena, xantomas eruptivos y lesiones por traumatismos.[3-8]

Figura 1. Microangiopatía diabética de los primeros ortejos.

Figura 2. Perforante plantar en los pulpejos y la región plantar.

Figura 3. Cambios en los pulpejos por oclusión vascular temprana.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud es una vasoconstricción paroxística y reversible de pequeñas arterias y arteriolas, que muestra tres fases distintas: palidez, cianosis y rubor. La palidez es secundaria a una fase isquémica, producida por disminución u oclusión del flujo capilar, la cianosis es producida por la existencia de sangre sin oxigenar en estos vasos. Las zonas isquémicas están bien delimitadas y aparecen en uno o en varios dedos, al desaparecer la vasoconstricción arteriolar, se observa rubor secundario a hiperemia reactiva. El fenómeno de Raynaud puede ser secundario a enfermedades de la colágena; se observa en lupus eritematoso sistémico (**Figura 4**), en artritis reumatoide y en esclerosis sistémica, donde además del fenómeno de Raynaud, se pueden ver cicatrices en picahielo, pterigión ventral y acroesclerosis (**Figura 5**). También se observa en

Figura 4. Fenómeno de Raynaud por lupus eritematoso sistémico.

Figura 5. Alteraciones de los pulpejos en esclerosis sistémica avanzada.

enfermedades oclusivas, como arterioesclerosis y tromboembolismo.[9,10]

Vasculitis

Las vasculitis se caracterizan por inflamación y destrucción de vasos sanguíneos de pequeño, mediano y gran calibre, lo que resulta en la aparición de isquemia y necrosis en diferentes partes del cuerpo, la vasculopatía es decisiva en la patogénesis de las enfermedades del tejido conectivo, como lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y artritis reumatoide. En el lupus eritematoso sistémico existen tres mecanismos de daño al endotelio vascular, como aterosclerosis, trombosis e inflamación. En la esclerosis sistémica existen múltiples mecanismos de vasculopatía, como daño y disfunción endotelial, así como fibroproliferación de la capa íntima. En la artritis reumatoide el mecanismo de vasculitis se debe al daño mediado por células B y células T a la capa íntima de las arterias, disfunción o daño endotelial, lo que conlleva a vasculopatía. En las vasculitis el depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos de los pacientes se manifiesta como lesiones purpúricas en los pulpejos de los dedos, pápulas eritematosas, ulceraciones periungueales y digitales. Las lesiones petequiales o equimóticas y los nódulos subcutáneos también pueden ser causados por calcifilaxis sistémica (**Figuras 6 y 7**).[11-15]

Figura 6. Lesiones necróticas por calcifilaxis sistémica en los pulpejos de las manos y los pies.

Figura 7. Radiografía que muestra calcificaciones características de calcifilaxis sistémica.

Además de las enfermedades de la colágena, pueden existir otras causas de oclusiones arteriales, como arterioesclerosis, aneurismas, ateroembolia y tromboembolismo.

Sepsis

Las manifestaciones cutáneas causadas por sepsis se deben a la invasión directa y oclusiva de la pared vascular por microorganismos, coagulación intravascular diseminada, reacción de hipersensibilidad por inmunocomplejos en el interior de los vasos sanguíneos, émbolos sépticos y efectos vasculares de las toxinas. Estos mecanismos son los causantes de las lesiones petequiales y acrales en los pulpejos, que pueden manifestarse como nódulos de Osler y ser dolorosos, además de éstos, están las hemorragias en astilla y las lesiones de Janeway (**Figura 8**).[16,17]

Dislipoproteinemia

La dislipoproteinemia es una enfermedad causada por la acumulación de lipoproteínas en la piel y en el tejido celular subcutáneo que puede manifestarse como enfermedad primaria o secundaria a diabetes mellitus, hipotiroidismo, obesidad, enfermedad hepática, renal, colestasis, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple o linfoma; también puede ser secundaria a fármacos, como retinoides, estrógenos e inhibidores de proteasas. Puede manifestarse por xantomas tuberosos o tuberoeruptivos, eruptivos, planos (palmar o estriado, intertriginoso, xantelasma y difuso) y tendinosos que aparecen en diferentes sitios del cuerpo, como los párpados, la región

Figura 8. Nódulos en los pulpejos por sepsis.

periorbital, la región palmar y plantar, los pulpejos de las manos y los pies, zonas extensoras de las rodillas, los codos y los glúteos, las axilas, los huecos poplíteos, los tendones, los ligamentos y la aponeurosis (**Figura 9**).[18-20]

Gota

La gota es una enfermedad metabólica por sobresaturación de cristales de urato monosódicos en el líquido sinovial y otras estructuras de las articulaciones. Se puede manifestar como hiperuricemia con concentraciones séricas de ácido úrico mayores a 6.8 mg/dL. Tiene cuatro manifestaciones: hiperuricemia asintomática, artritis gotosa, gota intercrítica y gota tofácea crónica. Estos depósitos de cristales en el tejido subcutáneo favorecen la formación de tofos, que son de número, forma y tamaño variables, de color blanco amarillento y consistencia firme. Pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo y en regiones raras, como la esclera, la nariz, los oídos, las válvulas cardiacas, las mamas y en estrías abdominales. Los pulpejos de los manos y los pies no son la excepción y estos depósitos pueden manifestarse como nódulos, vesículas y ampollas. Puede haber también paniculitis gotosa en la hipodermis lobar en forma de nódulos subcutáneos eritematosos. La biopsia de piel suele evidenciar los cristales que causan el proceso inflamatorio. Las manifestaciones cutáneas, en general, pueden ocurrir sin antecedente de artritis gotosa.[21-23]

Figura 9. Xantomas en los pulpejos.

Reacciones medicamentosas

Las reacciones medicamentosas, como la erupción fija por medicamentos, la eritrodermia exfoliativa (**Figura 10**), la vasculitis, el síndrome de Steven-Johnson, el síndrome de Lyell, exantemas y otras pueden afectar los pulpejos y los diferentes componentes del aparato ungueal. Entre los fármacos causantes están el trimetoprim-sulfametoxazol y los antiinflamatorios no esteroides, la ergotamina, antirretrovirales (ritonavir, indinavir), vasopresores sistémicos (dopamina, noradrenalina, epinefrina), anfotericina B, eritromicina e interferón alfa-2a, ampicilina, amiodarona, diuréticos, penicilina y anticonvulsivos (barbitúricos, carbamazepina).[2,11,24]

DISCUSIÓN

Diversas enfermedades sistémicas pueden causar manifestaciones cutáneas, por lo que es importante realizar la evaluación minuciosa de la piel, que incluya los pulpejos de las manos y los pies, en donde podrían realizarse hallazgos que nos permitan establecer el diagnóstico oportuno.

Figura 10. Eritrodermia exfoliativa por ciprofloxacina.

REFERENCIAS

1. Quixtan Sacor A. Reconstrucción de cubiertas cutáneas en pulpejos de mano. Tesis de posgrado. Maestro de ortopedia y traumatología. http://www.repositorio.usac.edu.gt/587/1/05_9499.pdf
2. Chan P. Dermatosis de los pulpejos de manos y pies. DCMQ 2014;12(2):99-106.
3. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus: A review. Am J Clin Dermatol 2017; DOI 10.1007/s40257-017-0275-z.
4. Sreedevi C, Car N, Pavlic-Renar I. Dermatologic lesions in diabetes mellitus. Diabetología Croatica 2002;31(3):147-159.
5. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. J Diabetes 2012;4(68-76). doi: 10.1111/j.1753-0407.2011.00151.x
6. Julio, R. Galleguillos O. Diabetes y enfermedad vascular periférica. Rev Med Clin Condes 2009;20(5):687-697.
7. López S, Barreda Becerril F. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad. Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(2):75-87.
8. Farías M, Kolbach M, Serrano V, Hasson A. Diabetes mellitus y piel: lesiones cutáneas y su significado clínico. Rev Chil Endocrinol Diabetes 2011;4(1):26-31.
9. Joven BE, Carreira PE. Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. Reumatol Clin. 2008;4(2):59-66.
10. Chalmeta Vendejo I, et al. El fenómeno de Raynaud. SVR 2008;4(12):235-248.
11. Makol A, Matteson EL. Rheumatoid vasculitis: an update. Curr Opin Rheumatol 2015 Jan;27(1):63-70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000126.
12. Saketkoo LA, Distler O. Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis? Curr Rheumatol Rep 2012;14:516-525. doi: 10.1007/s11926-012-0296-9.
13. Gomes C, Carvalho JF. Digital vasculitis in systemic lupus erythematosus: a minor manifestation of disease activity? Lupus 2009 Oct;18(11):990-3. doi: 10.1177/0961203309106177.
14. Bielsa Marsol I, Rodríguez Caruncho C. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. Inmunología 2010;29(3):100-110. DOI: 10.1016/S0213-9626(10)70017-2
15. Delgado Quiñónez E, Jiménez Mayagoitia T, Hernández Rivera L. Calcifilaxis: Reporte de caso y revisión de la literatura. Revista Médica MD 2015;6(4):314-317.
16. Tomasini C. Septic vasculitis and vasculopathy in some infectious emergencies: The perspective of the histopathologist. G Ital Dermatol Venereol 2015;150(1):73-85.
17. Briceño I. Sepsis: Etiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. Medicrit 2005;2(9):203-213.
18. Violini V, Meneses M, Samper A, Lima P. Xantomatosis eruptiva asociada a hiperlipoproteinemia tipo IV de Fredrickson. Arch Argent Dermatol 2014;64(6): 230-233.
19. Sacchi A, Olivares L, Leiro V. Xantomatosis y dislipoproteinemias. Dermatol Arg 2013;19(2):174-182.
20. Domínguez MA, García Salazar V, Ramos-Garibay A. Xantomatosis e hiperlipoproteinemia primaria. Comunicación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2002;11(1):30-34.
21. Gaviria JL, Ortega VG, Gaona J, Motta A. Unusual dermatological manifestations of gout: Review of literature and a case report. Plast Reconstr Surg Glob Open 2015 Aug 10;3(7):e445. doi: 10.1097/GOX.0000000000000420.
22. Pila Pérez R, Riverón Núñez A, Vásquez Drake C, Holguín Prieto V, Torres Vargas E. Gota tofácea y lesiones cutáneas: presentación de un caso. AMC 2011;15(4):42-43.
23. Franco GN, et al. Tofos gotosos. Rev Cent Dermatol Pascua 2009;18(3):92-95.
24. Cortez-Franco F. Síndrome del dedo azul. Dermatol Perú 2013;23(4):204-211.

EVALUACIÓN

1. ¿Qué enfermedades sistémicas pueden manifestarse por medio de la piel en los pulpejos?
   a) sepsis
   b) diabetes mellitus
   c) endocarditis bacteriana
   d) a y c son correctas
   e) todas las anteriores

2. ¿Cuál de los siguientes incisos es verdadero con respecto a la diabetes mellitus?
   a) las lesiones cutáneas pueden encontrarse incluso en la mitad de los pacientes diabéticos y frecuentemente sobrevienen después del diagnóstico de diabetes mellitus
   b) debido a la microangiopatía pueden sobrevenir procesos de oclusión vas-

cular y causar disminución de la perfusión sanguínea de las extremidades
c) las enzimas relacionadas con la hipoestesia de los pacientes diabéticos son la aldolasa y catalasa
d) la aterosclerosis es la única patogénesis implicada en las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus

3. La patogénesis de las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus incluye:
   a) microangiopatía
   b) intolerancia a la glucosa
   c) degeneración neuronal
   d) a y c son correctas
   e) todas son correctas

4. ¿Cuál de los incisos es verdadero con respecto al fenómeno de Raynaud?
   a) tiene tres fases: palidez, edema y cianosis
   b) es una vasoconstricción de grandes arterias
   c) es secundario a enfermedades de la colágena y enfermedades oclusivas
   d) la palidez es secundaria al aumento del flujo capilar

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos no produce reacciones cutáneas?
   a) antiinflamatorios no esteroides
   b) anfotericina B
   c) penicilina
   d) enalapril
   e) todas las anteriores

6. ¿En dónde se depositan los cristales de urato en la gota?
   a) páncreas
   b) hígado
   c) líquido sinovial
   d) válvulas cardiacas
   e) ninguna de las anteriores

7. Las manifestaciones cutáneas de la gota en general pueden sobrevenir sin antecedente de artritis gotosa:
   a) falso
   b) verdadero

8. ¿Qué lesiones de pulpejos pueden encontrarse en la sepsis?
   a) pápulas y pústulas
   b) petequias y nódulos de Osler
   c) nódulos de Heberden
   d) nódulos de Bohn
   e) todas las anteriores

9. ¿Cuáles son los mecanismos de daño endotelial en el lupus eritematoso sistémico?
   a) aterosclerosis y fibroproliferación de la capa íntima
   b) daño mediado por células B y T
   c) aterosclerosis, trombosis e inflamación
   d) trombosis e infección
   e) b y c son correctas

10. ¿Qué fármacos dermatológicos se relacionan con la dislipoproteinemia?
    a) corticosteroides
    b) inhibidores de la calcineurina
    c) retinoides
    d) hidroquinona
    e) todas las anteriores

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.
El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2019 a la siguiente dirección electrónica: **articulos@nietoeditores.com.mx**
Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2020

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2019 noviembre-diciembre;63(6):584-591.

Dermatología
Revista mexicana

Manifestaciones en la mucosa bucal de sífilis y deficiencia nutricia sincrónica

Manifestations in oral mucosa of syphilis and concomitant nutrient deficiency.

Lilly Esquivel-Pedraza,[1,3] Laura Fernández-Cuevas,[2] Marcela Saeb-Lima,[4] Miguel Morales-Pacheco,[3] María del Pilar Milke-García,[5] Silvia Méndez-Flores[3]

Resumen

La sífilis es una enfermedad causada por la espiroqueta de *Treponema pallidum* que muestra un amplio espectro clínico. Sus manifestaciones clínicas principalmente se observan en la piel y las mucosas; sin embargo, su mimetismo con otras enfermedades complica a menudo su diagnóstico y retrasa su tratamiento. Este artículo ilustra las lesiones observadas en un paciente con sífilis y deficiencia nutricia concurrente, con la finalidad de difundir su aspecto clínico que permita su fácil sospecha diagnóstica, así como mostrar las dificultades para corroborar los diagnósticos.

PALABRAS CLAVE: Sífilis; deficiencia nutricia; enfermedades bucales.

Abstract

Syphilis is a sexually transmitted disease caused by the spirochete Treponema pallidum*, which may course in a protean clinical manifestation; being skin and mucous membranes frequently affected by the disease. Syphilis may mimic other conditions causing delay in diagnosis and treatment. The clinical characteristics of oral syphilis associated to nutritional deficiencies are unfrequently reported; thus, the purpose of this manuscript is to describe the oral findings observed in a patient with synchronous syphilis and nutritional deficiencies, in order to maintain a high index of suspicion and continued familiarity with oral manifestations, as well as to consider the prozone phenomenon in suspected cases of syphilis.*

KEYWORDS: *Syphilis; Nutritional deficiencies; Mouth diseases.*

[1] Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.
[2] Clínica de Patología Bucal, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México, México.
[3] Departamento de Dermatología.
[4] Departamento de Anatomía Patológica.
[5] División de Nutrición.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

Recibido: diciembre 2018

Aceptado: febrero 2019

Correspondencia
Lilly Esquivel Pedraza
lillyep@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L, Saeb-Lima M, Morales-Pacheco M y col. Manifestaciones en la mucosa bucal de sífilis y deficiencia nutricia sincrónica. Dermatol Rev Mex. 2019 noviembre-diciembre;63(6):584-591.

ANTECEDENTES

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* de las subespecies *pallidum*. Esta afección continúa siendo un importante problema de salud de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud; América Latina y el Caribe tienen la mayor incidencia de sífilis en el mundo, concentran 3 de los 12 millones de nuevas infecciones.[1] La prevalencia global exacta de sífilis en México se desconoce, pero, de acuerdo con los registros de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, hasta la semana 21 de 2018 se describieron 2049 casos en nuestro país, 1228 (59.9%) correspondieron al sexo masculino y 821 (40.1%) al femenino; con incremento importante con respecto al número de casos descritos el año previo, en el que se contabilizaron 1691 casos durante todo el año 2017.[2]

La sífilis se considera "la gran imitadora" debido a su extrema heterogeneidad en la manifestación clínica y a su mimetismo con otras alteraciones; afecta principalmente la piel y las mucosas. La mucosa bucal se afecta frecuentemente en 30% de los pacientes con secundarismo sifilítico,[3] incluso puede verse involucrada en ausencia de hallazgos cutáneos; estos pacientes plantearán un desafío diagnóstico, por lo que es esencial que los médicos estén familiarizados con todo el espectro de sus manifestaciones.[4] Las lesiones de la mucosa bucal pueden ocurrir en cualquiera de las tres etapas principales de la sífilis.[5,6] La boca es el sitio extragenital más común de la sífilis primaria. El chancro se hará presente en el sitio de inoculación, que puede ser en los labios, la lengua, la mucosa bucal, las amígdalas o la orofaringe. Las lesiones de sífilis primaria comúnmente aparecen como ulceraciones usualmente asintomáticas;[7] si bien algunas lesiones pueden ser dolorosas.[6] Estas lesiones son sumamente infecciosas; sin embargo, pueden pasar inadvertidas para el paciente y para el médico, pudiendo involucionar aún sin tratamiento.[8,9]

Las lesiones orales en la sífilis secundaria pueden ser múltiples, extremadamente variables e inespecíficas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativo o positivo.[2,10] El espectro clínico de las manifestaciones por sífilis puede confundirse con muchos otros trastornos más prevalentes,[10] pero, a pesar de su heterogeneidad clínica, las lesiones bucales generalmente pueden atribuirse correctamente a la sífilis secundaria cuando se manifiestan de manera concomitante con las lesiones de piel.[2,11,12] Pueden acompañarse de erupción cutánea[12] y linfadenopatía cervical,[5,13,14] que ocasionalmente puede dominar el cuadro clínico.[15,16] Las lesiones bucales se han descrito a menudo como úlceras solitarias o múltiples,[10] erosiones,[17,18] ampollas-erosivas que semejan pénfigo vulgar,[19] manchas, pápulas o nódulos,[10] condiloma lata,[20] semejando una leucoplasia,[21,22] o como leucoplasia vellosa[10] o nódulos asintomáticos sobre la superficie de la lengua (o ambos).[23-25]

La sífilis terciaria en la mucosa bucal puede manifestarse como goma o glositis luética atrófica.[25] El goma es una lesión granulomatosa destructiva, generalmente asintomática, que afecta cualquier parte de la boca, que puede extenderse a los tejidos adyacentes. La glositis en lúes atrófica, en su cara dorsal, asume un aspecto suave y brillante debido a la atrofia de papilas filiformes y fungiformes, a menudo con placas blancas que pueden semejar a la leucoplasia o como un parche blanco homogéneo (sifilítico).[26-28]

Asimismo, las deficiencias nutricias comprenden numerosos hallazgos mucocutáneos; algunos de ellos similares a los observados en la sífilis. Los cambios en la mucosa bucal y peribucal incluyen queilitis, glositis, afección de encías,

descamación y eritema peribucal. En el área genital puede haber eritema, maceración y formación de escama o costras en varias deficiencias, principalmente de vitamina B, cinc o biotina. La xerosis, hiperqueratosis folicular, púrpura y pigmentos son cambios en la piel que se producen con frecuencia en una serie de deficiencias, como en el escorbuto (vitamina C), en la desnutrición proteico-energética y en la pelagra (niacina). En algunas de ellas, como en la pelagra, las características clínicas pueden ser diagnósticas, pero generalmente es difícil relacionar los hallazgos mucocutáneos con las deficiencias nutricionales, debido a que la posibilidad de superposición de deficiencias es alta, pues a menudo los pacientes cursan con deficiencias de varias vitaminas y minerales.[29-31]

El objetivo de este manuscrito es mostrar en detalle las manifestaciones observadas en un caso atípico con secundarismo sifilítico y concomitante deficiencia nutricia, con la finalidad de que el médico se familiarice con el aspecto clínico de ambas afecciones escuetamente descritas de manera concomitante en la bibliografía y lo orienten a sospechar el diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 50 años de edad que acudió en febrero de 2018 a la consulta de patología bucal por padecer estomatosis en el vientre lingual, consistente en una placa blanquecina de tres a cuatro meses de evolución, levemente sintomática. Después tuvo una úlcera en el pene, tratada por un urólogo con antibiótico no especificado y administración de ketorolaco 10 mg PRN (Rapix®) sin mejoría, por lo que acudió con un dermatólogo, quien trató la lesión genital con esteroide tópico no especificado y remisión de la misma. Posteriormente inició con un cuadro de rinitis y úlceras dolorosas en la orofaringe, por lo que consultó un otorrinolaringólogo, quien prescribió dipropionato de betametasona 5 mg/ fosfato sódico de betametasona 2.0 mg (Diprospan®), gemifloxacino (Factive®-5) e ibuprofeno PRN, lo que causó síntomas de enfermedad ácido péptica con la subsecuente administración de omeprazol. Posteriormente tuvo dermatosis diseminada al tórax y al abdomen en la cara anterior y posterior, así como los glúteos, caracterizada por exantema maculopapular, asintomática, recibió antihistamínicos no especificados. El tratamiento de las lesiones bucales incluyó diversos agentes: colutorios con subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol®), bencidamida (Vantal® bucofaríngeo) con lidocaína a 2% (Xylocaína®), bicarbonato de sodio y solución salina, entre otros no especificados, con persistencia de las lesiones, pero con disminución de las molestias en 70%. Con sospecha clínica de infección por sífilis el paciente fue remitido con un infectólogo, quien solicitó estudio de VIH y VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), ambos con resultado negativo. Ante la posibilidad de sífilis *vs* enfermedad de Behçet, fue referido a la interconsulta de Patología bucal.

Entre los hallazgos de importancia destacó: antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatías por línea materna, y enfisema por la paterna. El paciente tenía hábito tabáquico (índice tabáquico de 9) y alcohólico (consumo diario de tequila y *whisky*), ambos durante aproximadamente 35 años; dieta balanceada, con pérdida de peso reciente de aproximadamente 2 a 3 kg (peso previo de 69 kg, con variaciones entre 66 y 68 kg, talla 1.71 m) por disfagia; con práctica diaria de ejercicio cardiorrespiratorio y rinitis estacional.

A la exploración intrabucal se observó una úlcera en la punta del vientre lingual, de aproximadamente 2 x 1.5 x 0.3 cm, bien delimitada (**Figura 1A**), con fisuramiento lineal marcado del dorso lingual, así como palidez y atrofia de las mucosas y placas circinadas blanquecinas en la orofaringe y el paladar blando (**Figura 1B y C**),

eritema lingual y palatino, así como manchas de pigmento exógeno por tabaco sobre las piezas dentales, sin adenopatías palpables. En el tronco se observó exantema máculo-papular eritematoso con escama fina, residual, sin lesiones en las palmas de las manos ni en los pies. Con impresión diagnóstica de candidosis eritematosa, deficiencia nutricia y probable sífilis, se inició tratamiento con clotrimazol tópico 500 mg (Canesten MR V óvulos) 3/día durante una semana, con medidas generales (dieta líquida-semisólida, disminución de irritantes) y se solicitaron estudios de laboratorio incluyendo micronutrimentos, nuevo VDRL y la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS). Los resultados serológicos revelaron concentraciones de β-carotenos bajos: 12 µg/dL (50-300); hierro 60 µg/dL (45-180) y vitamina B_{12} 353 pg/mL (180-914). Se agregaron al tratamiento complemento de β-carotenos 22.4 g/200 mL con agua (Glutamine®-plus) cada 48 h durante un mes, vitamina B_{12} IM (Bedoyecta) DU y sulfato ferroso 200 mg/día durante 4 meses, suspendido al segundo día de administración por gastritis y estudio endoscópico posterior con reporte de cicatriz por úlcera previa. En abril del mismo año acudió con mejoría de las papilas filiformes linguales pero leve incremento del tamaño de la placa ventral lingual y persistencia de la dermatosis que afectaba el cuerpo del pene y la zona del prepucio en la cara posterior, caracterizadas por placas eritematosas de aspecto infiltrado de 5 mm de diámetro de bordes elevados bien delimitados, asintomáticas, de aproximadamente seis a siete semanas de evolución, había recibido múltiples tratamientos tópicos entre los que destacaban esteroides y antibióticos (**Figura 1D**). Ante la renuencia del paciente para realizarse VDRL y FTA, se realizó toma de biopsia de la lesión bucal y genital y se solicitó nuevamente VDRL con dilución y FTA-ABS, que fueron positivos (VDRL dilución 1:16). El estudio histológico confirmó también el diagnóstico (**Figura 2A-D**) de infección por sífilis, se inició tratamiento con penicilina G benzatínica 2,400,000 U/semana vía IM durante tres semanas, con remisión del cuadro.

DISCUSIÓN

Este caso describe las características bucales de un paciente que cursó concomitantemente con manifestaciones clínicas por deficiencia nutricia

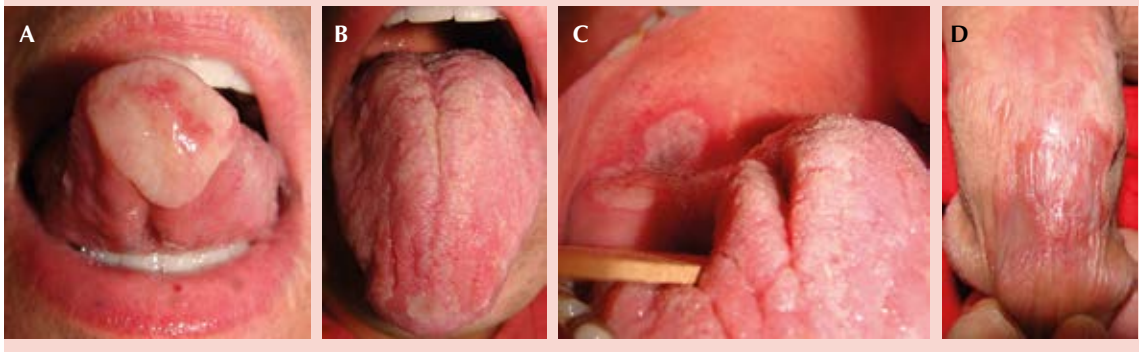

Figura 1. Imágenes clínicas observadas en el paciente. **A.** Úlcera en el vientre lingual. **B.** Palidez y fisuramiento, con atrofia en los bordes laterales, así como placas blanco-amarillentas de bordes circinados en el dorso lingual. **C.** Placas blanquecinas con halo eritematoso en el paladar blando y la lengua. **D.** Placa policíclica eritemato-edematosa, mal delimitada, con escama adherente en la superficie, localizada en el cuerpo del pene.

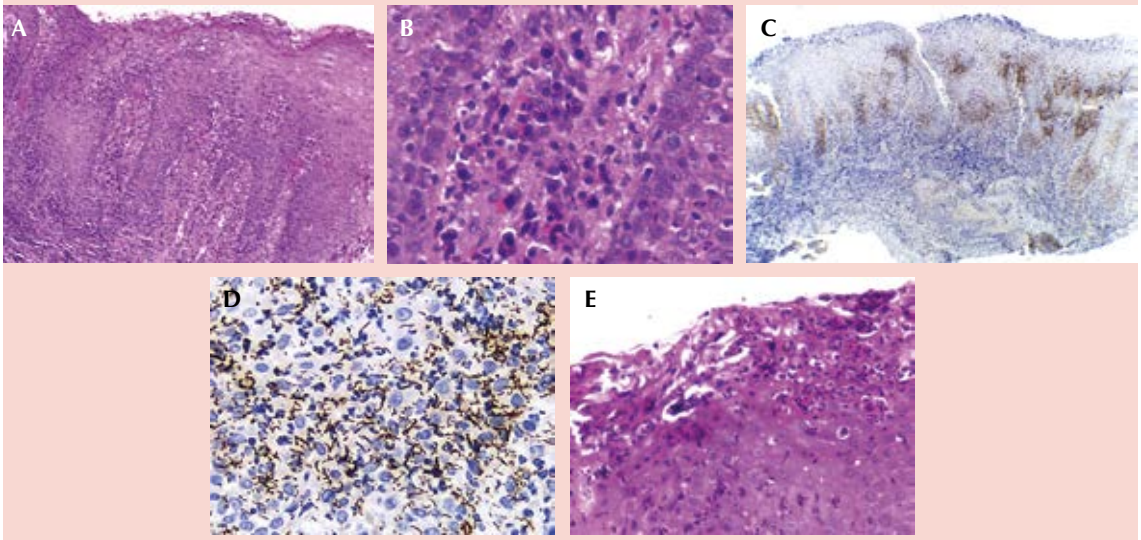

Figura 2. Hallazgos histológicos del caso. **A**. Epitelio plano poliestratificado con hiperparaqueratosis y acantosis (H&E, 40x). **B**. Proceso inflamatorio con predominio de células plasmáticas (H&E, 100x). **C**. Vista panorámica que muestra infiltrado inflamatorio en el corion superficial y medio, con zona de ulceración y distribución de las espiroquetas en el epitelio (IHQ, 10x). **D**. Vista a gran aumento de *Treponema pallidum* (IHQ 100x). **E**. Microabscesos y restos celulares de polimorfonucleares (H&E, 100x).

y por sífilis, en ausencia de la típica afección de las palmas y las plantas, aunado a un resultado inicial negativo de VDRL y a la renuencia del paciente para realizarse nueva serología para la detección de sífilis, que favoreció diagnósticos y tratamientos erróneos previos, lo que es una historia común de esta última enfermedad.

La sincronía de sífilis y deficiencia nutricia es un hallazgo poco descrito en la bibliografía. En algunos países se ha observado alta prevalencia de anemia ferropénica vinculada con baja frecuencia de sífilis en mujeres embarazadas;[32,33] asimismo, esta asociación se ha estudiado vagamente en relación con la infección por VIH.[34] Los estudios se han enfocado principalmente en las mujeres considerando que, en todo el mundo, se estima prevalencia de anemia durante el embarazo de 42%[35] y aproximadamente 1.5 millones de mujeres embarazadas son infectadas con sífilis anualmente.[36] Sin embargo, las investigaciones en varones que evalúan estas variables conjuntamente son casi inexistentes; reportes aislados han descrito que las características clínicas de la sífilis pueden semejar deficiencia nutricia.[2] En pacientes pediátricos se ha observado que la anemia puede aparecer fetal[37] o tardíamente[38] como manifestación de sífilis congénita. De igual manera, la anemia y la deficiencia de otros nutrimentos, como carotenos, se observaron anecdóticamente en un adulto con sífilis e infección por VIH.[39] Asimismo, se ha descrito que la concomitancia de malnutrición y sífilis puede favorecer la aparición de otras infecciones, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*[40] o, bien, la pérdida de peso en el sujeto anciano.[1] En nuestro caso, la ingesta importante de alcohol y tabaco y la práctica de ejercicio intenso, aunados a la infección sifilítica, probablemente contribuyeron

a la pérdida de peso y de micronutrientes, que llevaron a manifestarse en el paciente con palidez, atrofia importante de mucosas, candidosis eritematosa y disfagia, con disminución de los síntomas después del manejo polivitamínico, pero persistencia del cuadro sifilítico.

El diagnóstico de la sífilis puede establecerse mediante la combinación de métodos de laboratorio simples y de bajo costo y se ha tratado de manera eficiente desde el descubrimiento de la penicilina a principios del siglo XX.[3] Sin embargo, su retraso diagnóstico es frecuente y el tratamiento empírico recomendado es complejo.[41] En la actualidad, varias pruebas rápidas, simples y económicas están disponibles en todo el mundo para la detección de la sífilis y representan la oportunidad para establecer su diagnóstico, sobre todo en poblaciones remotas con menores probabilidades de seguimiento de estos pacientes. Se ha descrito que en pruebas rápidas no treponémicas, como la reagina plasmática rápida (RPR) o en VDRL, la especificidad de cada prueba es > 95% en ambas, con sensibilidad que varía de 64 a 100%.[42] Sin embargo, se ha descrito que el fenómeno de prozona en el contexto de la sífilis puede ser prevalente, principalmente en la actual epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),[43] debido a que en el paciente con sífilis y VIH el comportamiento anómalo de las células B puede conducir a hiperreactividad a la estimulación antigénica, lo que lleva a la producción excesiva de anticuerpos.[44]

El fenómeno de prozona es un evento inmunológico que depende de la interacción antígeno-anticuerpo, como en la RPR o en el VDRL.[45,46] Una reacción de aglutinación o precipitación será positiva según varios factores que determinan el tamaño y la solubilidad del inmunocomplejo formado *in vitro*. La proporción óptima entre anticuerpo antígeno produce un precipitado insoluble visible, dando positividad en la prueba.[47] La zona de equivalencia define esta relación óptima. En la zona del exceso de anticuerpos (prozona) o exceso de antígeno (zona posterior), se producirán resultados falsos negativos.[47] Muchos laboratorios no evalúan rutinariamente el fenómeno de prozona. Esto se realiza diluyendo el suero del paciente para llevar la concentración de anticuerpos a la zona de equivalencia. Por tanto, es importante notificar al laboratorio a este respecto, cuando los hallazgos clínicos sugieren fuertemente este diagnóstico y cuando los resultados de la prueba serológica no treponémica son negativos.[45,48] En nuestro paciente seronegativo al VIH, se requirió realizar en segunda instancia los estudios de VDRL con dilución, por la fuerte sospecha clínica diagnóstica de sífilis, a pesar de un primer resultado negativo serológico, con renuencia del paciente para repetir el estudio, pero considerando el potencial fenómeno de prozona; también se confirmó este microorganismo a través del estudio microscópico.

CONCLUSIÓN

En resumen, mostramos un caso atípico de secundarismo sifilítico, con deficiencia nutricia sincrónica, con prueba de VDRL inicial falsa negativa, lo que favoreció la persistencia de la morbilidad, retraso en la confirmación diagnóstica y del tratamiento. Este caso hace hincapié en las manifestaciones infrecuentes de la sífilis cuando éstas afectan la mucosa bucal y de las deficiencias de micronutrientes, así como en la necesidad de considerar el fenómeno de prozona en los casos sospechosos de sífilis.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a la Dra. Maribet González González su asistencia técnica en la toma microiconográfica. Caso presentado en el Congreso Internacional de Patología y Medicina Bucal, 2018. Memorias CLCC23.

REFERENCIAS

1. Gallo-Vaulet L, Morando N, Casco R, Melgar A, Nacher S, Rodríguez Fermepin M. Evaluation of the utility of a rapid test for syphilis at a sexually transmitted disease clinic in Buenos Aires, Argentina. Sci Rep 2018;8:7542.
2. Secretaría de Salud. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información-Semana Epidemiológica 21. Ciudad de México: Dirección General de Epidemiología, 2018.
3. Minicucci EM, Vieira RA, Oliveira DT, Marques SA. Oral manifestations of secondary syphilis in the elderly-a timely reminder for dentists. Aust Dent J 2013;58:368-370. doi: 10.1111/adj.12085.
4. Eyer-Silva WA, Freire MAL, Horta-Araujo CA, Almeida Rosa da Silva G, Francisco da Cunha Pinto J, Raphael de Almeida Ferry F. Secondary syphilis presenting as glossodynia, *plaques en prairie fauchée*, and a split papule at the oral commissure: case report and review. Case Rep Med 2017;2017:1980798. doi: 10.1155/2017/1980798.
5. Hertel M, Matter D, Schmidt-Westhausen AM, Bornstein MM. Oral syphilis: a series of 5 cases. J Oral Maxillofac Surg 2014;72:338-345. doi: 10.1016/j.joms.2013.07.015.
6. Leuci S, Martina S, Adamo D, Ruoppo E, Santarelli A, Sorrentino R, et al. Oral syphilis: a retrospective analysis of 12 cases and a review of the literature. Oral Dis 2013;19:738-746. doi: 10.1111/odi.12058.
7. Scott CM, Flint SR. Oral syphilis--re-emergence of an old disease with oral manifestations. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:58-63. DOI: 10.1016/j.ijom.2004.01.029.
8. Rajlawat BP, Evans-Jones J, Triantafyllou A, Varga E, Field EA. A solitary oral ulcer. Clin Exp Dermatol 2011;36:217-219. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03879.x.
9. Watts PJ, Greenberg HL, Khachemoune A. Unusual primary syphilis: presentation of a likely case with a review of the stages of acquired syphilis, its differential diagnoses, management, and current recommendations. Int J Dermatol 2016;55:714-728. doi: 10.1111/ijd.13206.
10. Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Crabtree-Ramírez B, Esquivel-Pedraza L, Saeb-Lima M, Sierra-Madero J. Clinical spectrum of oral secondary syphilis in HIV-infected patients. J Sex Transm Dis 2013;2013:892427. doi: 10.1155/2013/892427
11. Kelner N, Rabelo GD, da Cruz Perez DE, Assunção JN Jr, Witzel AL, Migliari DA, et al. Analysis of nonspecific oral mucosal and dermal lesions suggestive of syphilis: a report of 6 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2014;117:1-7. doi: 10.1016/j.oooo.2012.04.028.
12. Ban M, Ohtani M, Seishima M. A case of secondary syphilis with mucous patches on the hard palate. J Dermatol 1995;22:52-54. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1995.tb03341.x
13. Hamlyn E, Marriott D, Gallagher RM. Secondary syphilis presenting as tonsillitis in three patients. J Laryngol Otol 2006;120:602-604. DOI: 10.1017/S002221510600096X
14. Paz A, Potasman I. Oral lesions as the sole presenting symptom of secondary syphilis. Travel Med Infect Dis 2004;2:37-39. DOI: 10.1016/j.tmaid.2004.02.010
15. Van Crevel R, Grefte JM, van Doorninck D, Sturm P. Syphilis presenting as isolated cervical lymphadenopathy: two related cases. J Infect 2009;58:76-78. doi: 10.1016/j.jinf.2008.06.006.
16. Ikenberg K, Springer E, Bräuninger W, Kerl K, Mihic D, Schmid S, et al. Oropharyngeal lesions and cervical lymphadenopathy: syphilis is a differential diagnosis that is still relevant. J Clin Pathol 2010;63:731-736. doi: 10.1136/jcp.2010.077586.
17. Carlesimo M, Palese E, Mari E, Feliziani G, La Pietra M, De Marco G, et al. Isolated oral erosions: an unusual manifestation of secondary syphilis. Dermatol Online J 2008;14:23.
18. Seibt CE, Munerato MC. Secondary syphilis in the oral cavity and the role of the dental surgeon in STD prevention, diagnosis and treatment: a case series study. Braz J Infect Dis 2016;20:393-398. doi: 10.1016/j.bjid.2016.03.008.
19. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, Mignogna C, Delfino M. Secondary syphilis mimicking pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:479-480. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02926.x.
20. D Swaan B, Tjiam KH, Vuzevski VD, Van Joost T, Stolz E. Solitary oral condylomata lata in a patient with secondary syphilis. Sex Transm Dis 1985;12:238-240. DOI: 10.1097/00007435-198510000-00014.
21. Compilato D, Amato S, Campisi G. Resurgence of syphilis: a diagnosis based on unusual oral mucosa lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;108:45-49. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.05.013.
22. de Paulo LF, Servato JP, Oliveira MT, Durighetto AF Jr, Zanetta-Barbosa D. Oral manifestations of secondary syphilis. Int J Infect Dis 2015;35:40-42. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.04.007.
23. Dalmau J, Alegre M, Sambeat MA, Roé E, Peramiquel L, Alomar A. Syphilitic nodules on the tongue. J Am Acad Dermatol 2006;54:59-60. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.043.
24. Ficarra G, Carlos R. Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications. Head Neck Pathol 2009;3:195-206. doi: 10.1007/s12105-009-0127-0
25. Leão JC, Gueiros LA, Porter SR. Oral manifestations of syphilis. Clinics (Sao Paulo) 2006;61:161-166. DOI: 10.1590/s1807-59322006000200012.
26. Meyer I, Shklar G. The oral manifestations of acquired syphilis. A study of eighty-one cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1967;23:45-57. DOI: 10.1016/0030-4220(67)90484-7.
27. Cawson RA. Primary fibrosarcoma of the tongue associated with syphilitic leucoplakia. Br J Surg 1960;47:543-546. DOI: 10.1002/bjs.18004720517.
28. Captline AM, White NS, Merkow LP, Snyder SP. Atrophic luetic glossitis. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral

Pathol 1970;30:192-195. https://doi.org/10.1016/0030-4220(70)90360-9.

29. Esquivel-Pedraza L, Méndez-Flores S, Cicero-Casarrubias A, Saeb-Lima M, Domínguez-Cherit J, Fernández-Cuevas L. Nutritional deficiency-related oral and cutaneous lesions in an obese patient. Am J Dermatopathol 2018;40:52-56. doi: 10.1097/DAD.0000000000000958.
30. Barthelemy H, Chouvet B, Cambazard F. Skin and mucosal manifestations in vitamin deficiency. J Am Acad Dermatol 1986;15:1263-1274. DOI: 10.1016/s0190-9622(86)70301-0.
31. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. Am J Med 2005;118:1154-1159. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.026.
32. Deme C, Edao B, Jaya G, Tisiano G, Fano H, Alegria I, et al. Prevalence of hypertension, anemia, asymptomatic urinary tract infection, syphilis, HIV and hepatitis B virus infection among pregnant women attending an antenatal clinic at a rural hospital in Southern Ethiopia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2016;47:1032-1039.
33. Tuinakelo LR, Tayler-Smith K, Khogali M, Marks GB. Prevalence of anaemia, syphilis and hepatitis B in pregnant women in Nausori, Fiji. Public Health Action 2013;3:72-75. doi: 10.5588/pha.12.0069.
34. De Schacht C, Lucas C, Sitoe N, Machekano R, Chongo P, Temmerman M, et al. Implementation of point-of-care diagnostics leads to variable uptake of syphilis, anemia and CD4+ T-cell count testing in rural maternal and child health clinics. PLoS One 2015;10:e0135744. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135744.
35. World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005. Geneva: WHO Global Database on Anemia; 2008.
36. Newman L1, Kamb M, Hawkes S, Gomez G, Say L, Seuc A, Broutet N. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. PLoS Med 2013;10:e1001396. doi: 10.1371/journal.pmed.1001396.
37. Macé G, Castaigne V, Trabbia A, Guigue V, Cynober E, Cortey A, et al. Fetal anemia as a signal of congenital syphilis. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:1375-1377. doi: 10.3109/14767058.2013.853288.
38. Quaresma L, Gonçalves J, Estanqueiro P, Salgado M. Recurrent fever, anemia, arthralgia, and genu varum as late manifestations of congenital syphilis. J Clin Rheumatol 2015;21:440-443. doi: 10.1097/RHU.0000000000000305.
39. Frei L, Steigbigel R. Severe malnutrition in a young man with AIDS. Nutr Rev 1988;46:126-32. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1988.tb05399.x
40. Grétillat F, Mselati JC, Lavaud J, Prat JJ, Debray P, Lenoir G, et al. Congenital syphilis, malnutrition and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Arch Fr Pediatr 1979;36:813-817.
41. Morgado D, Alsina M, Bosch J, Álvarez M, Blanco JL, Fuertes I. Sexually transmitted diseases of the anus and rectum: Causal agents, coinfections, HIV infection and high-risk sexual behaviour. Med Clin (Barc) 2018:pii:S0025-7753 (18) 30153-2. doi: 10.1016/j.medcli.2018.02.014.
42. Mabey D, Peeling RW, Ballard R, Benzaken AS, Galbán E, Changalucha J, et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. Sex Transm Infect 2006;82:v13-16. DOI: 10.1136/sti.2006.022467.
43. Musher 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;113:872-881. DOI: 10.7326/0003-4819-113-11-872.
44. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1983;309:453-458. DOI: 10.1056/NEJM198308253090803.
45. Sidana R, Mangala HC, Murugesh SB, Ravindra K. Prozone phenomenon in secondary syphilis. Indian J Sex Transm Dis AIDS 2011;32:47-49. doi: 10.4103/2589-0557.81256.
46. Stites DP. Clinical laboratory methods for detection of antigens and antibodies. In: Fundenberg HH, Stites DP, Caldwell JL, Wells JV, eds. Basic and clinical immunology. 3rd ed. Los Altos, Calif: Lange Medical Publications; 1987:343-381.
47. Stites DP. Clinical immunology. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV, eds. Basic and clinical immunology. 6th ed. Los Altos, Calif: Appleton and Lange Medical Publications; 1987:242.
48. Lombardo J, Alhashim M. Secondary syphilis: an atypical presentation complicated by a false negative rapid plasma reagin test. Cutis 2018;101:E11-E13.