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

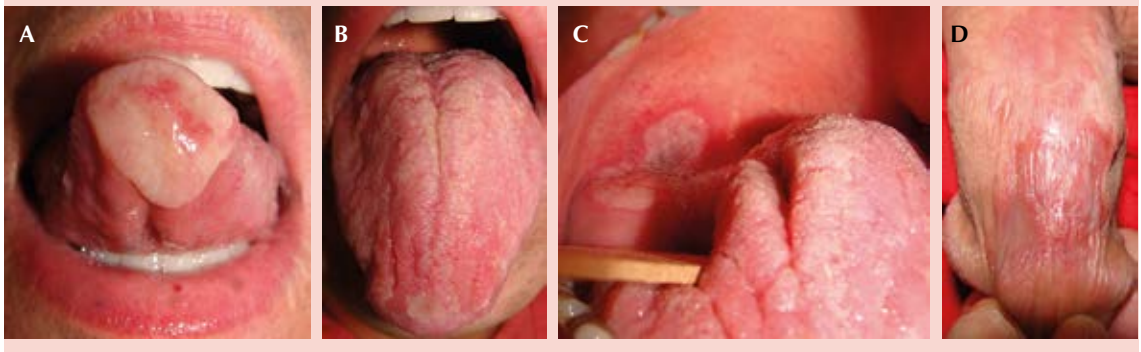

Figura 1. Imágenes clínicas observadas en el paciente. **A.** Úlcera en el vientre lingual. **B.** Palidez y fisuramiento, con atrofia en los bordes laterales, así como placas blanco-amarillentas de bordes circinados en el dorso lingual. **C.** Placas blanquecinas con halo eritematoso en el paladar blando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

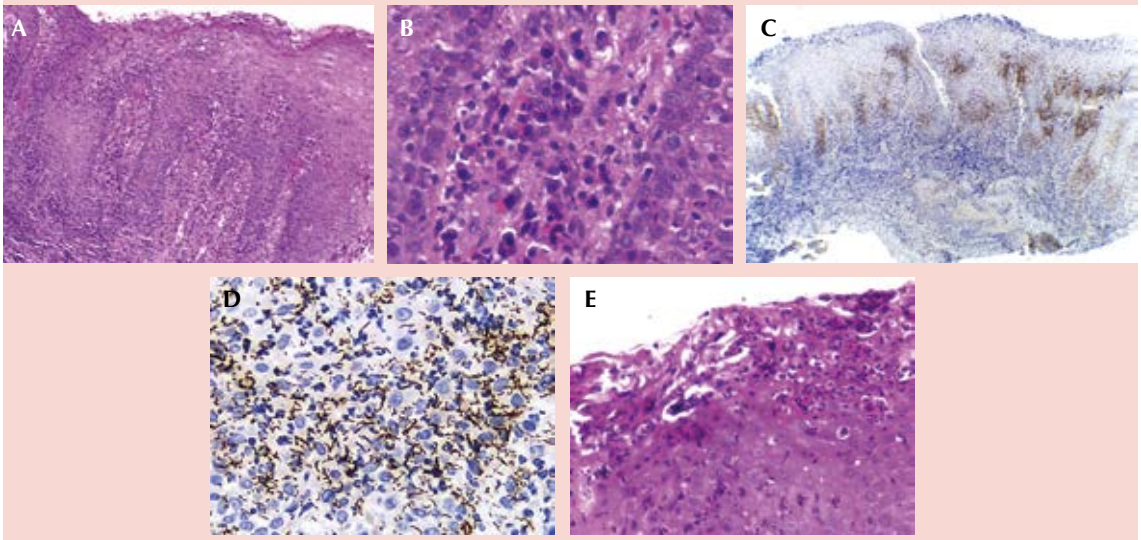

Figura 2. Hallazgos histológicos del caso. **A**. Epitelio plano poliestratificado con hiperparaqueratosis y acantosis (H&E, 40x). **B**. Proceso inflamatorio con predominio de células plasmáticas (H&E, 100x). **C**. Vista panorámica que muestra infiltrado inflamatorio en el corion superficial y medio, 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.