



Адаскевич В.П.¹ ✉, Ловчиновская Ю.А.², Надирашвили Н.Д.², Лесничая О.В.¹

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии, Витебск, Беларусь

Злокачественный сифилис

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Адашкевич В.П. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; Ловчиновская Ю.А. – сбор, анализ и интерпретация клинических данных, подготовка статьи; Надирашвили Н.Д. – сбор, анализ и интерпретация лабораторных данных; Лесничая О.В. – сбор данных, анализ и интерпретация патоморфологических данных. Все авторы прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 30.05.2024

Принята: 10.06.2024

Контакты: vitebsk-derma@mail.ru

Резюме

Злокачественный сифилис (ЗС) – редкое дерматологическое проявление вторичного сифилиса, которое часто ассоциируется с ВИЧ-инфекцией. В этом наблюдении описывается женщина с умственной отсталостью, у которой наблюдались генерализованные розеолезные, папулезные, пустулезные, узловатые высыпания на различных стадиях, а также широкие кондиломы на гениталиях и другие поражения, имитирующие себорейный дерматит и стрептостафилодермию. Лабораторные тесты показали титр сыворотки 1:128 и положительную агглютинацию с частицами *Treponema pallidum*. Серология на антитела к ВИЧ неоднократно была отрицательной. ЗС был диагностирован в соответствии с установленными диагностическими критериями. Пациентка получала цефтриаксон, так как не переносит пенициллин. Высыпания успешно регрессировали в течение нескольких недель. ЗС чаще ассоциируется с ВИЧ-инфицированными пациентами, что представляет этот случай более интересным, поскольку умственная отсталость у ВИЧ-отрицательных пациентов со злокачественным сифилисом регистрируется редко.

Ключевые слова: сифилис, бактериальное заболевание, злокачественный сифилис, инфекция, передающаяся половым путем

Adaskevich U.¹ ✉, Lauchynouskaya J.², Nadzirashvili N.², Lesnichaya O.¹

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Vitebsk, Belarus

Malignant Syphilis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Adaskevich V. – significant contribution to the conception and design of the study, critical revision of the article in terms of significant intellectual content; Lauchynouskaya J. – collection, analysis and interpretation of clinical data, preparation of the article; Nadzirashvili N. – collection, analysis and interpretation of laboratory data; Lesnichaya O. – data collection, analysis and interpretation of pathomorphological data. All authors read and approved the final version for publication.

Sources of funding: the study was conducted without sponsor support.

Submitted: 30.05.2024

Accepted: 10.06.2024

Contacts: vitebsk-derma@mail.ru

Abstract

Malignant syphilis (MS) is a rare dermatological manifestation of secondary syphilis, which is often associated with HIV infection. This observation describes a woman with mental retardation who had generalized macular, papular, pustular, nodular rashes, at various stages, as well as wide genital warts and other lesions simulating seborrheic dermatitis and streptostaphyloiderma. Laboratory tests showed a serum titer of 1:128 and positive agglutination with *Treponema pallidum* particles. Serology for HIV antibodies has repeatedly been negative. MS was diagnosed in accordance with established diagnostic criteria. The patient received ceftriaxone because she does not tolerate penicillin. The rashes successfully regressed within a few weeks. MS is more often associated with HIV-infected patients, which makes this case more interesting, since mental retardation in HIV-negative patients with malignant syphilis is rarely recorded.

Keywords: syphilis; bacterial disease; malignant syphilis; sexually transmitted infection

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественный сифилис (ЗС) – редкая форма вторичного сифилиса, которая часто наблюдается у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, но также проявляется у пациентов с недоеданием, злоупотреблением алкоголем или сопутствующими изнурительными заболеваниями [1, 2]. Заболеваемость ЗС растет с начала эпидемии ВИЧ, и ее следует рассматривать как диагноз у любого пациента с подозрительными кожными поражениями [3]. Реже злокачественный сифилис также встречается у иммунокомпетентных пациентов. Впервые описанный Базеном в 1859 г. и Дубюком в 1864 г. как папулезный вариант сифилиса [1], ЗС своими признаками отличается от классических проявлений вторичного сифилиса, поскольку он более тяжелый и имеет другую морфологию поражений. Злокачественный сифилис, называемый также рупиоидным сифилисом, характеризуется множественными плеоморфными папулами округлой или овальной формы, папулопустулами или нодулярными элементами с изъязвлением [1–3]. Кожным поражениям примерно за 4 недели предшествуют продромальная лихорадка, головная боль, артралгия, миалгия и снижение веса [1, 3].

Типичная морфология и гистопатология поражений, положительные серологические тесты на сифилис и разрешение поражений после лечения антибиотиками подтверждают клинический диагноз злокачественного сифилиса [2, 3].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 40 лет, поступила в дерматовенерологическое отделение с жалобами на поражение наружных половых органов, а также высыпания на коже лица, туловища, конечностей.

История заболевания: выявлено активно в ЦРБ одного из районов области, где находилась на лечении в терапевтическом отделении по поводу высыпаний на коже и получала по 1,0 цефтриаксона 2 раза в сутки в течение 3 дней. Не замужем. Половая жизнь с 15 лет, есть сын 10 лет. Беременность – 1, menses с 15 лет, регулярные, последние menses 08.02.24. Мать была опекуном дочери и внука. Рядом проживает родная сестра с мужем и 2 дочерьми 13 и 16 лет. Пациентка указывает на половые контакты с мужем сестры. За последние 5 лет были другие случайные половые связи.

Анамнез жизни: аллергоанамнез не отягощен. Является инвалидом 2-й группы по психическому заболеванию (умственная отсталость). Отрицает туберкулез, вирусный гепатит, травмы головного мозга. У пациентки 10 лет назад был установлен вторичный сифилис, проведено специфическое лечение, с учета снята. Вредные привычки отсутствуют. Оценка по шкале суицидов: 2 балла. Условия труда и быта неизвестны. Онкоосмотр: кожа, губы, язык и слизистая рта, молочная железа без патологии. Общее состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное. Кожные покровы, видимые слизистые обычной окраски. Лимфоузлы подчелюстные, паховые и подмышечные увеличены, плотноватые, безболезненные, не спаяны с кожей и окружающей тканью. Костно-мышечная и суставная система без отклонений от нормы. Молочные железы без патологии. Щитовидная железа не увеличена. Органы кровообращения: тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 64 в 1 мин. АД 110/70 мм Нг. Органы брюшной полости: печень не увеличена, безболезненная, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Желчный пузырь не определяется, безболезненный. Перистальтика кишечника обычная. Живот мягкий, безболезненный, доступен для глубокой пальпации во всех отделах. Перитонеальные симптомы отсутствуют, стул ежедневный. Мочеполовая система без патологии, диурез в норме. Нервно-психическое состояние: контактна, на вопросы отвечает.

Дерматологический статус: на коже туловища и конечностей имеются распространенные розеолезные, папулезные, пустулезные, нодулярные высыпания размером до 2 см в диаметре, покрытые серозно-геморрагическими корочками, с венчиком гиперемии по периферии, гнойные «штампованные» язвы с толстыми, коричнево-черными корками и окружающей эритемой кожи (рис. 1).

Наружные половые органы развиты правильно. На коже и слизистых наружных половых органов и в перианальной области, больших и малых половых губ, в кожных складках – вегетирующие кожные разрастания красного цвета, изъязвленные, с гнойным налетом (рис. 2).

Оволосение по женскому типу. Губки уретры гиперемированные, свободных выделений из уретры нет. Вход во влагалище затруднен вегетирующими папулами. Шейка матки щелевидная, в заднем своде выделения молочного цвета. Из цервикального



Рис. 1. Полиморфные сифилитические высыпания: розеола, папулы, эктима
Fig. 1. Polymorphic syphilitic eruptions: roseoles, papules, ectima



Рис. 2. Вегетирующие мокнущие папулы, широкие кондиломы гениталий
Fig. 2. Vegetative wet papules, wide genital warts



Рис. 3. Папулезные сифилиды на коже стопы
Fig. 3. Papular syphilis on the skin of the foot

канала – светлые слизистые выделения. На коже ладоней и подошв папулезные высыпания (рис. 3).

На коже лица наблюдаются розеолезные, папулезные, узловатые высыпания размером до 2 см в диаметре, покрытые серозно-геморрагическими корочками, с венчиком гиперемии по периферии, гнойные «штампованные» язвы с толстыми коричнево-черными корками (рис. 4). Верхние и нижние веки резко отечные, увеличены в размерах, темно-красного цвета, изъязвленные, с гнойным налетом.

Лабораторные исследования: мазок на гонорею 15.02.2024: лейкоциты U 8–10; эпителий U 7–8; гонококки U не обн.; лейкоциты C 40–45; эпителий C 5–6; флора C пал. кокки.

Общий анализ крови + формула 16.02.2024: эритроциты $3,7 \times 10^{12}/л$ (3–7); гемоглобин 119 г/л (115–145) г/л; лейкоциты $3 \times 10^9/л$ (4–9); СОЭ 15 мм/ч (1–15); цветовой показатель 0,96; эозинофилы 5% (0–5); нейтрофилы палочкоядерные 1% (1–6);



Рис. 4. Полиморфные сифилиды лица с изъязвлениями
Fig. 4. Polymorphic syphilis of the face with ulceration



Рис. 5. Высыпания на лице регрессировали после антибиотикотерапии
Fig. 5. Facial rashes regressed after antibiotic therapy



Рис. 6. Сифилитическая эктима (до лечения)
Fig. 6. Syphilitic ecthyma (before treatment)



Рис. 7. Регрессирующие высыпания на плече
Fig. 7. Regressive rashes on the shoulder

нейтрофилы сегментоядерные 41% (47–72); лимфоциты 45% (19–37); моноциты 8 (2–10).

Общий анализ мочи 16.02.2024: цвет желтый; удельный вес 1020; прозрачность прозр.; рН 6; белок – нет г/л; глюкоза – нет ммоль/л; лейкоциты 3–5 в п/зр; плоский эпителий 5–6 в п/зр.

Общий анализ крови + формула 27.02.2024: эритроциты $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$ (3–7); гемоглобин 125 г/л (115–145) г/л; лейкоциты $3,9 \times 10^9/\text{л}$ (4–9); СОЭ 10 мм/ч (1–15); цветовой показатель 0,96; эозинофилы 3% (0–5); нейтрофилы сегментоядерные 49% (47–72); лимфоциты 42% (19–37); моноциты 6% (2–10).

Общий анализ мочи 27.02.2024: цвет желтый; удельный вес 1020; прозрачность мутная; pH 6; белок – нет г/л; глюкоза – нет ммоль/л; лейкоциты 5–7 в п/зр; плоский эпителий 5–6 в п/зр.

Общий анализ крови + формула 07.03.2024: эритроциты $4 \times 10^{12}/\text{л}$ (3–7); гемоглобин 128 г/л (115–145); лейкоциты $4,5 \times 10^9/\text{л}$ (4–9); СОЭ 5 мм/ч (1–15); цветовой показатель 0,9; эозинофилы 3% (0–5); нейтрофилы палочкоядерные 2% (1–6); нейтрофилы сегментоядерные 58% (47–72); лимфоциты 34% (19–37); моноциты 3 (2–10).

Общий анализ мочи 07.03.2024: цвет сол./желт.; удельный вес 1020; прозрачность прозр.; pH 5; белок – нет г/л; глюкоза – нет ммоль/л; лейкоциты ед. в п/зр; плоский эпителий 3–4 в п/зр.

Серологические тесты: PRP-тест 11.03.2024: отриц.; ИФА сифилис 11.03.2024, № 418, положительный; РИФ abs 14.03.24 – положительный, РИФ 200 14.03.24 – слабо положительный, РПГА № 236 13.03.24 – положительный.

Диагностическая биопсия кожи № 6312-13 от 20.03.24: в биоптате кожи язвенный дефект: дно – некротический детрит с нейтрофилами, колониями кокковых бактерий. В краях и на дне язвы выраженный воспалительный инфильтрат с большим количеством эозинофилов и нейтрофилами (ИГХ-реакция в воспалительном инфильтрате: Ki67 – 85%, CD30 – 19%, CD3 – 80%, CD20 < 19%, CD4 – 50% (+), CD5 – 30% (+), CD8 – 60% (+), CD79 – 15% (++), CD56 – 15% (+).

Заключение: учитывая отсутствие в инфильтрате плазмócитов, патоморфологию и иммуногистохимию, наиболее вероятно, что язвенный дефект вызван условно-патогенной флорой на фоне иммунодефицита. Высокий Ki67 (85%) требует дальнейшего наблюдения для исключения лимфомы.

Консультации врачей других специальностей: психотерапевт 15.02.24. Диагноз: умственная отсталость без нарушения поведения. Терапевт 16.02.24. Диагноз: иммунодефицитное состояние. Невролог 20.02.24. Диагноз: очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Диагноз заключительный: A51.3 Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Злокачественный сифилис / (основной). Общее / F71 Умственная отсталость без нарушения поведения. Иммунодефицитное состояние / (сопутствующий) общее. Аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

Пациентка получала внутримышечно цефтриаксон по схеме согласно инструкции, так как не переносит пенициллин. Высыпания успешно регрессировали в течение нескольких недель (рис. 5–7).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Злокачественное течение сифилиса может развиваться у потребителей инъекционных наркотиков, алкоголиков, ВИЧ-инфицированных, ослабленных сопутствующими заболеваниями пациентов. Для злокачественного сифилиса характерны изъязвление папуло-пустулезных сифилидов, непрерывно-рецидивирующее течение, нарушение общего состояния, лихорадка, интоксикация, снижение массы тела. Классические диагностические критерии злокачественного сифилиса: макро- и

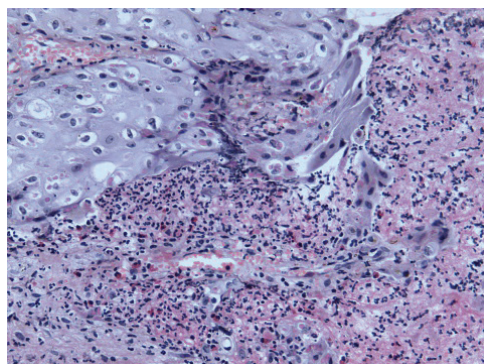


Рис. 8. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Край язвы. Слева сверху определяется дистрофичный многослойный плоский эпителий с признаками некробиоза (коагуляция цитоплазмы). Под эпителием и справа – некроз с воспалительной инфильтрацией, в которой много сегментоядерных лейкоцитов, в том числе большое количество эозинофилов
Fig. 8. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$. The edge of the ulcer. On the top left a dystrophic multilayer squamous epithelium with signs of necrobiosis (cytoplasm coagulation) is seen. Under the epithelium and on the right there is necrosis with inflammatory infiltration, in which there are many segment nuclear, including a large number of eosinophils

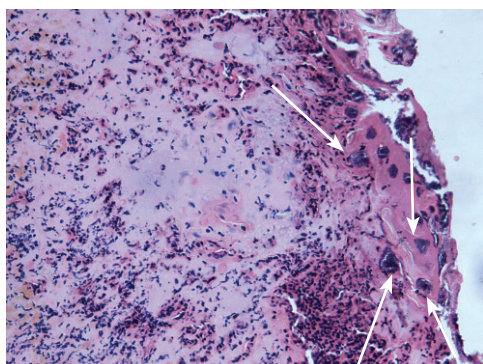


Рис. 9. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. В дне язвы в некротическом детрите большое количество колоний бактерий (указаны стрелочками)
Fig. 9. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$. At the bottom of the ulcer in necrotic detritus, there is a large number of bacterial colonies (indicated by arrows)

микроскопически совместимые поражения кожи, высокие титры VDRL, реакция Яриша – Геркстгеймера в начале лечения антибиотиками и быстрое клиническое разрешение на фоне лечения [4]. В нашем наблюдении отсутствие этой реакции не считалось исключительным для диагноза. Не похоже, чтобы это имело какую-либо связь с конкретной клинической картиной, учитывая, что о ней не сообщалось в большом количестве случаев и ее появление иногда трудно объективизировать у пациентов, у которых уже наблюдалась лихорадка и которые находятся в ослабленном состоянии вследствие болезни.

Гистология, описанная при ЗС, аналогична таковой при других формах вторичного сифилиса (рис. 8, 9). Наблюдается плотный воспалительный инфильтрат, иногда по типу лихеноидного дерматита, с преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток и редким присутствием гранулем [5]. Хотя гистологическое исследование в классических случаях указывает на отсутствие *Treponema pallidum* при ЗС, вероятно, вследствие интенсивности воспалительного инфильтрата [6] в описанном случае отсутствие возбудителя сифилиса можно объяснить наличием вторичной гнойной инфекции и проведенной антибиотикотерапией до установления диагноза и взятия биопсии. Случаи ЗС также были описаны у ВИЧ-отрицательных пациентов без какой-либо основной иммуносупрессии [7].

Начало ЗС характеризуется продромальными симптомами, а поражения описываются как эритематозно-фиолетовые или красновато-медные по цвету и могут

проявляться в виде папул, узлов или волдырей в зависимости от стадии развития. Обычно за этим следует центральный некроз. Эти поражения в основном расположены на туловище и конечностях, но также могут присутствовать на волосистой части головы, лице, ладонях и подошвах [1–3, 6, 7]. Злокачественный сифилис отличается от классического вторичного сифилиса тяжелыми, обильными плеоморфными поражениями, главным образом наличием язвенно-некротических поражений. Он отличается от третичного сифилиса большим количеством поражений, влиянием на общее состояние здоровья и морфологически разнится от хронических гумм как клинически, так и гистологически.

Дифференциальная диагностика злокачественного сифилиса может быть затруднена и должна включать другие инфекционные заболевания кожи (гангренозную эктиму, глубокий микоз, герпесвирусы, микобактериоз и лейшманиоз), лимфопролиферативные заболевания кожи (кожную Т-клеточную лимфому, лимфоматоидный папулез, лихеноидный параспориоз) и другие заболевания, такие как реактивный артрит [8]. В данном случае у пациентки проведено патоморфологическое исследование для исключения кожной Т-клеточной лимфомы.

Хотя предписания по лечению ЗС отсутствуют в литературе и других источниках [1–7], последние европейские рекомендации предлагают разовую дозу 2,4 МЕ пенициллина G-бензатина для лечения вторичного сифилиса [9]. При вторичном сифилисе у пациентов с аллергией на пенициллин Центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендует пероральное лечение доксициклином или тетрациклином в течение как минимум 2 недель. По данным литературы, отмечается неудовлетворительный ответ на эти препараты при злокачественном сифилисе и в качестве альтернативы предлагается внутривенное введение цефтриаксона [7].

Сифилис по-прежнему остается распространенным заболеванием. Поскольку он может иметь различные клинические проявления и имитировать некоторые дерматозы, его всегда следует рассматривать как возможный диагноз.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что злокачественный сифилис чаще всего связан с ВИЧ-инфекцией, его следует заподозрить и при распространенных папулезно-язвенных высыпаниях. Ранняя диагностика и лечение помогут облегчить проявления болезни и тем самым остановить прогрессирование заболевания. Кроме того, следует приложить все усилия для отслеживания и лечения контактов, чтобы предотвратить передачу сифилиса среди населения.

Злокачественный сифилис у пациентов с умственной отсталостью встречается редко. Мы представили злокачественный сифилис у 40-летней женщины, у которой в течение 1 месяца наблюдались узелково-язвенные поражения на туловище. При осмотре выявлены множественные пустулы, папулы, узлы и глубокие язвы, расположенные на туловище, лице, верхних и нижних конечностях. Характерная морфология поражений, положительные серологические тесты на сифилис, типичная гистопатология и разрешение поражений после начала терапии антибиотиком подтвердили клинический диагноз злокачественного сифилиса. Представленный клинический случай злокачественного сифилиса у пациентки отличается полиморфными высыпаниями на разной стадии в сочетании с умственной отсталостью, разрешением сыпи после терапии цефтриаксоном, отсутствием реакции Яриша – Герксгеймера.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Corti M, Solari R, De Carolis L, Figueiras O, Vittar N, Maronna E. Sífilis maligna en un paciente con infección por VIH. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29:678–681. doi: 10.4067/S0716-10182012000700017
2. Requena CB, Orasmo CR, Ocanha JP, Barraviera SR, Marques ME, Marques SA. Malignant syphilis in an immunocompetent female patient. *An Bras Dermatol.* 2014 Nov-Dec; 89(6):970–972. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143155
3. Djawad K. Malignant syphilis as an initial presentation of HIV infection: a case report. *Int J Dermatol Venereol.* 2021;4(3):192–194.
4. Fisher DA, Chang LW, Tuffanelli DL. Lues maligna. Presentation of a case and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1969 Jan;99(1):70–3.
5. Cid PM, Cudós ES, Zamora Vargas FX, Merino MJ, Pinto PH. Pathologically confirmed malignant syphilis using immunohistochemical staining: report of 3 cases and review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2014 Feb;41(2):94–7.
6. Witkowski JA, Parish LC. The great imitator: malignant syphilis with hepatitis. *Clin Dermatol.* 2002 Mar-Apr;20(2):156–63.
7. García-Martínez FJ, Fernández-Redondo V, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Malignant syphilis in an immunocompetent patient. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Jun;103(5):437–9.
8. Fustà-Novell X, Morgado-Carrasco D, Barreiro-Capurro A, Manzardo C, Alsina-Gibert M, et al. Syphilis maligna: a presentation to bear in mind. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(3):232–237.
9. Janier M, Unemo M, Dupin N, Típlica G, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:574–588. doi: 10.1111/jdv.16946