

Urszula Skiepmo<sup>1</sup>, Agnieszka Beata Serwin<sup>1</sup>, Agata Pilasewicz-Puza<sup>2</sup>, Iwona Flisiak<sup>1</sup>

## NODULO-ULCERATIVE SYPHILIS – CASE REPORT AND THE REVIEW OF LITERATURE

### KIŁA GUZKOWO-PEŁZAKOWATA (GUZKOWO-WRZODZIEJĄCA) – OPIS PRZYPADKU I PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Venerology, Medical University of Białystok, Poland  
Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup>Department of Medical Pathomorphology, Medical University of Białystok, Poland  
Zakład Patomorfologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

#### ABSTRACT

We describe the case of tertiary syphilis involving the skin. The lesions had a nodular-ulcerative form, localized on both arms. The patient had high titers of treponemal and non-treponemal serological tests for syphilis and histopathological picture was indicative for nodulo-ulcerative syphilis. No cardiological, neurological or ophthalmological abnormalities were found. The patient was treated with 2.4 million units i.m. of benzathine benzylpenicillin three times at weekly intervals, according to European Guideline. Unfortunately, the patient was lost for scheduled follow-up. More than two years later the skin lesions healed completely leaving discrete scars and a four-fold decline in a titre of Venereal Disease Laboratory Test was noticed.

**Key words:** *tertiary syphilis, nodulo-ulcerative syphilis, differential diagnosis*

#### STRESZCZENIE

Prezentujemy przypadek pacjenta z kiłą trzeciego okresu z zajęciem skóry pod postacią kiły guzkowo-wrzdziejącej w obrębie kończyn górnych. Chory miał wysokie miana odczynów krętkowych i niekrętkowych i obraz mikroskopowy typowy dla tej postaci kiły. Pacjent otrzymał trzy dawki benzylpenicyliny benzatynowej, każda po 2,4 mln j. w odstępach tygodniowych, zgodnie z Zaleceniami Europejskimi. Niestety, nie zgłosił się do żadnej z wyznaczonych wizyt kontrolnych. Po ponad dwóch latach stwierdzono całkowite wygojenie zmian skórnych z pozostawieniem dyskretnych blizn oraz 4-krotny spadek miana odczynu VDRL.

**Słowa kluczowe:** *kiła trzeciego okresu, kiła guzkowo-wrzdziejąca, diagnostyka różnicowa*

#### INTRODUCTION

Syphilis (lues) is a systemic infection caused by *Treponema pallidum subspecies pallidum*, acquired mainly via sexual intercourse.

The incidence of acquired syphilis in European Union (EU) and European Economic Area was increasing constantly in years 2015-2019 from 5.95 to 7.43 cases per 100,000 inhabitants (data from consecutive years in Europe are lacking). Men constituted the vast majority of syphilis cases in those years (88.4-89.5%) (1). The core group that contributes to the epidemiological situation in syphilis in Europe

#### WSTĘP

Kiła (lues, syphilis) jest układową chorobą zakaźną wywołaną przez krętek błady (*Treponema pallidum subsp. pallidum*), przenoszona głównie drogą kontaktu seksualnego.

Zapadalność na kiłę nabytą w krajach Unii Europejskiej (UE) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego systematycznie rosła w latach 2015-2019 z 5,95 do 7,43 przypadków na 100 000 ludności (brak jest danych europejskich z lat późniejszych). Zdecydowaną większość pacjentów z kiłą (88,4-89,5%) w wymienionych latach stanowili mężczyźni (1). Grupą, która kształtu-

and also globally are men who have sex with men (MSM) – more than 60% all new syphilis cases in EU (2). In the same years the average incidence of syphilis in Poland reported to European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) was lower than incidence in Europe but increased from 3.26 to 4.28 cases per 100,000 inhabitants (1).

The striking feature of the clinical course of syphilis are overlapping symptomatic and asymptomatic (latent) stages. An early latent syphilis was the most frequent clinical stage in Europe in years 2007-2018, but early symptomatic syphilis (primary and secondary syphilis) was also frequent among MSM. In the above years ECDC did not report any cases of tertiary (late symptomatic) syphilis (2).

We present a case of a patient in whom, on the ground medical and sexual history, clinical picture and laboratory tests results, including histopathological examination, nodulo-ulcerative syphilis was diagnosed, the form of tertiary syphilis of the skin.

#### CASE REPORT

A 56-year-old man, in separation with his wife, truck driver, was admitted to the Department of Dermatology and Venerology, Medical University in Białystok, Poland in November 2018, because of the skin changes lasting seven months. On admission, the dermatological examination showed irregular erythematous, infiltrative and nodular lesions, violet-red in color, with crusts, ulcerations and scarring in a central part. The lesions spread peripherally and involved the skin of the left wrist and forearm, flexural aspect of right forearm and distal part of the left thumb (Fig. 1 and 2). The lesions were accompanied with



Figure 1. Erythematous, infiltrative and nodular lesion with necrosis in the left forearm

Rycina 1. Ognisko rumieniowo-naciekowe i guzkowe z rozpadem w zakresie lewego przedramienia

je niewątpliwie sytuację epidemiologiczną w zakresie kiły w Europie i na świecie są homoseksualni mężczyźni (ang. men who have sex with men – MSM) – ponad 60% wszystkich przypadków w krajach UE (1, 2). Średnia zapadalność na kiłę w Polsce, zgłaszana do European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) w analogicznych latach była niższa niż średnia europejska, ale wzrastała z 3,26 do 4,28 przypadków na 100 000 (1).

W przebiegu klinicznym kiły charakterystyczne są nakładające się na siebie okresy objawowe i bezobjawowe. Najczęstszą postacią kiły w Europie w latach 2017-2018 była kiła wczesna utajona, chociaż wśród MSM częste również były przypadki kiły wczesnej objawowej – pierwszego i drugiego okresu. Z raportu ECDC wynika, że w powyższym okresie nie odnotowano w Europie przypadków kiły późnej objawowej (trzeciego okresu) (2).

Prezentujemy przypadek pacjenta, u którego na podstawie wywiadu chorobowego i epidemiologicznego, obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych, w tym histopatologicznego, rozpoznano kiłę guzkowo-wrzodziejącą (ang. nodulo-ulcerative syphilis) – postać kiły skóry trzeciego okresu.

#### OPIS PRZYPADKU

56-letni mężczyzna, w separacji z żoną, zawodowy kierowca ciężarówki, został przyjęty do Kliniki Der-



Figure 2. Erythematous, infiltrative and nodular lesion with necrosis in the left wrist

Rycina 2. Ognisko rumieniowo-naciekowe i guzkowe z rozpadem w zakresie lewego nadgarstka

local pain. He was treated by his family doctor with trimethoprim and sulfamethoxazole for ten days with slight improvement. He gave a history of treated arterial hypertension, a history of multiple traffic-associated injuries. He drank alcohol every day. He also gave a history of multiple, mostly unprotected casual sexual contacts in Poland and in many European countries over decades, the last one took place three months before admission. The general status of the patient was good, he did not reported other complaints.

Laboratory tests assessing blood morphology, function of liver and kidney as well as chest X-ray and echocardiography were normal. A screening test for syphilis occurred to be positive (247,000; cut-off <1, Elecsys®Syphilis, Roche Diagnostics, USA). Because patient's history, clinical picture and positive syphilis test's result diagnostic procedure were extended. Additional serological tests for syphilis gave following results: Veneral Disease Research Laboratory test

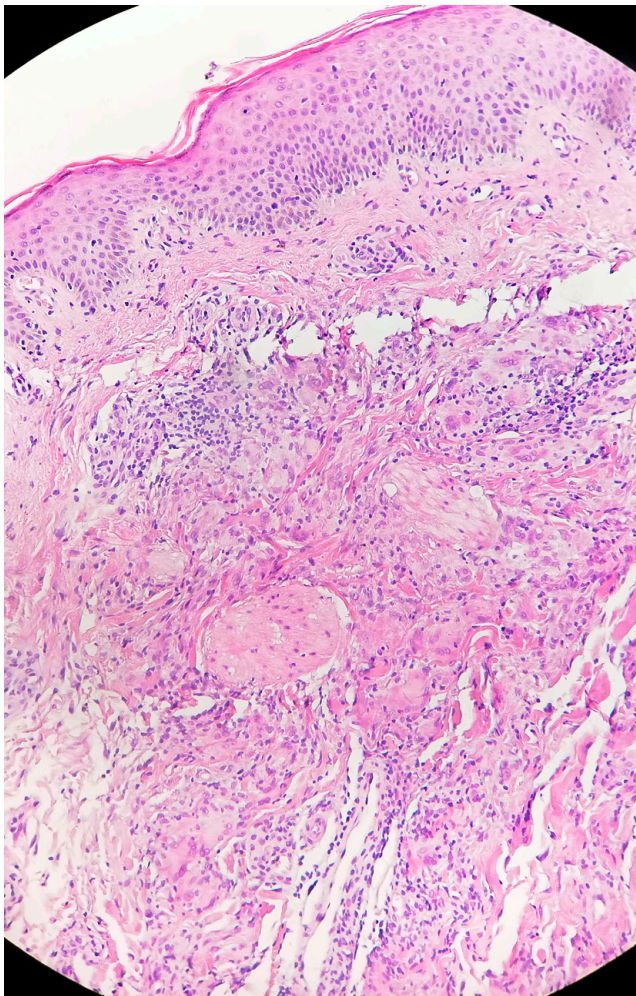


Figure 3. Infiltration of the dermis composed with lymphocytes and histiocytes and the formation of non-caseous granulomas (HE, 20x)

Rycina 3. Naciek limfocytarno-histiocytarny w skórze właściwej z formowaniem słabo odgraniczonych ziarniniaków nieserowaciejących (HE, 20x)

matologii i Wenerologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w listopadzie 2018 roku z powodu zmian w skórze obu kończyn górnych trwających siedem miesięcy. Przy przyjęciu stwierdzono w obrębie skóry lewego nadgarstka i przedramienia, powierzchni zgięciowej prawego przedramienia, dystalnej części kciuka lewego nieregularnego kształtu ogniska rumieniowo-naciekowe i guzkowe barwy czerwono-fioletowej o nieregularnej powierzchni, szerzące się obwodowo, o średnicy od kilku do kilkudziesięciu centymetrów, z obecnością nawarstwionych strułów na ich powierzchni oraz rozpadem i bliznowaceniem w części centralnej (Ryc. 1 oraz 2). Zmianom towarzyszyła lokalna bolesność. Pacjent był leczony przez lekarza rodzinnego preparatem sulfametoksazolu z trimetoprimem z minimalną poprawą. Przyjmował również leki hipotensyjne oraz podawał liczne urazy komunikacyjne. Codziennie spożywał alkohol. W wywiadzie epidemiologicznym podał bardzo liczne przygodne kontakty seksualne bez zabezpieczenia w Polsce i różnych krajach Europy od kilkudziesięciu lat, ostatni trzy miesiące przed hospitalizacją. Stan ogólny pacjenta pozostawał dobry, innych dolegliwości nie podawał.

W badaniach laboratoryjnych parametry morfologii krwi, funkcji wątroby i nerek oraz badanie radiologiczne klatki piersiowej i echokardiograficzne były w normie. Test przesiewowy w kierunku kiły wypadł dodatnio (247,000; wskaźnik odcięcia - cut-off <1, Elecsys®Syphilis, Roche Diagnostics, USA). Ze względu na dane z wywiadu, obraz kliniczny oraz wynik badania pogłębiono diagnostykę. Dodatkowo wykonane odczyny serologiczne w kierunku kiły wypadły następująco: Veneral Disease Research Laboratory test (VDRL) – 1/64 (Biomed, Kraków); Fluorescent Treponemal Antibody (FTA) Absorption test-3+, FTA – 1/108000 (Ośrodek Diagnostyczno-badawczy Chorób Przenoszonych Drogą Płciową, Białystok); *Treponema pallidum* Hemagglutination test (TPHA) – 1/20 480 (Bio-Rad, Marnae-la Coquette, Francja). Miano przeciwciał przeciwko *Chlamydia trachomatis* w klasie IgG w surowicy (Novagnost Siemens, Marburg, Niemcy), miano przeciwciał przeciwko HCV, miano przeciwciał przeciwko HIV (oba testy Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Niemcy) mieściły się w zakresie norm laboratoryjnych. W badaniu histopatologicznym fragmentu zmienionej choroby skóry stwierdzono nacieki limfocytarno-histiocytarne w skórze właściwej z formowaniem słabo odgraniczonych ziarniniaków nieserowaciejących i zajęciem pęczków nerwowych przez nacieki (Ryc. 3).

Na podstawie danych wywiadu, obrazu klinicznego, wysokich mian wyników odczynów serologicznych w kierunku kiły oraz obrazu histopatologicznego postawiono rozpoznanie kiły trzeciego okresu pod

(VDRL) – 1/64 (Biomed, Cracow, Poland); Fluorescent Treponemal Antibody (FTA) Absorption test – 3+; FTA – 1/108000 (both tests Diagnostic and Research Centre for Sexually Transmitted Diseases Białystok, Poland); *Treponema pallidum* Hemagglutination test (TPHA) – 1/20480 (Bio-Rad, Marnae-la Coquette, Francja). The titres of IgG anti-*Chlamydia trachomatis* antibodies (Novagnost Siemens, Marburg, Germany), anti-HCV antibodies, anti-HIV antibodies (both tests Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) were in normal ranges. Anatomopathological examination of skin lesions biopsy showed a lymphocytic-histiocytic infiltration in the dermis with the component of plasmocytes and the formation of ill-defined granulomas without caseous necrosis and involvement of nervous fibers by the infiltrate (Fig. 3).

On the ground of patient's history, clinical picture, high titers of serological tests for syphilis and a result of histopathological examination a diagnosis of tertiary syphilis with cutaneous involvement, namely that of nodulo-ulcerative form, was made. In differential diagnosis cutaneous tuberculosis, atypical mycobacteriosis and malignancies were considered. No abnormalities were found on cardiological, neurological, ophtalmological consultations. The patients refused lumbal puncture and examination of cerebro-spinal fluid. He received three doses, a week apart, of benzathine benzylpenicillin (2.4 million units each) intramuscularly, according to European syphilis treatment guideline for late syphilis (3). Disquietingly, he was lost for follow-up, despite written requests. Patient's wife did not show up for examination and treatment. The patient's serological tests for syphilis results in January 2022 were as follows: VDRL – 1/16, FTA-ABS - 3+, FTA – 1/24,000 TPHA – 1/5120. Thus, serological response was adequate. Skin lesions healed completely leaving discrete scars (Fig. 4). The institution responsible for epidemiological surveillance (in Poland – Sanepid) was informed.

## DISCUSSION

Tertiary syphilis may develop after 10-30 years of untreated infection with *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*. It may present as late neurosyphilis, cardiovascular syphilis, syphilis with skin, bones and joint involvement or internal organs involvement. In pre-antibiotics era up to one third of infected persons developed tertiary syphilis (2, 4-6). At present these cases are described rarely (7-9). Cutaneous lesions in late syphilis may occur in 16% of untreated patients (5). They may present as deep single necrotizing tumours (gumma) or nodules that enlarge to form serpiginous with ulceration and 'mosaic-like' scarring (nodulo-ulcerative syphilis) (4, 5). Skin lesions in tertiary

postacią kiły guzkowo-wrzedziejacej. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę również gruźlicę skóry oraz zmiany rozrostowe. Pacjenta skonsultowano neurologicznie, kardiologicznie i okulistycznie, nie stwierdzając odchyłań; badania płynu mózgowo-rdzeniowego odmówił. Chory otrzymał leczenie penicyliną benzatynową w dawce 2,4 milionów jednostek domięśniowo podanej trzykrotnie w odstępie tygodnia (pierwsza dawka podana w Klinice, dwie kolejne w warunkach ambulatoryjnych), zgodnie z Europejskimi zaleceniami terapeutycznymi w kile późnej (3). Chory nie zgłosił się do żadnej z kontroli po leczeniu, pomimo pisemnych wezwań. Podczas wizyty w styczniu 2022 r. pobrano odczyny serologiczne, które wypadły następująco: VDRL – 1/16; FTA-ABS3+, FTA – 1/24000, TPHA – 1/5120. Uzyskano zatem zadowalającą odpowiedź serologiczną. Zmiany skórne uległy całkowitemu wygojeniu z pozostawieniem dyskretnych blizn (Ryc. 4). Żona pacjenta nie zgłosiła się badania. Sanepid poinformowano.



Figure 4. Healed lesion in the left forearm with the presence of scars

Rycina 4. Wygojona zmiana na przedramieniu lewym z pozostawieniem blizn

## DYSKUSJA

Kiła trzeciego okresu (*lues tertiaria*) może rozwinąć się 10-30 lat po nieleczonym zakażeniu krętkiem bladym i przebiegać pod postacią kiły późnej układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, skóry, stawów i kości oraz kiły narządów wewnętrznych. Przed erą antybiotykoterapii kiła trzeciego okresu rozwijała się u jednej trzeciej chorych (2, 4-6).

Obecnie przypadki kiły trzeciego okresu, szczególnie u osób bez współistniejącego zakażenia HIV, są opisywane rzadko (7-9). Uważa się, że zmiany skórne w kile późnej mogą wystąpić u 16% nieleczonych pacjentów (5). Mają charakter głębokich pojedynczych guzów (gumma) przebiegających z rozpadem lub zlewających się i szerzących pełzakowato wykwitów

syphilis contain very few treponemes but immune response (demonstrated by high titres of serological tests) is very strong (4, 5). The authors failed to find case reports of tertiary syphilis with cutaneous involvement in Polish Medical Bibliography for last ten years.

In presented, a very rare case, the first one from Poland in the last decade, the following issues are of major concern: the importance of knowledge of clinical picture of tertiary syphilis involving skin, necessary collaboration with a pathologist and difficulties in epidemiological survey – the patient did not show up to any of planned follow-up visits.

Clinical lesions in nodulo-ulcerative syphilis are caused by destructive and proliferative inflammation (4). In differential diagnosis broad range of entities should be considered: lupus vulgaris, colliquative tuberculosis, sarcoidosis, atypical mycobacterial infections, sporotrichosis, malignancies (ulcerating basal cell cancer, lymphomas). The histopathological features of nodulo-ulcerative syphilis consists of granulomas formation with infiltration composed with plasmocytes, histiocytes and lymphocytes. Caseous necrosis in this form of tertiary syphilis is not frequently seen (7).

Consistent adherence to follow-up visits and contact tracing remains a problem among patients with syphilis. In our previous study we have demonstrated that as many as 50% of syphilis patients were lost to follow-up (10).

## CONCLUSIONS

To conclude, the presented case shows that in a differential diagnosis of tuberculosis-like lesions in the skin, one should not forget, even at present times, tertiary syphilis.

## REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Available at: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe – A review of epidemiological trends (2007-2018) and options for response. Stockholm: ECDC; 2019. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/syphilis-and-congenital-syphilis-in-Europe.pdf>
3. Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2021;35(3):574-88.

guzkowych, pozostawiających blizny opisywane jako mozaikowate (kiła guzkowo-pełzakowata lub guzkowo-wrzdziejąca) (4, 5). Zmiany skórne kiły trzeciego okresu zawierają niewielkie ilości krętków, natomiast odpowiedź immunologiczna organizmu (wyrażona wysokimi mianami odczynów serologicznych) jest bardzo silna (4, 5). W bazie Polskiej Bibliografii Lekarskiej w ciągu ostatnich 10 lat nie udało się znaleźć opisów przypadków kiły późnej dotyczącej skóry.

W prezentowanym, bardzo rzadkim przypadku, pierwszym opisanym z Polski w ostatniej dekadzie, na podkreślenie zasługują – rola znajomości obrazu klinicznego kiły późnej dotyczącej skóry, niezbędna współpraca z histopatologiem oraz trudności związane z postępowaniem epidemicznym: pacjent nie zgłosił się do żadnej zaplanowanej wizyty kontrolnej i nie udało się zbadać jego kontaktów.

Zmiany chorobowe w kile guzkowo-wrzdziejącej mają charakter przewlekłego zapalenia wytwórczego i destrukcyjnego (4). W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić gruźlicę toczniową lub rozplywną skóry, sarkoidozę, mykobakteriozy atypowe, sporotrychozę, zmiany nowotworowe (np. raka podstawonokomórkowego wrzdziejącego, chłoniaki). W obrazie histopatologicznym typowy jest odczyn ziarniniakowy z naciekiem plazmacytów, histiocytów i limfocytów. Martwica serowaciejąca występuje w tej postaci kiły rzadko (7).

Zgłaszalność do wizyt kontrolnych i badanie kontaktów epidemicznych pacjentów z kiłą pozostaje problemem. Z naszych wcześniejszych badań wynika, że odsetek pacjentów, leczonych z powodu kiły, którzy nie zgłaszają się do wyznaczonych kontroli, sięga 50% (10).

## WNIOSKI

Podsumowując, należy pamiętać, że w diagnostyce różnicowej zmian gruźliczopodobnych w skórze, trzeba, nawet współcześnie, uwzględnić kiłę późną.

4. Chodyncka B, Serwin AB, Klepacki A. Kiła. W: *Choroby Przenoszone drogą płciową*. Mroczkowski TF. red. Wyd. 3. Lublin: Czelej; 2012:149-201.
5. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA, et al. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(1):1-14.
6. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. *J Chronic Dis* 1955;2(3):311-44.

7. Bittencourt MJ, Brito AC, Nascimento BA, et al. Nodular tertiary syphilis in an immunocompetent patients. *An Bras Dermatol* 2016;91(4):528-30.
8. Philippe SL, Promelle V, Taright N, et al. Ocular syphilis, the rise of a forgotten diseases: retrospective study of 18 cases diagnosed at Amiens University Hospital. *J Fr Ophtalmol* 2021;S0181.
9. Mauni S, Mai S, Kautar Z, et al. Pseudo-tumoral tertiary syphilis. *Press Med* 2019;48:1347-8.
10. Serwin AB, Grochowska A, Flisiak I. Men treated for syphilis in Białystok, Poland, 2014-2018. *Przegl Epidemiol* 2019;73(3):329-335.

**Received:** 01.02.2022

**Accepted for publication:** 17.05.2022

Otrzymano: 01.02.2022 r.

Zaakceptowano do publikacji: 17.05.2022 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencyjny:

Dr Urszula Skiepmo

Klinika Dermatologii i Wenerologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ul. Żurawia 14,

15-540 Białystok

Tel. 85 7409570

E-mail: skiepmoula@gmail.com