



Περίπτωση δευτερογενούς σύφιλης σε ασθενή με προηγούμενη διάγνωση λεμφώματος και θεραπεία με rituximab και chlorambucil

Ιάκωβος Γκόγκουα¹, Ελένη Παπαρίζου², Σταματία Πανούση³, Βασίλειος Παπαρίζος³, Αλέξανδρος Στρατηγός², Βασιλική Χασάπη¹

¹Κρατική κλινική Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

²Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Πανεπιστημίου Αθηνών

³Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

A case of secondary syphilis on a patient with a previous diagnosis of lymphoma and treatment with rituximab and chlorambucil

Iakovos Gogoua¹, Eleni Paparizou², Stamatia Panousi³, Vasileios Paparizos³, Alexander Stratigos², Vasiliki Chasapi¹

¹State Clinic of Dermatology – Venereology, “Andreas Syggros” Hospital

²1st University Clinic of Dermatology – Venereology, “Andreas Syggros” Hospital

³Dermatologist-Venereologist

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύφιλη χαρακτηρίζεται από μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων, που πολύ συχνά μιμούνται συμπτώματα άλλων, δερματολογικών ή συστηματικών νοσημάτων. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετές περιπτώσεις σύφιλης που υποδύονταν κακοήθειες, όπως λεμφώματα.

Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς με αρχική διάγνωση λεμφώματος οριακής ζώνης, σε θεραπεία με rituximab και chlorambucil, η οποία αργότερα διαγνώσθηκε με σύφιλη. Η διάγνωση του λεμφώματος έγινε κλινικά λόγω λεμφαδενίτιδας, χωρίς όμως ισχυρή εργαστηριακή τεκμηρίωση, με ιστολογικά και απεικονιστικά ευρήματα μη ειδικά. Λίγους μήνες μετά, η διάγνωση και η θεραπεία της σύφιλης, οδήγησαν σε ύφεση της λεμφαδενίτιδας και σαφή βελτίωση των εργαστηριακών παραμέτρων.

Συζητείται το ενδεχόμενο η ασθενής να έπασχε εξ αρχής μόνο από σύφιλη, η οποία υποδυόταν κλινική εικόνα λεμφώματος. Συνεπώς, και η αναγκαιότητα της συμπερίληψης της σύφιλης στην διαφορική διάγνωση πληθώρας κλινικών εκδηλώσεων.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Σύφιλη, Λέμφωμα, Rituximab, Chlorambucil

ABSTRACT

Syphilis is characterized by a wide range of clinical presentations that often mimic other dermatological or systemic diseases. There are many cases of syphilis in bibliography that imitate malignancies, for example lymphomas.

We present a case that was initially diagnosed with marginal zone lymphoma and treated with rituximab and chlorambucil, and was later diagnosed with syphilis. Lymphoma diagnosis was based on clinical presentation, specifically on lymphadenitis, without strong laboratory documentation. Both histological findings and imaging studies were non specific. A few months later, after diagnosis and treatment of syphilis, both lymphadenitis and lab results improved.

The possibility that the patient suffered only from syphilis imitating a lymphoma is investigated. Therefore, including syphilis in differential diagnosis of a plethora of clinical presentations is necessary.

KEYWORDS: Syphilis, lymphoma, rituximab, chlorambucil



ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζεται περίπτωση γυναίκας 52 ετών, διαμέσου σε επαρχία, που νοσηλεύτηκε τον Μάιο του 2023 με γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και λεμφαδενοπάθεια.

Τον Νοέμβριο 2022, λόγω γενικευμένης λεμφαδενίτιδας η ασθενής είχε διαγνωσθεί από ιδιώτη παθολόγο-αιματολόγο της πόλης της ως λέμφωμα οριακής ζώνης (EMZL) και είχε λάβει 4 κύκλους θεραπείας με rituximab και chlorambucil. Πριν τη χορήγηση της θεραπείας δεν είχε διενεργηθεί ορολογικός έλεγχος.

Η διάγνωση του λεμφώματος ήταν κυρίως κλινική. Εργαστηριακά, στη βιοψία λεμφαδένα υπήρχαν ευρήματα «συμβατά με την κλινική διάγνωση». Είχε επίσης διενεργηθεί οστεομυελική βιοψία στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», η οποία ανέδειξε «αντιδραστικού τύπου μυελό, χωρίς διήθηση από λέμφωμα» και ανέφερε επίσης ότι «τα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα δεν τεκμηριώνουν διήθηση από τη νόσο». Επίσης, εξέταση του μυελού στη Μονάδα Μοριακής Διαγνωστικής στην Αιματολογία της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, που το πόρισμά της ήταν αρνητικό: «στο δείγμα προς ανάλυση δεν ανευρέθη η μετάλλαξη L265P του γονιδίου MYD88». Περαιτέρω, MRI τραχήλου εντόπισε «διόγκωση λεμφαδένων χωρίς διήθηση» και η PET/CT έδειξε αυξημένη πρόσληψη FDG σε αμυγδαλές και τραχηλικούς λεμφαδένες, εύρημα μη ειδικό.

Τον Απρίλιο του 2023 η ασθενής εμφάνισε διάσπαρτο εξάνθημα και της χορηγήθηκε θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη 16 mg per os επί πενθήμερο.

Λόγω επιδείνωσης του εξανθήματος, η ασθενής προσήλθε στο Νοσοκομείο «Α. Συγγρός» στις Μαΐου 2023 και κρίθηκε σκόπιμη η νοσηλεία της για διερεύνηση. Κατά την εισαγωγή της διαπιστώθηκε κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα σε κορμό, ράχη, αυχένα, άνω και κάτω άκρα, με συμμετοχή παλαμών και πελμάτων. Παρουσίαζε επίσης βλατίδες και πλάκες στην γεννητική περιοχή και διογκωμένους λεμφαδένες σε τραχηλική, μασχαλιαία και μηροβουβωνική περιοχή. Επιπλέον, ανέφερε μείωση της ακοής από δεκαήμερου.

Κατά τη νοσηλεία της διαπιστώθηκε σύφιλη με θετικές ορολογικές δοκιμασίες VDRL (ποσοτική 1/2), TRPA, TRHA σε τίτλο >1/2560 Ο έλεγχος για HIV και ιογενείς ηπατίτιδες ήταν αρνητικός.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Λόγω της μείωσης της ακοής θεωρήθηκε πιθανή η συμμετοχή του ΚΝΣ και συνεπώς, η ασθενής έλαβε थे-

ραπεία νευροσφίλης. Χορηγήθηκε κρυσταλλική πενικιλίνη G, 6 εκατομμύρια IU ενδοφλεβίως ανά 6ωρο επί 14 ημέρες. Παρατηρήθηκε ύφεση των βλαβών από την τρίτη ημέρα θεραπείας και πλήρης αποδρομή στο τέλος της. Υπήρξε επίσης και σημαντική υποχώρηση της λεμφαδενίτιδας (>50%).

Κατά την έξοδό της, συστήθηκε παρακολούθηση από ΩΡΛ και δεύτερη αιματολογική εκτίμηση σε κέντρο αναφοράς.

Κατά την επανεξέταση, τρεις μήνες μετά, η ασθενής δεν παρουσίαζε πλέον δερματικές βλάβες ή λεμφαδενίτιδα. Καταγράφηκε ακόμη πτώση των τίτλων TRHA σε 1/1280 και αρνητική VDRL.

Σε νεότερη PET/CT (Μάρτιος 2024) διαπιστώθηκε μείωση της πρόσληψης FTG και «σημαντική μείωση της υπερμεταβολικής δραστηριότητας» στους λεμφαδένες.

Η χρόνια συσχέτιση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και της εκδήλωσης σύφιλης, καθώς και η απουσία ιστολογικών και μοριακών αποδείξεων νεοπλασίας, εγείρουν το ερώτημα εάν η αρχική λεμφαδενοπάθεια οφειλόταν σε συφιλιδική αντιδραστική διεργασία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ασθενής είχε διαγνωσθεί ως πάσχουσα από μη-Hodgkin λέμφωμα οριακής ζώνης, με τη διάγνωση στηριζόμενη κυρίως σε κλινικά ευρήματα, χωρίς ισχυρή τεκμηρίωση από τον εκτενή εργαστηριακό έλεγχο που διενεργήθηκε.

Η λεμφαδενίτιδα αποτελεί όμως μη ειδικό εύρημα, που μπορεί να οφείλεται σε πληθώρα καταστάσεων και διαταραχών, όπως της σύφιλης.

Περαιτέρω, η συχνότερη μορφή του λεμφώματος οριακής ζώνης είναι το mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) που εντοπίζεται συνήθεστερα στον στόμαχο, με σχετική συμπτωματολογία¹. Όμως η ασθενής δεν είχε κανένα άλλο ενόχλημα πέραν της λεμφαδενίτιδας.

Έξι περίπου μήνες μετά την διάγνωση του λεμφώματος και την διπλή θεραπεία με τον συνδυασμό rituximab και chlorambucil εμφάνισε εξάνθημα τυπικό για δευτερογόνο σύφιλη. Η διάγνωση της σύφιλης τεκμηριώθηκε με τον ορολογικό έλεγχο, με δύο εξετάσεις (TRPA, VDRL) θετικές. Η τεκμηρίωση ενισχύθηκε με το θεραπευτικό κριτήριο, αφού μετά την θεραπεία με πενικιλίνη παρατηρήθηκε αποδρομή του εξανθήματος και ύφεση της λεμφαδενοπάθειας, που δεν είχε παρατηρηθεί με την προηγηθείσα χημειοθεραπεία.

Ο τίτλος της VDRL ήταν σχετικά χαμηλός για δευ-

τερογόνο σύφιλη (1/2). Είναι όμως δυνατό η χημειοθεραπεία να επέδρασε στον χρόνο εμφάνισης του εξανθήματος, σχεδόν 6 μήνες μετά τους λεμφαδένες, αλλά και στον τίτλο της VDRL. Στην VDRL είναι επίσης πιθανό να είχε επιδράσει και η πενθήμερη αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη, που προηγήθηκε της εξέτασης λόγω του, αδιάγνωστου τότε, εξανθήματος.

Έτσι, ερμηνεύεται η σχετικά βραδεία εξέλιξη της σύφιλης, ενώ δεν αποκλείεται ακόμη επανενεργοποίηση προϋπάρχουσας λανθάνουσας λοίμωξης λόγω ανοσοκαταστολής.

Η FDG-PET θετικότητα αποτελεί μη ειδικό εύρημα, καθώς λοιμώξεις και φλεγμονές μπορούν να εμφανίσουν ψευδώς «κακοήθη» μεταβολική εικόνα. Ιστολογικά, η συφιλιδική λεμφαδενοπάθεια χαρακτηρίζεται από αντιδραστική υπερπλασία των λεμφοειδών θυλάκων, διήθηση από πλασματοκύτταρα και αποφρακτική ενδοαρτηρίτιδα, χωρίς μονοκλωνική Β-κυτταρική διήθηση.^{2,3}

Τα ευρήματα της παρούσας περίπτωσης (αρνητική MYD88, απουσία διήθησης μυελού, πλήρης ανταπόκριση στην πενικιλίνη, πτώση τίτλων VDRL, υποχώρηση FDG πρόσληψης) ενισχύουν την άποψη ότι η λεμφαδενοπάθεια ήταν αντιδραστική και όχι νεοπλασματική.

Θα πρέπει να σημειωθούν επίσης α) η έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας χωρίς προηγούμενο έλεγχο για λοιμώξεις (σύφιλη, ηπατίτιδες, HIV) και β) η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης συστηματικά χωρίς να υπάρχει διάγνωση του εξανθήματος από δερματολόγο.

Η σύφιλη είναι πολυσυστηματική λοίμωξη που προκαλείται από το *Treponema pallidum* και χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Η λεμ-

φαδενοπάθεια αποτελεί συχνό εύρημα στο δεύτερο στάδιο, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μιμηθεί λεμφοϋπερπλαστικές διεργασίες.⁴⁻⁶

Η θεραπεία με rituximab, μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CD20, οδηγεί σε εξάντληση των Β-λεμφοκυττάρων και αυξάνει τον κίνδυνο άτυπης εκδήλωσης ή επανενεργοποίησης λοιμώξεων και συνεπώς, πριν τη χορήγησή του ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, είναι απαραίτητος ο ορολογικός έλεγχος για σύφιλη ή άλλες λοιμώξεις.⁷

Το Rituximab μπορεί επίσης να μεταβάλει την κλινική έκφραση ή να επανενεργοποιήσει λανθάνουσα λοίμωξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η παρούσα αναφορά παρουσιάζει μία σπάνια περίπτωση, όπου η σύφιλη ήταν πολύ πιθανή αιτία για λεμφαδενοπάθεια και FDG-θετικά ευρήματα στο PET/CT, δημιουργώντας εικόνα συμβατή με λέμφωμα.

Το περιστατικό υπογραμμίζει την αναγκαιότητα ευαισθητοποίησης των ιατρών όλων των ειδικοτήτων και την ενημέρωσή τους για την σημερινή έκταση των συφιλιδικών λοιμώξεων και την ένταξη της σύφιλης στη διαφορική διάγνωση μεγάλου εύρους συμπτωμάτων και σημείων.

Ο όρος «η μεγάλη ηθοποιός» αποδίδει εύστοχα τη δυνατότητα της σύφιλης να παρουσιάζεται με μορφές που παραπέμπουν σε νεοπλασία ή αυτοάνοσο νόσημα.

Εν τούτοις, η παρακολούθηση παραμένει αναγκαία, καθώς η συνύπαρξη λεμφώματος δεν μπορεί να αποκλειστεί απόλυτα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/marginal-zone-lymphoma/symptoms-causes/syc-20586112>
2. Sell S, Norris SJ. The biology, pathology, and immunology of syphilis. *Int Rev Exp Pathol.* 1983;24:203-76.
3. Salazar JC, Hazlett KR, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect.* 2002 Sep;4(11):1133-40. doi: 10.1016/s1286-4579(02)01638-6.
4. Correia E, Gleason L, Krishnasamy S, Cohen A, Bhatti S, Nikbakht N. Secondary syphilis mimicking marginal zone B-cell lymphoma. *JAAD Case Rep.* 2021 Dec 15;20:50-53. doi: 10.1016/j.jdc.2021.11.026.
5. Isoda A, Iriuchishima H, Saito A. Don't Miss Syphilis: A Mimicker of Lymphoma in an Era of Rising Incidence. *Cureus.* 2025 Aug 13;17(8):e90029. doi: 10.7759/cureus.90029.
6. Moon HS, Park K, Lee JH, Son SJ. A nodular syphilitic presenting as a pseudolymphoma: mimicking a cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 2009 Dec;31(8):846-8. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181ad4f22.
7. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/drugs/rituximab>

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Βασίλειος Παπαρίζος
vpararizos@yahoo.gr