

## ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

ΕΝΔΟΣΤΟΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ  
ΤΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΣΥΦΙΛΗΣ.  
ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝΝ. ΜΠΕΛΕΡΗΣ,<sup>1</sup> Μ. ΓΩΝΙΑΝΑΚΗ,<sup>1</sup> Α. ΠΑΝΤΕΛΑΚΗ,<sup>1</sup>  
Ε.-Μ. ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ,<sup>2</sup> Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ<sup>3</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας είναι η υπενθύμιση των ενδοστοματικών εκδηλώσεων της επίκτητης σύφιλης μέσω της παρουσίασης τεσσάρων περιπτώσεων που διαγνώστηκαν από τις βλάβες στο στόμα. Τα τέσσερα περιστατικά αφορούσαν ασθενείς που διαγνώστηκαν στο πρώτο (1/4) ή δεύτερο (3/4) στάδιο της νόσου, ήταν κυρίως άνδρες (3/4), η ηλικία των οποίων κατά τον χρόνο της διάγνωσης ήταν 20-54 έτη. Έληκος εμφάνισαν 2/4 ασθενείς και βλεννώδεις πλάκες 2/4, όλοι είχαν ανώδυνη, αμφίπλευρη τραχηλική λεμφαδενίτιδα, 2/4 περιέγραψαν συστηματικά σημεία και συμπτώματα και σε 2/4 υπήρχαν συμβατές με σύφιλη δερματικές βλάβες. Ένας ασθενής ανήκε στην ομάδα των ατόμων που ζουν με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (people living with human immunodeficiency virus). Όλοι θεραπεύτηκαν με πενικιλίνη. Οι ενδοστοματικές εκδηλώσεις της επίκτητης σύφιλης αφορούν κυρίως το πρώτο και δεύτερο στάδιο της νόσου και έχουν τη μορφή του συφιλιδικού έληκος και των βλεννώδων πλακών, αντίστοιχα. Η κλινική εικόνα των ασθενών παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία, οδηγώντας συχνά σε καθυστέρηση της διάγνωσης. Η συνεργητική σχέση της επίκτητης σύφιλης με τη λοίμωξη από HIV επιβάλλει αυξημένο δείκτη υποψίας για σύφιλη στα άτομα που ζουν με HIV. Η τεκμηρίωση της διάγνωσης γίνεται με ειδικές ορολογικές δοκιμασίες.

Όροι ευρετηρίασης Σύφιλη, συφιλιδικό έληκος, νοσήματα στόματος

<sup>1</sup> Προπτυχιακός φοιτητής/προπτυχιακή φοιτήτρια, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

<sup>2</sup> Οδοντίατρος, MSc Στοματολογίας, Διδάκτωρ Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αποκατάστασης, Μητροπολιτικό Κολλέγιο, Αθήνα

<sup>3</sup> Αναπληρωτής Καθηγητής, Κλινική Στοματολογίας και Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

## Υπεύθυνος Επικοινωνίας

Κωνσταντίνος Τόσιος  
Γρηγορίου Λαμπράκη 15, 16675  
Γλυφάδα  
Τηλ: 210 9852187  
Email: ktosios@dent.uoa.gr

## CASE REPORT

ORAL MANIFESTATIONS  
OF ACQUIRED SYPHILIS.  
REPORT OF FOUR CASESΝ. BELERIS,<sup>1</sup> Μ. GONIANAKI,<sup>1</sup> Α. PANTELAKI,<sup>1</sup>  
Ε.-Μ. KALOGIROU,<sup>2</sup> Κ.Ι. TOSIOS<sup>3</sup>

## ABSTRACT

The aim of this paper is to remind the oral manifestations of acquired syphilis through the description of four cases diagnosed by oral lesions. The four cases considered patients in the first (1/4) or second stage of the disease (3/4), predominantly males (3/4), whose age at presentation was 20-54 years. An ulcer appeared in 2/4 patients and mucous patches in 2/4, all had non-painful, bilateral neck lymphadenitis, 2/4 described systemic signs and symptoms, and 2/4 had skin lesions consistent with syphilis. One patient belonged to the group of people living with human immunodeficiency virus (HIV). All were treated with penicillin. The oral manifestations of acquired syphilis consider mostly the first and second stage of the disease and are in the form of syphilis ulcer and mucous patches, respectively. The clinical presentation varies widely, in particular during the second stage, commonly leading to a delay in diagnosis. The synergetic association of acquired syphilis with HIV infection necessitates a high index of suspicion for syphilis in persons living with HIV. The diagnosis is confirmed by specific serologic tests.

Key words Syphilis, chancre, mouth diseases

<sup>1</sup> Undergraduate student, Dental School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

<sup>2</sup> DDS, MSc Oral Medicine & Pathology, PhD School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Faculty of Health and Rehabilitation Sciences, Metropolitan College, Athens

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Oral Pathology and Medicine, and Hospital Dentistry, Dental School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

## Correspondence

Konstantinos Tosios  
15 Crigoriou Lampraki  
16675, Glyfada  
Email: ktosios@dent.uoa.gr

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η σύφιλη είναι συστηματικό ροιμώδες νόσημα που οφείλεται στο αναερόβιο, νηματοειδές βακτήριο του γένους *Treponema pallidum* υποείδος *pallidum* (*T. pallidum*) ή *ωχρά σπειροχαίτη*, το οποίο έχει μοναδικό φυσικό ξενιστή τον άνθρωπο.<sup>1</sup> Μεταδίδεται κατά κανόνα με άμεση επαφή του ατόμου με συφιλιδική βλάβη, κυρίως κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής πράξης ή από τη μητέρα στο παιδί (κάθετη μετάδοση) και διακρίνεται αντίστοιχα σε επίκτητη και συγγενή σύφιλη.<sup>1,2</sup> Μπορεί επίσης να μεταδοθεί με μετάγγιση μολυσμένου αίματος<sup>1-3</sup> και με οποιασδήποτε μορφής στενή επαφή με συφιλιδική βλάβη, π.χ. στοματικό σεξ ή φιλί.<sup>3</sup> Η πιθανότητα μόλυνσης ενός ατόμου που έρχεται σε επαφή με το *T. pallidum* είναι περίπου 50%.<sup>3</sup>

Κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο διαγιγνώσκονται περίπου 6 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις σύφιλης, κυρίως σε χώρες με μέσο-χαμηλό εισόδημα.<sup>4</sup> Στον δυτικό κόσμο ο αριθμός των κρουσμάτων από τις αρχές του αιώνα παρουσιάζει σημαντική αύξηση (300%)<sup>5</sup> και η νόσος θεωρείται μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας.<sup>1, 6</sup> Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) το 2020 ο αριθμός των κρουσμάτων έφτασε στο χαμηλότερο επίπεδο όλων των εποχών, αλλά από τότε αναφέρεται ετήσια αύξηση, η οποία το έτος 2020-2021, οπότε εξελισσόταν η επιδημία του COVID-19 ήταν 28,6%.<sup>7</sup> Στον αναπτυσσόμενο κόσμο τα περισσότερα κρούσματα επίκτητης σύφιλης αφορούν την ομάδα των ανδρών που κάνουν σεξ με άνδρες (men having sex with men, MSM).<sup>1</sup> Για την Ελλάδα δεν υπάρχουν πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, αλλά από το 2005 έως το 2012 σημειώθηκε αύξηση κρουσμάτων κατά 42,3%, με τους περισσότερους ασθενείς να είναι Έλληνες που ανήκουν στην ομάδα MSM.<sup>8</sup> Επιπλέον, η σύφιλη έχει αποκτήσει νέο δυναμικό νοσηρότητας και θνησιμότητας, λόγω αμφίδρομης σχέσης με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (human immunodeficiency virus, HIV).<sup>3, 9, 10</sup> Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με σύφιλη είναι έγκυες γυναίκες, με συνέπεια πολλές κυήσεις να καταλήγουν σε αποβολές, πρόωρο εμβρυϊκό θάνατο ή παιδιά με συγγενή σύφιλη.<sup>6</sup>

Το *T. pallidum* παρουσιάζει τροπισμό για πολλούς ιστούς και όργανα του ανθρώπινου σώματος,<sup>3</sup> με αποτέλεσμα η νόσος να απομεινεί κλινικά και ιστολογικά άλλα νοσήματα και να χαρακτηρίζεται ως «ο μεγάλος μιμητής» (“great imitator”).<sup>1</sup> Ο χρόνος επώασης είναι 10-90 ημέρες, συνήθως 21 ημέρες,<sup>1, 2, 5</sup> και με βάση τον εκτιμώμενο χρόνο από την αρχική ροίμωξη, καθώς και τα σημεία και συμπτώματα, η επίκτητη σύφιλη διακρίνεται σε πρώτο στάδιο - πρωτογενής ή πρωτογόνος σύφιλη, δεύτερο στάδιο - δευτερογενής ή δευτερογόνος σύφιλη, λανθάνον στάδιο, και τρίτο στάδιο - τριτογενής ή τριτογόνος σύφιλη.<sup>2, 3, 5, 6, 11</sup> Τα στάδια είναι διαδοχικά και αλληλοεπικαλυπτόμενα και το καθένα έχει ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά και μολυσματικότητα.<sup>3</sup> Το πρώτο στάδιο εμφανίζεται 3-6 εβδομάδες από την έκθεση, το δεύτερο 4-10 εβδομάδες από την εμφάνιση του έλκους και το τρίτο 1-46 χρόνια μετά την εκδήλωση της ροίμωξης.<sup>3, 5, 6</sup> Από

τους ασθενείς που δεν θα υποβληθούν σε θεραπεία θα μεταπέσουν το 25-30% στο δεύτερο και το 10-40% στο τρίτο στάδιο.<sup>2, 5</sup> Το λανθάνον στάδιο διακρίνεται σε πρώιμο (1-2 χρόνια), στη διάρκεια του οποίου οι βλάβες μπορεί να υποτροπιάσουν και ο ασθενής να ξαναγίνει μολυσματικός, και όψιμο (>2 χρόνια).<sup>1, 5</sup> Το πρώτο και το δεύτερο στάδιο, μαζί με το πρώιμο λανθάνον στάδιο χαρακτηρίζονται ως πρώιμη-μεταδοτική σύφιλη και το όψιμο λανθάνον με το τρίτο στάδιο ως όψιμη σύφιλη, στην οποία είναι πολύ μικρή η πιθανότητα μετάδοσης, αλλά πολύ υψηλή η θνησιμότητα εξαιτίας της νόσου.<sup>1, 2</sup> Τα τυπικά συστηματικά σημεία και συμπτώματα κάθε σταδίου παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Στο στόμα μπορεί να εμφανιστούν βλάβες σε όλα τα στάδια της επίκτητης σύφιλης, οι οποίες ενδέχεται να αποτελούν το πρώτο ή και μοναδικό σημείο της.<sup>12, 13</sup> Στη συγγενή σύφιλη είναι χαρακτηριστικές οι δυσπλασίες στους τομείς (τομείς του Hutchinson) και στους γομφίους (γομφίοι του Moon και γομφίοι του Fournier).<sup>14</sup> Οι τομείς Hutchinson, η διάμεση οφθαλμική κερατίτιδα και η νευροαισθητήριο κώφωση αποτελούν τη διαγνωστική για τη νόσο *τριάδα Hutchinson*.<sup>12</sup>

**Πίνακας 1.** Κύρια κλινικά σημεία και συμπτώματα σύφιλης ανά στάδιο

Στάδιο σύφιλης	Σημεία και συμπτώματα
πρώτο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• μονήρες συφιλιδικό έλκος</li> <li>• επιχώριος λεμφαδενίτιδα</li> <li>• πολλαπλά ή και επώδυνα έλκη, ραγάδες</li> </ul>
δεύτερο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• γενικευμένο συμμετρικό εξάνθημα στα άκρα, στις παλάμες και στα πέλματα, στις πλευρές</li> <li>• βλεννώδεις πλάκες</li> <li>• πηλατέα κονδυλώματα</li> <li>• εντοπισμένη αλωπεκία</li> <li>• συστηματικά σημεία και συμπτώματα μικροβιαμίας, όπως πυρετός, κακουχία, αρθραλγίες, μυαλγίες, καρδιαβία, γενικευμένη λεμφαδενίτιδα, φαρυγγίτιδα</li> <li>• ηπατίτιδα, σπληνομεγαλία, περιοστίτιδα, αρθρίτιδα, αορτίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα.</li> <li>• πρώιμη νευροσύφιλη: παράλυση κρανιακών νεύρων (συζυγίες II και VIII), μηνιγγοαγγειακή σύφιλη, νοπτικές και ψυχιατρικές διαταραχές,</li> <li>• βλάβες ωτός και ρινός</li> </ul>
τρίτο	<ul style="list-style-type: none"> <li>• όψιμη νευροσύφιλη: γενικευμένη πάρεση, tabes dorsalis</li> <li>• καρδιαγγειακά νοσήματα: όπως ανεύρυσμα ανιούσας αορτής, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, στεφανιαία νόσος</li> <li>• κομμώματα</li> </ul>

Η αυξημένη επίπτωση της σύφιλης, σε συνδυασμό με τη συχνή και πρώιμη εμφάνιση βλαβών στον στοματικό βλεννογόνο απαιτούν γνώση και εγρήγορση από τον οδοντίατρο για την έγκαιρη διάγνωση, η οποία θα οδηγήσει στη θεραπεία και θα εμποδίσει την εξέλιξη και τη διασπορά της νόσου. Σκοπός της εργασίας είναι η υπενθύμιση των ενδοστοματικών εκδηλώσεων της επίκτητης σύφιλης μέσω της παρουσίασης τεσσάρων περιπτώσεων που διαγνώστηκαν από τις βλάβες στο στόμα.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη διαγνώστηκαν σε ιδιωτικό ιατρείο και έδωσαν έγγραφη συναίνεση για τη χρήση στοιχείων του ατομικού τους φακέλου για εκπαιδευτικούς ή και επιστημονικούς λόγους, με την προϋπόθεση της διασφάλισης των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων τους.

### Περίπτωση 1

Άνδρας 36 ετών εξετάστηκε για «πληγή» στο κάτω χείλος που εμφανίστηκε πριν από περίπου 1,5 μήνα, και έπειτα από μία εβδομάδα συνοδευόταν από διόγκωση στον τράχηλο. Τις τελευταίες ημέρες παρουσίαζε δεκατική πυρετική κίνηση, νυχτερινές εφιδρώσεις, καταβολή δυνάμεων, οστικούς πόνους και δερματικό εξάνθημα. Λόγω προηγούμενης σεξουαλικής επαφής χωρίς προφύλαξη υποπτεύθηκε το ενδεχόμενο σύφιλης και μία εβδομάδα πριν από την προσέλευση υποβλήθηκε με δική του πρωτοβουλία σε αιματολογικό έλεγχο, που έδειξε αύξηση της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) 80 (φ.τ. <15) και των πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP) 9,20 (φ.τ. <0,5) και αρνητική μη-τροπονική δοκιμασία ερευνητικού εργαστηρίου αφροδισίων νοσημάτων (Venereal Disease Research Laboratory, VDRL). Το ιατρικό ιστορικό ήταν ελεύθερο νοσημάτων και κάπνιζε πίπα, περίπου 40-50 γρ./ημέρα.

Η κλινική εξέταση έδειξε στο ερυθρό κράσπεδο του κάτω χείλους μία καλή περιγεγραμμένη, αβαθή εξέλιξη, μέγιστης διάστασης 1 εκ.



**Εικόνα 1. Περίπτωση 1.** Κλινική εικόνα συφιλιδικού έλκους στο ερυθρό κράσπεδο του κάτω χείλους. Καλή περιγεγραμμένη αβαθή εξέλιξη, με ομαλά και λεπτά χείλη, χωρίς ερυθρηματώδη άλω, επίπεδο εξέριυθο πυθμένα.

Είχε ομαλά και λεπτά χείλη χωρίς ερυθρηματώδη άλω, επίπεδο εξέριυθο πυθμένα και στην ψηλάφηση ήταν ανώδυνη, με υπόσκληρη βάση, και μη-αιμορραγική. Ο υπόλοιπος στοματικός βλεννογόνος ήταν ελεύθερος παθολογικών ευρημάτων. Στην ψηλάφηση του τραχήλου εντοπίστηκαν αμφίπλευρα διογκωμένοι, ανώδυνοι λεμφαδένες. Στο δέρμα του κορμού και των άκρων υπήρχαν βλάβες συμβατές με κηλοδοβλατιδώδες εξάνθημα.

Με την πιθανή διάγνωση συφιλιδικού έλκους επαναλήφθηκαν οι δοκιμασίες. Η VDRL ήταν θετική σε αραιώση 1:32 και η δοκιμασία προσροφηθέντος φθορίζοντος τρεπονημικού αντισώματος (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption, FTA) IgG 6,6 (θετικό >1,1) και IgM 1,3 (θετικό >1,1). Η τελική διάγνωση ήταν συφιλιδικό έλκος και συνεκτιμώντας τον χρόνο εμφάνισης, με τα λοιπά σημεία και συμπτώματα, ο ασθενής κατατάχθηκε στο δεύτερο στάδιο σύφιλης.

### Περίπτωση 2

Άνδρας 48 ετών παραπέμφθηκε για «άφθα» στο άνω χείλος, αναφερόμενης διάρκειας ενός μηνός. Σύμφωνα με τον ασθενή, η βλάβη ήταν ανώδυνη, δεν παρουσίαζε μεταβολές στο μέγεθος και δεν είχε επουλωθεί παρά τη χρήση διαφόρων τοπικών αντισηπτικών-επουλωτικών σκευασμάτων. Στο ατομικό αναμνηστικό περιλαμβανόταν υπέρταση ελεγχόμενη με αμλοδιπίνη και δεν κάπνιζε.

Κλινικά, παρατηρήθηκε στη μεσότητα του βλεννογόνου του άνω χείλους καλή περιγεγραμμένη, ωοειδής, αβαθής εξέλιξη με ομαλά όρια και εξέριυθο επίπεδο πυθμένα. Δεν είχε ερυθρηματώδη άλω και στην ψηλάφηση ήταν ανώδυνη, με υπόσκληρη βάση και μη-αιμορραγική.

Ο υπόλοιπος στοματικός βλεννογόμος ήταν φυσιολογικός. Η εξέταση του τραχήλου ανέδειξε αμφίπλευρη, ανώδυνη λεμφαδενίτιδα. Στις εκτεθειμένες επιφάνειες του δέρματος δεν εντοπίστηκαν βλάβες και ο ασθενής επιβεβαίωσε πως δεν είχε προσέξει κάποια μεταβολή στο δέρμα του.



**Εικόνα 2. Περίπτωση 2.** Κλινική εικόνα συφιλιδικού έλκους. Καλή περιγεγραμμένη, ωοειδής, αβαθής εξέλιξη με ομαλά όρια και εξέριυθο επίπεδο πυθμένα στη μεσότητα του βλεννογόνου του άνω χείλους. Δεν έχει ερυθρηματώδη άλω.

Με την πιθανή διάγνωση συφιλιδικού έλκους έγινε αιματολογικός και ορολογικός έλεγχος, που έδειξε TKE 72 (φ.τ. <15), CRP 26,90 (φ.τ. <0,6), VDRL ασθενώς θετική σε αραιώση 1:8, FTA-IgG ασθενώς θετική σε αραιώση 1:20, και FTA-IgM αρνητικό. Η τελική διάγνωση ήταν συφιλιδικό έλκος και με βάση των εκτιμώμενο χρόνο εμφάνισης της βλάβης και την έλλειψη κλινικών σημείων και συμπτωμάτων βακτηριαμίας, ο ασθενής ταξινομήθηκε στο πρώτο στάδιο.

### Περίπτωση 3

Άνδρας 54 ετών παραπέμφθηκε για διάγνωση και αντιμετώπιση «ερυθρών κηλίδων» στο στόμα. Ο ασθενής εντόπισε τις βλάβες σε αυτοεξέταση, περίπου 3 μήνες πριν από την προσέλευση, λόγω συμπτωμάτων φαρυγγίτιδας. Πριν από 5 μήνες είχε παρουσιάσει «άφθα» στο στόμα που «επουλώθηκε» έπειτα από αγωγή η οποία χορηγήθηκε επί έναν περίπου μήνα με τοπικά αντισηπτικά σκευάσματα και *per os* χορήγηση βαλασικλοβίρης 500mg x 2 και αζιθρομυκίνης 500mg x 2. Είχε δεκαημέρη πυρετική κίνηση και νυκτερινές εφιδρώσεις, ένιωθε καταβολή δυνάμεων και είχε χάσει 2-3 κιλά. Ο ασθενής ζούσε με HIV και λάμβανε αντιρετροϊκή αγωγή (highly active antiretroviral therapy, HAART) τα τελευταία 3 χρόνια. Λόγω της παρουσίας των γενικών σημείων και συμπτωμάτων, είχε υποβληθεί πρόσφατα σε ανοσολογικό έλεγχο, που έδειξε πως το ιικό φορτίο ήταν αρνητικό και ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων 557/mm<sup>3</sup> (φ.τ. 500-1500). Δεν είχε άλλες συν-νοσηρότητες και κάπνιζε 2-3 τσιγάρα την ημέρα.

Η ενδοστοματική εξέταση έδειξε στα προστοματικά ούλα, στη σκληρή υπερώα και στα οπίσθια παρίσθια λευκές βλάβες, που αποκολλούνταν εύκολα καταλείποντας εξέρυθρες κηλίδες.

Οι βλάβες ήταν ανώδυνες, μαλακές και μη αιμορραγικές στην ψηλάφηση. Στον τράχηλο ανιχνεύτηκαν διογκωμένοι, ανώδυνοι λεμφαδένες, αμφίπλευρα.

Η πιθανή διάγνωση ήταν βηεννώδεις πλάκες. Ο ορολογικός έλεγχος έδειξε VDRL 32,63 (φ.τ. <1), FTA-IgG θετικό σε αραιώση 1:10 και FTA-IgM αρνητικό, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση σύφιλης δευτέρου σταδίου.

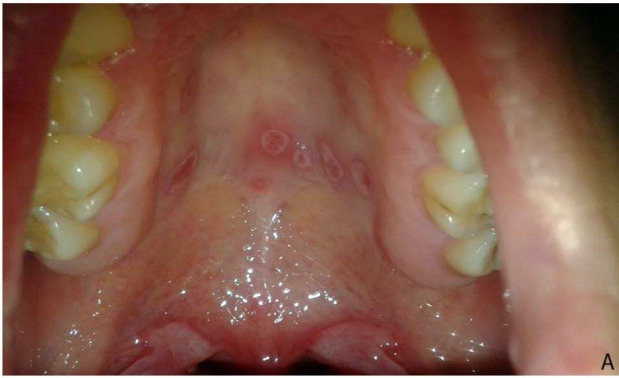
### Περίπτωση 4

Γυναίκα 20 ετών παραπέμφθηκε για λευκές βλάβες που έγιναν τυχαία αντιληπτές σε οδοντιατρικό έλεγχο 10 ημέρες πριν από την εξέταση. Το ιατρικό ιστορικό ήταν ελεύθερο και δεν κάπνιζε. Γενική αίματος που είχε γίνει πριν από 7 ημέρες έδειξε TKE 45 (φ.τ. <20). Η ενδοστοματική εξέταση έδειξε στην υπερώα και στις συγχειλίδες κυκλοτερείς λευκές περιοχές που αποκολλήθηκαν με ήπια πίεση καταλείποντας ωοειδείς εξέρυθρες κηλίδες.



Εικόνα 3. Περίπτωση 3. Συφιλιδικές βηεννώδεις πλάκες (Α) στα προστοματικά ούλα, (Β) στη σκληρή υπερώα και (Γ) στα οπίσθια παρίσθια.

Οι βλάβες ήταν ανώδυνες, μαλακές και μη αιμορραγικές στην ψηλάφηση. Η ασθενής έδειξε επίσης ερυθματώδεις περιοχές στο δέρμα των κάτω άκρων που είχε αντιληφθεί πριν από «λίγες» ημέρες. Η πιθανή διάγνωση ήταν συφιλιδικές βηεννώδεις πλάκες. Ο ορολογικός έλεγχος έδειξε VDRL θετικό, FTA-IgG θετικό και FTA-IgM αρνητικό. Τα ευρήματα επιβεβαίωσαν την κλινική διάγνωση βηεννώδων πλάκων σε σύφιλη δευτέρου σταδίου.



**Εικόνα 4. Περίπτωση 4.** Συφιλιδικές βλεννώδεις πλάκες (Α) στη σκληρή και μαλακή υπερώα, (Β) οι βλάβες της σκληρής υπερώας έπειτα από ήπια τριβή με γάζα παρουσιάζονται ως ερυθρές κηλίδες, και (Γ) στη δεξιά συγχειλία.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Με τη διάγνωση σύφιλης οι ασθενείς των περιπτώσεων 1, 2 και 4 παραπέμφθηκαν για δερματολογική συνεκτίμηση και ο ασθενής της περίπτωσης 3 στον λοιμοξιολόγο που τον παρακολούθησε για την HIV λοίμωξη. Όλοι ακολούθησαν θεραπεία με ενδομυϊκή χορήγηση βενζαθινικής πενικιλίνης G. Στους ασθενείς των περιπτώσεων 3 και 4 οι βλάβες εξαλείφθηκαν και έναν χρόνο περίπου μετά την αρχική εξέταση οι τιμές των VDRL και FTA-IgM ήταν αρνητικές, ενώ οι τιμές της FTA-IgG ήταν θετικές. Οι ασθενείς των περιπτώσεων 1 και 2 δεν επανήλθαν για επανεξέταση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σύφιλη μπορεί να παρουσιάσει εκδηλώσεις στον στοματικό βλεννογόνο σε κάθε στάδιο. Σε μελέτη

339 περιπτώσεων σύφιλης με εκδηλώσεις από το στόμα, προερχόμενων από 18 κέντρα της Νοτίου Αμερικής, βρέθηκε πως 12% των ασθενών διαγνώστηκε στο πρώτο στάδιο, 86,7% στο δεύτερο και 0,9% στο τρίτο.<sup>13</sup> Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, στην οποία συγκεντρώθηκαν στοιχεία από 236 περιπτώσεις σύφιλης στον στοματικό βλεννογόνο, αναφέρθηκε πως 19,5% των ασθενών βρισκόταν στο πρώτο στάδιο, 69,1% στο δεύτερο και 8,1% στο τρίτο.<sup>15</sup> Κατά κανόνα, οι περισσότεροι ασθενείς με βλάβες σύφιλης στον στοματικό βλεννογόνο είναι άνδρες μέσης ηλικίας 30-40 έτη.<sup>13, 15, 16</sup> Σε συμφωνία με τα παραπάνω, στα περιστατικά που παρουσιάζονται 3/4 ασθενείς διαγνώστηκαν στο δεύτερο στάδιο της νόσου, 3/4 ασθενείς ήταν άνδρες και η ηλικία κάλυπτε το φάσμα του σεξουαλικά ενεργού πληθυσμού. Οι ενδοστοματικές εκδηλώσεις της σύφιλης είναι μη-ειδικές, καθιστώντας τη διάγνωση της νόσου δύσκολη. Το συφιλιδικό έλκος (syphilis chancre) αναγνωρίζεται στο 1-12% των ασθενών με επίκτητη σύφιλη πρώτου σταδίου.<sup>3</sup> Το συφιλιδικό έλκος στόματος αποτελεί το 40-75% των συφιλιδικών ελκών εκτός γεννητικών οργάνων,<sup>12</sup> συχνή πρώτη εκδήλωση της νόσου,<sup>12</sup> αλλά και τη συχνότερη εκδήλωση του πρώτου<sup>13, 15</sup> και δεύτερου σταδίου<sup>15</sup> στην περιοχή. Αναπτύσσεται 2-3 εβδομάδες μετά τον ενδοφθαλμισμό του *T. pallidum*. Οι συγχειλίες-χειίλη και η γλώσσα είναι οι συχνότερες θέσεις εμφάνισης.<sup>13, 15</sup> Όπως στις περιπτώσεις που παρουσιάζονται, το συφιλιδικό

έλκος είναι κατά κανόνα μονήρες, ανώδυνο, με ομοιογενή πυθμένα και υπόσκληρη βάση και συχνά συνοδεύεται από ανώδυνη τραχηλική λεμφαδενίτιδα.<sup>3, 13, 15</sup> Είναι πολύ μολυσματικό και αυτοϊάται σε 3-8 εβδομάδες, με αποτέλεσμα μόνο το 30-40% των ασθενών να διαγιγνώσκονται σε αυτό το στάδιο.<sup>12</sup> Ο ασθενής της περίπτωσης 2 ταξινομήθηκε στο πρώτο στάδιο επειδή απουσίαζαν κλινικά σημεία και συμπτώματα βακτηριαιμίας, όπως πυρετός, ρίγη, κακουχία, δερματικές βλάβες κλπ. Αν και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής στο περιφερικό αίμα είναι περισσότερο συμβατοί με συστηματική νόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί ο ρόλος τους στη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με σύφιλη.<sup>17</sup> Αντίθετα, ο ασθενής της περίπτωσης 1 είχε ένα «τυπικό» συφιλιδικό έλκος, αλλά παρουσίαζε συστηματικά σημεία και συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου του δερματικού εξανθήματος, συμβατών με το δεύτερο στάδιο.

Στο δεύτερο στάδιο η λοίμωξη διασπείρεται αιματογενώς και γίνεται συστηματική νόσος, οπότε εκδηλώνονται σημεία και συμπτώματα, όπως δερματικές βλάβες, πυρετός, κακουχία και γενικευμένη λεμφαδενίτιδα.<sup>16</sup> Οι βλάβες στον βλεννογόνο είναι συχνές και μπορεί να είναι ελκοδιαβρωτικές ή υπερηλιαστικές, χρόνιες ή οξείες, ανώδυνες ή επώδυνες, εντοπισμένες ή πολυεστιακές και να συνοδεύονται ή να μη συνοδεύονται από δερματικές βλάβες.<sup>7, 12, 18</sup> Τυπικές είναι οι βλεννώδεις πλάκες (mucous patches)<sup>13, 16, 18</sup>, που μπορεί να συνοδεύονται από επιχώρια λεμφαδενίτιδα<sup>13, 15</sup> και δερματικό εξάνθημα.<sup>13, 18</sup> Οι βλεννώδεις

πλάκες είναι ελαφρώς επηρμένες λευκές ή λευκόφαιες βλάβες που αποκοιλιώνονται καταλείποντας ερυθρές περιοχές οι οποίες αντιπροσωπεύουν διαβρώσεις ή εξελκώσεις, είναι δε κατά κανόνα ποληλαπλής και πολύ μολυσματικές.<sup>13, 15, 18</sup> Η διάκριση μεταξύ βλεννωδών πλάκων και συφιλιδικού έλκους δεν είναι ποληλής φορές εφικτή, γι' αυτό και στη βιβλιογραφία υπάρχουν αποκλίσεις αναφορικά με τη σχετική συχνότητά τους<sup>1</sup> και σε κάποιες μελέτες τα έλκη περιγράφονται ως συχνότερες βλάβες και στο δεύτερο στάδιο.<sup>16</sup> Κύριες θέσεις ανάπτυξης των βλεννωδών πλάκων/ελκώσεων είναι η γλώσσα, τα χείλη-συγχειρίδες και η υπερώα και ποληλής φορές προσβάλλονται διαφορετικές θέσεις ταυτόχρονα.<sup>13, 15, 18</sup> Τα πλάτα κονδυλώματα (condyloma lata) παρατηρούνται συχνά στο δέρμα ως λευκές ή λευκόφαιες (μη αποκοιλιώμενες) πλάκες με μυρμηκιάδη επιφάνεια ή ως διογκώσεις, συχνά αναπτύσσονται στην περιφέρεια του έλκους, είναι δε ασυνήθιστα στο στόμα.<sup>5, 15, 18</sup> Τα σημεία του δεύτερου σταδίου υποχωρούν χωρίς θεραπεία σε 2-6 εβδομάδες από την εμφάνισή τους και μπορεί να υποτροπιάσουν στο 1/4, περίπου των ασθενών.<sup>6</sup>

Η ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων της σύφιλης στο δεύτερο στάδιο<sup>12</sup> φαίνεται και από τα τρία περιστατικά που παρουσιάζονται: δύο από τους τρεις ασθενείς εμφάνισαν κλινική εικόνα συμβατή με βλεννώδεις πλάκες και ένας με έλκος, όλοι είχαν ανώδυνη, αμφίπλευρη τραχηλική λεμφαδενίτιδα, δύο περιέγραψαν συστηματικά σημεία και συμπτώματα βακτηριαιμίας και σε δύο υπήρχαν συμβατές με σύφιλη δερματικές βλάβες. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε παρατηρήσει βλάβες στον βλεννογόνο της πρωκτογεννητικής περιοχής, αλλιώς με βάση το ιστορικό δεν μπορεί να τεκμηριωθεί αν η πρωτόγονος βλάβη εμφανίστηκε στο στόμα πριν από την εξέλιξη στο δεύτερο στάδιο. Εξαιρεση αποτελεί η περίπτωση 3, όπου είναι πιθανόν πως η «άφθα» που «επουλήθηκε» με τοπικά αντισηπτικά και *per os* αντιμικροβιακή και αντιική αγωγή ήταν συφιλιδικό έλκος το οποίο αυτοϊάθηκε. Με την παραπάνω εικόνα συμφωνεί η παρατήρηση πως περίπου 2/3 ασθενείς με σύφιλη δεύτερου σταδίου δεν μπορεί να θυμηθεί την παρουσία έλκους.<sup>5</sup>

Στο τρίτο στάδιο, που θεωρείται σπάνιο στον αναπτυγμένο κόσμο, οι βλάβες στο στόμα έχουν τη μορφή των κομμωμάτων ή gummata, και της ατροφικής ή διάμεσης γλωσσίτιδας.<sup>7, 19</sup> Τα κομμώματα εμφανίζονται κλινικά ως οζώδεις ελκωμένες βλάβες που προκαλούν ιστική καταστροφή.<sup>19</sup> Αναπτύσσονται κατά κανόνα στη σκληρή υπερώα, όπου προκαλούν καταστροφή του οστού, διάτρηση της υπερώας<sup>18</sup> και καταστροφή του ρινικού διαφράγματος, η οποία οδηγεί στη χαρακτηριστική παραμόρφωση της μύτης με τη μορφή σέλιας αλόγου (*εφιπποειδής μύτη*), ενώ όταν προσβάλλει τη μαλακή υπερώα, προκαλεί αλλοίωση της φωνής.<sup>13, 15</sup> Στην ατροφική γλωσσίτιδα η γλώσσα είναι λεία και εξέρυθρη λόγω μερικής ή πλήρους απώλειας των τριχοειδών θηλών και στη διάμεση γλωσσίτιδα εμφανίζει λοβωτή, ανώμαλη επιφάνεια.<sup>7</sup> Στο έδαφος της γλωσσίτιδας μπορεί να αναπτυχθεί συφιλιδική λευκοπληκία, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος.<sup>19</sup>

Ο ασθενής της περίπτωσης 3 ανήκει στην ομάδα των ατόμων που ζουν με HIV. Η σχέση σύφιλης, όπως και άλλων σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, και HIV λοίμωξης είναι ισχυρή, ιδιαίτερα στον πληθυσμό των MSM,<sup>1, 3</sup> γι' αυτό συστήνεται προληπτικός έλεγχος των ατόμων που ζουν με HIV για σύφιλη.<sup>3, 6</sup> Η σχέση χαρακτηρίζεται ως συνεργητική, επειδή οι συφιλιδικές ελκώσεις ευνοούν τη μόλυνση και τη μετάδοση του HIV, αλλιώς και η ανοσοκαταστολή που επάγεται από τον HIV ευνοεί τη μόλυνση και τη λοίμωξη από *T. pallidum*, επιβαρύνει την κλινική πορεία της σύφιλης, και ενδεχομένως επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή.<sup>1, 3, 9, 10</sup> Επιπλέον, η HIV λοίμωξη μπορεί να επηρεάζει τη διάγνωση της σύφιλης, π.χ. στα άτομα που ζουν με HIV είναι συχνότερες οι ποληλαπλής βλάβες<sup>10</sup> και τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε μη-τρεπονημικές δοκιμασίες.<sup>3</sup>

Η κλινική διαφορική διάγνωση της σύφιλης περιλαμβάνει ποληλής βλάβες τοπικής και συστηματικής αιτιολογίας,<sup>7, 20, 21</sup> και το 60% των ασθενών με σύφιλη δεύτερου σταδίου έχουν επισκεφθεί περισσότερους από δύο γιατρούς πριν από την τελική διάγνωση της νόσου.<sup>17</sup> Στις περιπτώσεις που παρουσιάζονται, 3/4 ασθενείς είχαν εξεταστεί από έναν γιατρό και είχαν υποβληθεί σε εξετάσεις πριν από την τελική διάγνωση. Το συφιλιδικό έλκος μπορεί να μοιάζει με το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, με αντιδραστικές βλάβες, όπως το τραυματικό έλκος και η νεκρωτική σιελαδενομεταπλασία, με λοίμωδεις βλάβες, όπως εν των βάθει μυκητιάσεις, φυματίωση και ερπητολοιμώξεις, με τις υποτροπιάζουσες άφθες και με δερματοβλεννογόνια νοσήματα, όπως η πέμφιγα, το πεμφιγοειδές, και ο ερυθηματώδης λύκος. Οι συφιλιδικές βλεννώδεις πλάκες μπορεί να απομimούνται βλάβες του στοματικού βλεννογόνου που σχετίζονται με χρόνια ερεθισμό, όπως την τραυματική κεράτωση, την καντιντίαση, τον ομαλό λειχήνα, τη λευκοπληκία και την ερυθροπληκία, την τριχωτή λευκοπληκία της γλώσσας, τις βλάβες της νόσου Crohn, ιδιαίτερα τη βλαστική ψοστοματίτιδα και μερικές φορές τη γεωγραφική στοματίτιδα. Τέλος, οι οζώδεις βλάβες του τρίτου σταδίου μοιάζουν με αντιδραστικές βλάβες και νεοπλασμάτα των μαλακών ιστών, καθώς και τις βλάβες της σαρκοειδωσης.

Κύριο παθολογοανατομικό εύρημα στη σύφιλη είναι η αποφρακτική ενδοαρτηρίτιδα.<sup>3</sup> Η ιστολογική εξέταση στο πρώτο και το δεύτερο στάδιο της νόσου δείχνει απώλεια του επιθηλίου ή ψευδοεπιθηλιοματωειδή/ψωριασιόμορφη υπερπλασία με έντονη εξωκύτωση, στα έλκη και στις πλάκες αντίστοιχα, και πυκνή φλεγμονώδη διήθηση του χορίου, αποτελούμενη κυρίως από πλάσματοκύτταρα που παρουσιάζουν χαρακτηριστική περιγγειακή και περινευρική κατανομή.<sup>1, 5, 7, 12, 13, 16</sup>

Στο τρίτο στάδιο είναι χαρακτηριστική η παρουσία των κομμωμάτων, που είναι επιθηλιοειδή κοκκιώματα με κεντρική νέκρωση.<sup>1</sup> Αν και μη-ειδική, η ιστολογική εικόνα βοηθά κυρίως στον διαγνωστικό αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων.<sup>12</sup> Όταν υπάρχει αυξημένη κλινική υποψία, μπορεί να γίνει άμεση αναζήτηση του *T. pallidum* με ιστοχημική χρώση (Warthin

Starry) ή ανοσοϊστοχημική χρώση,<sup>12</sup> η διαγνωστική αξία των οποίων είναι περιορισμένη σε βλάβες από τον στοματικό βλεννογόνο, λόγω της φυσιολογικής παρουσίας τρεπονημάτων στο στοματικό μικροβίωμα,<sup>5</sup> που μπορεί να δώσουν διασταυρούμενη αντίδραση με αντισώματα κατά του *T. pallidum*.<sup>1, 12</sup>

Η διάγνωση της σύφιλης στηρίζεται στην αναζήτηση είτε του τρεπονηματος άμεσα σε επίχρισμα από βλάβες, είτε των αντισωμάτων στον ορό του αίματος.<sup>6</sup> Στην πρώτη κατηγορία δοκιμασιών περιλαμβάνονται η μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου, ο άμεσος ανοσοφθορισμός και μοριακές δοκιμασίες, όπως οι μέθοδοι αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) και PCR πραγματικού χρόνου (real time PCR). Η μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου έχει υψηλή ευαισθησία και θεωρείται «ο χρυσός κανόνας» για τη γρήγορη διάγνωση της σύφιλης στο δέρμα, αλλά είναι τεχνικά απαιτητική και στο στόμα δίνει ψευδώς θετικά αποτελέσματα, λόγω της παρουσίας σπειροχαιτών στο φυσιολογικό μικροβίωμα.<sup>6</sup>

Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι μη-τρεπονημικές και οι τρεπονημικές ορολογικές δοκιμασίες, που ανιχνεύουν μη-ειδικά αντισώματα κατά του συμπλέγματος της καρδιολιπίνης-ηλεκθίνης-χοηστερόλης και αντισώματα κατά του τρεπονηματος αντίστοιχα. Είναι οι μέθοδοι επιλογής για τη διαλογή, τη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής.<sup>1</sup> Η ευαισθησία τους στο πρώτο στάδιο κυμαίνεται από 46%-100%<sup>6</sup> και είναι πολύ υψηλή στο δεύτερο και το τρίτο στάδιο της νόσου, ώστε η συνολική ευαισθησία φθάνει το 70-80%.<sup>1</sup> Από τις μη-τρεπονημικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται ως μέθοδοι διάγνωσης και παρακολούθησης της πορείας της νόσου, συχνότερα εφαρμοζόμενες στην κλινική πράξη είναι η VRDL και RPR.<sup>1, 6</sup> Τα αποτελέσματα των μη-τρεπονημικών επιβεβαιώνονται από τις τρεπονημικές δοκιμασίες, όπως είναι η FTA – Abs.<sup>1</sup> Οι δοκιμασίες αυτές θετικοποιούνται νωρίτερα από τις μη-τρεπονημικές, παραμένουν θετικές εφ' όρου ζωής, χωρίς να επηρεάζονται από το στάδιο της νόσου και τη θεραπεία, συνεπώς δεν μπορούν να διακρίνουν μια νέα λοίμωξη από μια παρεληθούσα ή μια λοίμωξη που δεν θεραπεύτηκε.<sup>1</sup> Όλες οι δοκιμασίες μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικά (π.χ. σε ιογενείς λοιμώξεις, ανοσοποίηση, αυτοάνοσα νοσήματα, ενδοφλέβια ναρκωτικά, γήρας, εγκυμοσύνη) ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (π.χ. HIV λοίμωξη).<sup>1</sup> Γι' αυτό κατά για τη διάγνωση γίνονται συνήθως διαδοχικά μία μη-τρεπονημική, που εντοπίζει άτομα με πιθανή λοίμωξη, και μία τρεπονημική, που επιβεβαιώνει το αποτέλεσμα.<sup>1</sup> Οι τρεπονημικές δοκιμασίες θετικοποιούνται 1-2 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του έλκους,<sup>5</sup> γι' αυτό και συνιστάται σε ασθενείς με ύποπτες βλάβες για σύφιλη η επανάληψή τους 1, 2, και 6 εβδομάδες μετά την εμφάνιση της βλάβης.<sup>2, 5</sup> Χαρακτηριστικό παράδειγμα της πιθανότητας εμφάνισης ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος είναι η αρνητική VDRL στον ασθενή της πρώτης περίπτωσης, που θετικοποιήθηκε λίγες ημέρες αργότερα και επιβεβαιώθηκε με την FTA-Abs.

Η σύφιλη είναι ιάσιμη νόσος και η τυπική αντιμετώπισή της συνίσταται στην ενδομυϊκή χορήγηση 2.400.000 IU βενζαθίνης βενζυπενικιλίνης, στην οποία το *T. pallidum* είναι ευαίσθητο.<sup>1</sup> Ανάλογα με το στάδιο της σύφιλης, τροποποιείται η διάρκεια της θεραπείας, π.χ. εφάπαξ δόση για την πρώιμη σύφιλη και 1 δόση ανά εβδομάδα επί 3 εβδομάδες για την όψιμη σύφιλη. Συνήθως, οι βλάβες υποστρέφουν σε λίγες ημέρες και οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση κάθε 3-6 μήνες για 1 χρόνο.<sup>5</sup> Η σύφιλη δεν καταλείπει ανοσία με αποτέλεσμα στις ΗΠΑ ετησίως το 15-20% των περιπτώσεων σύφιλης να συνιστούν επαναλοιμώξεις.<sup>1</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι ενδοστοματικές εκδηλώσεις της επίκτητης σύφιλης αφορούν κυρίως το πρώτο και δεύτερο στάδιο της νόσου και έχουν τη μορφή του συφιλιδικού έλκους και των βλεννώδων πλάκων, αντίστοιχα.
- Η κλινική εικόνα των ασθενών με επίκτητη σύφιλη και ενδοστοματικές εκδηλώσεις παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία, ιδιαίτερα στο δεύτερο στάδιο. Η μη-ειδική κλινική εικόνα μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της διάγνωσης.
- Η συνεργητική σχέση της επίκτητης σύφιλης με τη λοίμωξη από HIV επιβάλλει αυξημένο δείκτη υποψίας για σύφιλη στα άτομα που ζουν με HIV.
- Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης απαιτούνται ειδικές ορολογικές δοκιμασίες.
- Η επίκτητη σύφιλη είναι ιάσιμη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HOOK EW, 3rd. Syphilis. *Lancet* 2017, 389: 1550-7.
2. JANIER M, UNEMO M, DUPIN N, TIPLICA GS, POTOCNIK M, PATEL R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35: 574-88.
3. FICARRA G, CARLOS R. Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications. *Head Neck Pathol* 2009, 3: 195-206.
4. NEWMAN L, ROWLEY J, VANDER HOORN S, ET AL. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One* 2015, 10: e0143304.
5. O'BYRNE P, MACPHERSON P. Syphilis. *BMJ* 2019, 365: I4159.
6. RAMCHANDANI MS, CANNON CA, MARRA CM. Syphilis: A Modern Resurgence. *Infect Dis Clin North Am* 2023, 37: 195-22.
7. CDC. Syphilis. <https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-msm-syphilis.htm>. Τελευταία ενημέρωση 16 Ιουλίου 2023.

8. KANELLEAS A, STEFANAKI C, STEFANAKI I, ET AL. Primary syphilis in HIV-negative patients is on the rise in Greece: epidemiological data for the period 2005-2012 from a tertiary referral centre in Athens, Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29: 981-4.
9. TSACHOURIDOU O, SKOURA L, CHRISTAKI E, ET AL. Syphilis on the rise: A prolonged syphilis outbreak among HIV-infected patients in Northern Greece. *Germes* 2016, 6: 83-90.
10. ΠΙΠΕΡΙΔΟΥ Μ, ΒΑΛΑΓΚΟΥΤΗ Δ, ΜΕΤΑΛΛΙΔΗΣ Σ, ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗΣ Α. Στοματικές και περιστοματικές εκδηλώσεις δευτερογενούς σύφιλης σε ασθενή με υποκείμενη HIV- λοίμωξη. *ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ* 2014, 71: 144-7.
11. HOOK EW, 3RD, MARRA CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med* 1992, 326: 1060-9.
12. SMITH MH, VARGO RJ, BILODEAU EA, ET AL. Oral Manifestations of Syphilis: a Review of the Clinical and Histopathologic Characteristics of a Reemerging Entity with Report of 19 New Cases. *Head Neck Pathol* 2021, 15: 787-95.
13. DE ANDRADE BAB, DE ARRUDA JAA, GILLIGAN G, ET AL. Acquired oral syphilis: A multicenter study of 339 patients from South America. *Oral Dis* 2022, 28: 1561-72.
14. NISSANKA-JAYASURIYA EH, ODELL EW, PHILLIPS C. Dental Stigmata of Congenital Syphilis: A Historic Review With Present Day Relevance. *Head Neck Pathol* 2016, 10: 327-31.
15. KHAN M, SHARMA A, HATHORN T, ET AL. The Mucosal Manifestations of Syphilis in the Head and Neck. *Ear Nose Throat J* 2023, 1455613231165159.
16. ZHOU X, WU MZ, JIANG TT, CHEN XS. Oral Manifestations of Early Syphilis in Adults: A Systematic Review of Case Reports and Series. *Sex Transm Dis* 2021, 48: e209-14.
17. FOWLER W. The erythrocyte sedimentation rate in syphilis. *Br J Vener Dis* 1976, 52: 309-12.
18. LAMPROS A, SETA V, GERHARDT P, ISNARD C, HUSSON C, DUPIN N. Oral forms of secondary syphilis: An illustration of the pitfalls set by the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2021, 84: 348-53.
19. 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.
20. SCHUCH LF, DA SILVA KD, DE ARRUDA JAA, ET AL. Forty cases of acquired oral syphilis and a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019, 48: 635-43.
21. DE ARRUDA JAA, DO VALLE IB, MESQUITA RA, SILVA TA. Oral syphilis. *J Am Acad Dermatol* 2021, 84: e101-2.