

# Περίπτωση συγγενούς σύφιλης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Στεφανάκη Χ.  
Χατζηβασιλείου Μ.

Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

## Περίληψη

Ακόμη και μετά ένα αιώνα από την ανακάλυψη της πενικιλίνης ακόμη βρισκόμαστε αντιμέτωποι με νέες περιπτώσεις συγγενούς σύφιλης. Παρουσιάζουμε μία περίπτωση συγγενούς σύφιλης και κάνουμε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη διάγνωση και θεραπεία της σύφιλης εγκύου και σχετικά με τη διάγνωση και θεραπεία της συγγενούς σύφιλης.

## *A Case of Congenital Syphilis ~ Review of Treatment*

*Stefanaki Ch., Chatzivasiliou M.*

## Summary

A century after the invention of penicillin, new cases of congenital syphilis are still emerging. Here we present a case of congenital syphilis and we review the diagnosis and treatment of syphilis in pregnancy and we also review the treatment and diagnosis of congenital syphilis.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ** • Σύφιλη, έγκυος, πενικιλίνη

**KEY WORDS** • Syphilis, pregnancy, penicillin

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζουμε περίπτωση εγκύου 16 εβδομάδων, ηλικίας 37 ετών, από τη Γεωργία, η οποία προσήλθε στο Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός με θετική εξέταση RPR (μη ειδική τρεπονημική οροαντίδραση) στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου. Η ασθενής δεν είχε παρουσιάσει ποτέ στο παρελθόν συμπτώματα συμβατά με σύφιλη (έλκος γεννητικής περιοχής ή στοματικής κοιλότητας ή εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες) και δεν είχε λάβει ποτέ αγωγή για σύφιλη. Το ατομικό της αναμνηστικό ήταν ελεύθερο, δεν ελάμβαν

νε καμία φαρμακευτική αγωγή διαρκείας και κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίαζε συφιλιδικές εκδηλώσεις στο δέρμα, γεννητικά όργανα και στοματική κοιλότητα. Ακολούθησε πλήρης ορολογικός έλεγχος στο εργαστήριο STDs του Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός που έδειξε VDRL ασθενώς θετική, *Tr. pallidum* EIA IgG θετική, IgM αρνητική, FTA-Abs IgG εντόνως θετική, IgM αρνητική, TRHA θετική σε τίτλο 1/2560, anti-HIV 1,2 αρνητικά. Καθώς ο ορολογικός έλεγχος της ασθενούς σε σχέση με την κλινική της εικόνα ήταν συμβατός με τη διάγνωση της όψιμης λανθάνουσας σύφιλης, η ασθενής εισήχθη στο Νο-

σοκομείο και έλαβε 10ημερο αγωγή με κρυσταλλική πενικιλίνη 24000000 U/24ωρο.

Ο σύζυγος της ασθενούς δεν παρουσίαζε κανένα σύμπτωμα κατά την κλινική εξέταση και δεν ανέφερε διάγνωση σύφιλης στο παρελθόν. Όμως ο ορολογικός έλεγχος του συζύγου έδειξε VDRL ασθενώς θετική, Tr pallidum EIA IgG θετική, IgM αρνητική, FTA-Abs IgG εντόνως θετική, IgM αρνητική, ΤΡΗΑ θετική σε τίτλο 1/2560 και anti-HIV1,2 αρνητική. Ο ασθενής υπερβλήθη σε καρδιολογική, οφθαλμολογική και νευρολογική εξέταση, οι οποίες ήταν φυσιολογικές. Ο έλεγχος του ΕΝΥ του συζύγου για λεύκωμα, σάκχαρο και κύτταρα ήταν φυσιολογικός, ενώ οι VDRL, Tr pallidum EIA IgG, IgM, FTA-Abs IgG, IgM, ΤΡΗΑ του ΕΝΥ ήταν αρνητικές, οπότε ετέθη η διάγνωση της όψιμης λανθάνουσας σύφιλης. Ο σύζυγος έλαβε εβδομαδιαίες ενέσεις βενζανθινικής πενικιλίνης σύνολο 7.200.000U.

Η εγκυμοσύνη της ασθενούς εξελίχθηκε ομαλά και γέννησε φυσιολογικό τελειόμνο νεογνό 36 εβδομάδων. Το νεογνό παρουσίαζε κατά τη γέννηση τον ακόλουθο ορολογικό έλεγχο: VDRL αρνητική, Tr pallidum EIA IgM αρνητική, IgG θετική, FTA-Abs IgG εντόνως θετική, IgM αρνητική, ΤΡΗΑ θετική σε τίτλο 1/2560, ενώ 6 μήνες μετά ο ορολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός.

Η ασθενής ήταν μπιτέρα ενός γιου 17 ετών, και μιας κόρης 10 ετών οι οποίοι γεννήθηκαν στη Γεωργία. Καθώς ο χρόνος της μόλυνσης της ασθενούς δεν μπορούσε να προσδιοριστεί και δεν είχε υποβληθεί στις απαραίτητες εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου στη Γεωργία, ακολούθησε ορολογικός έλεγχος της κόρης ο οποίος βρέθηκε αρνητικός, ενώ ο γιος παρουσίαζε τα ακόλουθα ευρήματα στον ορό: VDRL αρνητική, Tr pallidum EIA IgG θετική, IgM αρνητική, FTA-Abs IgG εντόνως θετική, IgM αρνητική, ΤΡΗΑ θετική σε τίτλο 1/640. Ο πατέρας αναφέρει ότι το παιδί γεννήθηκε τελειόμνο με φυσιολογικό τοκετό και κατά τη γέννηση του δεν παρουσίαζε κανένα κλινικό σύμπτωμα. Η διανοητική και σωματική ανάπτυξη του νεαρού ήταν φυσιολογική. Κατά την κλινική εξέταση οι οδόντες, η κατασκευή του κρανίου και του στέρνου, το δέρμα και οι βλεννογόνοι δεν παρουσίαζαν ευρήματα. Ακολούθησε οφθαλμολογική, καρδιολογική και νευρολογική εξέταση καθώς και εξέταση του ΕΝΥ για λεύκωμα, κύτταρα και σάκχαρο τα οποία ήταν φυσιολογικά. Ο έλεγχος του ΕΝΥ για VDRL, Tr. Pallidum EIA IgG, IgM, FTA-Abs IgG, IgM, ΤΡΗΑ ήταν αρνητικός. Ο νεαρός ασθενής έπασχε από όψιμη συγγενή σύφιλη. Ακολούθησε θεραπεία με εβδομαδιαίες ενδομυϊκές ενέσεις βενζανθινικής πενικιλίνης σύνολο 7.200.000 U.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επιδημιολογία της σύφιλης κατά την εγκυμοσύνη και της συγγενούς σύφιλης ποικίλει από χώρα σε χώρα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι ετησίως παρουσιάζονται 1.4 εκατ περιπτώσεις συγγενούς σύφιλης παγκοσμίως, ποσοστό διπλάσιο από τις περιπτώσεις των νεογνών που μολύνονται από HIV.<sup>1</sup> Η οροθετικότητα κατά την εγκυμοσύνη κυμαίνεται μεταξύ 0.02% και 4.5% στη Βόρεια Ευρώπη και στις ΗΠΑ αντίστοιχα, ενώ μικρό ποσοστό αυτών των κυήσεων καταλήγουν σε συγγενή σύφιλη.<sup>2</sup> Τα μεγαλύτερα ποσοστά συγγενούς σύφιλης στις ΗΠΑ παρουσιάστηκαν το 1991 (107/100.000 γεννήσεις) ενώ στη συνέχεια παρουσίασαν πτωτική πορεία, παράλληλη με την πτώση των περιστατικών πρώιμης σύφιλης με αποτέλεσμα το 2002 να αναφέρονται 11.2 περιπτώσεις συγγενούς σύφιλης ανά 100.000 γεννήσεις.<sup>3,4</sup> Στις χώρες της ανατολικής Ευρώπης τη δεκαετία του 1990 σημειώθηκε μια δραματική αύξηση των περιστατικών σύφιλης κατά την κύηση καθώς και των περιπτώσεων συγγενούς σύφιλης.<sup>5</sup> Στις χώρες της πρώην Σοβιετικής ένωσης από όπου προερχόταν η ασθενής μας, οι περιπτώσεις αυξήθηκαν κατά 26 φορές (από 29 σε 743) από το έτος 1991 έως το 1999 με θανατηφόρα εξέλιξη στο 26% των νεογνών, αύξηση, η οποία έβαινε παράλληλα με την αύξηση των περιπτώσεων πρώιμης σύφιλης σε γυναίκες ηλικίας άνω των 18 ετών.<sup>5</sup>

Η υπεραιμία και η ευθραυστότητα του τραχήλου της μήτρας που παρατηρούνται κατά την εγκυμοσύνη διευκολύνουν την μετάδοση του *Tr pallidum*, αλλά γενικότερα η εγκυμοσύνη δεν έχει καμία επίδραση στην κλινική πορεία της σύφιλης.<sup>5</sup> Η μόλυνση του νεογνού είναι αποτέλεσμα της αιματογενούς διασποράς, αλλά θεωρητικά μετάδοση μπορεί να προκύψει και κατά τη γέννηση με την επαφή με τις μολυσμένες γεννητικές βλάβες της μητέρας. Η αιματογενής διασπορά εξαρτάται από τη σπειροχαιταιμία της μητέρας και καθώς η πρώιμη σύφιλη χαρακτηρίζεται από σπειροχαιταιμία, η πιθανότητα μόλυνσης του κύηματος κατά τη πρώιμη σύφιλη πλησιάζει το 100%.<sup>6</sup> Καθώς μετά το στάδιο της δευτερογενούς σύφιλης, δηλαδή 2 έτη μετά τη μόλυνση, υποχωρεί η σπειροχαιταιμία, περιορίζεται και ο κίνδυνος μετάδοσης στο κύημα. και έτσι τα περισσότερα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με όψιμη λανθάνουσα σύφιλη δεν προσβάλλονται από τη νόσο.<sup>7,8</sup> Είναι λοιπόν φανερό ότι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει τη πιθανότητα μετάδοσης του *Tr pallidum* στο κύημα είναι το στάδιο της σύφιλης της εγκύου και η χρονική διάρκεια

που το κύημα εκτέθηκε στο μικρόβιο. Έτσι η πιθανότητα μετάδοσης σε πρωτογόνο ή δευτερογόνο σύφιλη της μητέρας κυμαίνεται μεταξύ 70-100%, σε πρώιμη λανθάνουσα υπολογίζεται σε 40%, ενώ σε όψιμη σύφιλη σε 10%.<sup>9</sup> Η περίπτωση της ασθενούς μας είναι αντιπροσωπευτική αυτού του κανόνα, καθώς πιθανολογούμε μόλυνση από το τρεπονήμα λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια της 1ης εγκυμοσύνης με αποτέλεσμα τη μετάδοση στον πρωτότοκο του μικροβίου κατά την πρώιμη λανθάνουσα φάση, ενώ όταν η μόλυνση πέρασε σε όψιμη λανθάνουσα περίοδο δεν μεταδόθηκε κατά τη 2η εγκυμοσύνη και πολύ περισσότερο κατά τη τρίτη εγκυμοσύνη, όπου η μητέρα πήρε θεραπεία πριν την 20η εβδομάδα της κύησης.

Παλιότερα ήταν γενικά αποδεκτό ότι το *Tr pallidum* δεν διέρχεται τον πλακούντα μέχρι την 20η εβδομάδα της κύησης, καθώς προσβεβλημένα έμβρυα κάτω των 20 εβδομάδων, δεν είχαν βρεθεί και οι ερευνητές πίστευαν ότι το στρώμα των κυττάρων Langhans της τροφοβλάστης αποτελεί ένα αποτελεσματικό πλακουντιακό φραγμό.<sup>10</sup> Αργότερα όμως, θεωρήθηκε ότι αυτό δεν μπορεί να ισχύει, δεδομένου ότι το στρώμα των κυττάρων Langhans παραμένει καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>11</sup> Στη συνέχεια, το μικρόβιο απομονώθηκε με ειδικές χρώσεις και μεθόδους ανοσοφθορισμού από έμβρυα 9 και 10 εβδομάδων μετά από αυτόματη αποβολή,<sup>12</sup> με αποτέλεσμα να καταρριφθούν οι αρχικές θεωρίες. Πολλά ερωτηματικά παρέμεναν σχετικά με την ικανότητα των σπειροχαιτών να διέρχονται τον πλακούντα και να προσβάλλουν το κύημα νωρίς στην κύηση, μέχρι την μελέτη των Nathan et al<sup>13</sup>, οι οποίοι πραγματοποίησαν αμνιοκέντησεις σε 11 εγκύους 14-19 εβδομάδων με πρώιμη σύφιλη και με τη μέθοδο του ενοφθαλμισμού σε κουνέλι ανίχνευσαν ζώντα τρεπονήματα σε 4 εγκύους. Παρόλα αυτά, παραμένουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα: π.χ. πώς τα τρεπονήματα περνούν στο αμνιακό υγρό, μέσω του πλακούντα ή μέσω του εμβρύου;

Ενώ λοιπόν είναι πλέον ευρέως γνωστό ότι τα τρεπονήματα διέρχονται τον πλακούντα νωρίς στην κύηση, πολύ λίγα στοιχεία υπάρχουν όσον αφορά τον παθογενετικό μηχανισμό μόλυνσης του κυήματος. Η ιστολογική εικόνα των συφιλιδικών βλαβών του κυήματος είναι παρόμοια με αυτή του νεογνού και του ενήλικα και χαρακτηρίζεται από περιαγγειακή διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ιστοκύτταρα με συνοδό ενδαρτηρίτιδα και εκτεταμένη ίνωση.<sup>7</sup> Οι βλάβες τυπικά αντιπροσωπεύουν μια φλεγμονώδη αντίδραση και από ορισμένους θεωρείται απαραίτητος ο ρόλος των κυτοκινών για την παθοφυσιολογία των βλαβών.<sup>14</sup> Πρόσθετες εργασίες έ-

δειξαν ότι η αλληλεπίδραση του τρεπονήματος με το αγγειακό ενδοθήλιο μπορεί να είναι το σημαντικό αρχικό βήμα για τη δημιουργία των συφιλιδικών βλαβών.<sup>15,16</sup> Για να προκληθούν λοιπόν βλάβες στο κύημα βασική προϋπόθεση είναι η ανοσολογική του ωριμότητα και στην πραγματικότητα μόνο μετά την 22η εβδομάδα, το κύημα αποκτά την ικανότητα να κινητοποιεί άνοση απάντηση σε λοιμώξεις.<sup>7</sup>

Ο Hollier et al<sup>17</sup> μελέτησε 24 εγκύους 24-37 εβδομάδων με πρώιμη σύφιλη (6 με πρωτογόνο, 12 με δευτερογόνο και 6 με πρώιμη λανθάνουσα) με αμνιοκέντηση (ενοφθαλμισμός σε κόνικλο, PCR, μικροσκοπηση σε σκοτεινό πεδίο), αιμοληψία κυήματος (VDRL, *Tr pallidum* EIA IgM, αιμοπετάλια, ηπατικές δοκιμασίες, αιματοκρίτης) και υπερηχογράφημα (κατάσταση του πλακούντα, ανάπτυξη του εμβρύου, ηπατομεγαλία, ασκίτης) και έδωσε αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη σειρά των γεγονότων κατά την μόλυνση. Μόνο στις 16/24 περιπτώσεις είχε προσβληθεί το κύημα και από αυτές το 87.5% παρουσίαζαν παθολογικό υπερηχογράφημα, το 68.5% ηπατομεγαλία, ενώ το 95% των περιπτώσεων παρουσίαζαν παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες (γ-GT). Ίσως οι παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες να αποτελούν ένα πρώιμο δείκτη μόλυνσης. Όσο μεγαλύτερος ήταν ο χρόνος της έκθεσης στο μικρόβιο τόσο αυξανόταν η πιθανότητα σοβαρής προσβολής του πλακούντα, καθώς και αιματολογικών ανωμαλιών.

Αν ένα νεογνό γεννηθεί με συγγενή σύφιλη συνήθως γεννιέται ασυμπτωματικό και παρουσιάζει εκδηλώσεις 3-8 εβδομάδες μετά τη γέννηση.<sup>9</sup> Εάν η διάγνωση της σύφιλης τεθεί μέσα στην πρώτη 2ετία μετά τη γέννηση πρόκειται για πρώιμη συγγενή σύφιλη ενώ μετά τα 2 χρόνια πρόκειται για όψιμη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της συγγενούς σύφιλης συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Η επίμονη ρινική έκκριση η οποία βρίθεται σπειροχαιτών αποτελεί το πρωιμότερο κλινικό σύμπτωμα και παρουσιάζεται στο 4-22% των νεογνών.<sup>17</sup> Άλλα μη ειδικά συμπτώματα περιλαμβάνουν γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και σπειραματονεφρίτιδα.<sup>9,18</sup> Το εξάνθημα στην πρώιμη σύφιλη τυπικά είναι φυσαλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες και εντοπίζεται στις παλάμες και στα πόδια. Μεταβολή των εξετάσεων του ENY χωρίς νευρολογικά συμπτώματα παρατηρούνται στο 80% των νεογνών, αλλά συφιλιδική μηνιγγίτις παρατηρείται εξαιρετικά σπάνια.<sup>9</sup> Οι οστικές βλάβες είναι συχνές και διαπιστώνονται μέσα στους πρώτους 8 μήνες της ζωής. Ακτινολογικά ευρήματα παρουσιάζουν 20% των προσβεβλημένων ασυμπτωματικών βρεφών και για το λόγο αυτό είναι απαραίτητος ο οστικός α-

Πίνακας 1

Συχνότητα συμπτωμάτων στην πρώιμη και όψιμη συγγενή σύφιλη<sup>9</sup>

**Πρώιμη**

Παθολογικές ακτινογραφίες οστών	33-95%
Ηπατομεγαλία	51-56%
Σπληνομεγαλία	49%
Πετέχειες	41%
Δερματικές βλάβες	35-44%
Λεμφαδενοπάθεια	32%
Αναιμία	34%
Ίκτερος	30%
Ψευδοπαράλυση	28%
Ρινίτις	23%
Ανωμαλίες εγκεφαλονωτιαίου υγρού	25%

**Όψιμη**

Μετωπιαία διόγκωση	30-87%
Θολωτή υπερώα	76%
Δυστροφία οδόντων	55%
Διάμεσος κερατίτις	20-50%
Παθολογικές ακτινογραφίες μακρών οστών	30-46%
Εφιππειοειδής μύτη	10-30%
Κώφωση	3-4%
Νευροσύφιλη	1-5%
Προβλήματα αρθρώσεων	1-3%

κτινολογικός έλεγχος των ύποπτων για τη μόλυνση βρεφών. Συχνότερα προσβάλλεται η κνήμη, τα μικρά οστά του χεριού και του ποδιού, ενώ σπανιότερα το κρανίο και οι κλείδες. Η οστεοχονδρίτις ή ψευδοπαράλυση του Parrot αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση από τα οστά και χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη, επώδυνη παράλυση των άνω και κάτω άκρων. Οι εκδηλώσεις της όψιμης συγγενούς σύφιλης ξεκινούν μετά το 2ο έτος της ζωής, αλλά συχνότερα παρουσιάζονται κατά την εφηβεία. Όλα τα όργανα και συστήματα μπορεί να προσβληθούν, αλλά συχνότερα προσβάλλονται τα οστά, οι οδόντες και το νευρικό σύστημα και στις περισσότερες περιπτώσεις η ανταπόκρισή τους στη θεραπεία είναι φτωχή.<sup>19</sup> Το 25-33% των παιδιών με όψιμη συγγενή σύφιλη παρουσιάζουν ασυμπτωματική προσβολή του νευρικού συστήματος.<sup>9</sup> Νωτιάδα φθίση, παρεγχυματικές εγκεφαλικές και αγγειακές βλάβες παρατηρούνται εξαιρετικά σπάνια, ενώ πάρεση εκδηλώνουν το 1-5%.<sup>9</sup> Η νευροσύφιλη μπορεί να οδηγήσει σε κώφωση λόγω προσβολής της 8ης εγκεφαλικής συζυγίας. Η έναρξη της κώφωσης είναι συνήθως αιφνίδια κατά το 8<sup>ο</sup>-10<sup>ο</sup> έτος. Η κώφωση σε συνδυασμό με τους χαρακτηριστικούς βραχύς άνω τομείς οδόντες με την εγκοπή και τη διάμεσο κερατίτιδα αποτελούν τη παθογνωμο-

νική τριάδα του Hutchinson. Στους οφθαλμούς μπορεί να παρουσιαστούν και ιριδοκυκλίτις καθώς και χοριοαμφιβληστροειδίτις.

Οι βλάβες της πρώιμης σύφιλης οδηγούν σε παθολογικά οστικά κατάγματα και ενώ σε πρώιμα στάδια είναι πλήρως θεραπεύσιμες χωρίς επακόλουθα, εάν μείνουν αθεράπευτες οδηγούν σε μόνιμες βλάβες τα γνωστά συφιλιδικά στίγματα (εφιππειοειδής μύτη, θολωτή υπερώα, προγναθισμός, προβολή των μετωπιαίων οστών, κνήμες δίκην σπάθης, αρθρώσεις Clutton, περιστοματικές ραγάδες, και μοροειδείες γομφίοι). Στο δέρμα μπορεί να παρατηρηθούν τα χαρακτηριστικά κομμώματα. Ο νεαρός ασθενής μας έπασχε από όψιμη λανθάνουσα συγγενή σύφιλη, καθώς δεν παρουσίαζε καμία κλινική εκδήλωση από αυτές που προαναφέρθηκαν και το μόνο που πρόδιδε την ενδομήτρια μόλυνση ήταν ο θετικός ορολογικός έλεγχος.

Είναι λοιπόν αυτονόητο ότι ο προγεννητικός έλεγχος για τη σύφιλη είναι πρωταρχικής σημασίας για να αποφευχθούν αυτά τα δυσάρεστα επακόλουθα. Ο έλεγχος με τις μη ειδικές τρεπονηματικές αντιδράσεις (VDRL, RPR) είναι εύκολος, γρήγορος και μπορεί να γίνει σε ευρεία κλίμακα ακόμη και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στις εγκύους όμως συχνά παρατηρούνται ψευδώς θετικά αποτελέσματα και για το λόγο αυτό πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται μια θετική μη ειδική αντίδραση με μια ή περισσότερες ειδικές τρεπονηματικές αντιδράσεις (FTA-Abs IgG, IgM, TRHA, Tr pallidum EIA IgG, IgM). Οι εργαστηριακές εξετάσεις που εφαρμόζονται για τη διάγνωση της σύφιλης συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Νεότερες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί τελευταία που χρησιμοποιούν ανοσοχρωματογραφικές ταινίες επενδυμένες με αντιγόνα του τρεπονήματος. Η αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος εμφανίζεται σαν χρωματισμένη γραμμή ή κουκίδα. Αυτές οι μέθοδοι είναι απλές και μπορεί να χρησιμοποιηθούν ακόμη και εκτός εργαστηρίου.<sup>20,21</sup>

Στο ερώτημα ποια εξέταση της μητέρας με σύφιλη θα εγείρει ανησυχία για συγγενή μετάδοση απαντά η μελέτη των Watson-Jones et al.<sup>22</sup> Στην μελέτη αυτή που εκπονήθηκε στη Τανζανία, μόνο γυναίκες με τίτλο RPR >1/8 παρουσίασαν προβλήματα. Από τις 380 γυναίκες με σύφιλη που δεν είχαν λάβει αγωγή 25% παρουσίασε ενδομήτριο θάνατο του κυήματος, 33% γέννησαν παιδιά με χαμηλό σωματικό βάρος, 20% γέννησαν πρόωρα νεογνά και αναστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης παρουσίασαν 13%.<sup>22</sup>

Αν παρόλα αυτά η μητέρα δεν διαγνωστεί ότι πάσχει από σύφιλη και δεν λάβει θεραπεία πώς θα δια-



γνωστεί η σύφιλη στο νεογνό; Τα περισσότερα προσβεβλημένα νεογνά είναι ασυμπτωματικά. Περισσότερο σύγχυση προκύπτει από το γεγονός ότι ο ορολογικός έλεγχος των βρεφών μέχρι τον 15<sup>ο</sup> μήνα της ζωής περιπλέκεται από την παθητική μεταφορά διαμέσου του πλακούντα των μητρικών ανοσοσφαιρινών IgG. Τα νεογνά πρέπει να ελέγχονται με τις ίδιες εξετάσεις όπως και η μητέρα τους και αν το νεογνό παρουσιάζει τίτλο RPR ή VDRL τετραπλάσιο από αυτόν της μητέρας του, τότε πιθανότατα πάσχει από συγγενή σύφιλη.<sup>23,24</sup> Αυτός ο γενικός κανόνας δεν ισχύει πάντα και μελέτες έχουν δείξει ότι μόνο το 30% των προσβεβλημένων νεογνών παρουσιάζουν τίτλο RPR τετραπλάσιο από αυτόν της μητέρας τους.<sup>25</sup> Η ανοσοσφαιρίνη FTA-Abs IgM έρχεται να λύσει αυτό το αδιέξοδο και μπορεί να ανιχνευτεί στο 80% των συμπτωματικών νεογνών, αλλά δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την ευαισθησία της σε ασυμπτωματικά νεογνά.<sup>26,27</sup> Καθώς όμως τα IgM αντισώματα μπορεί να αναπτυχθούν αργότερα στα νεογνά και μπορεί ο τίτλος τους να υποχωρήσει αν χορηγηθεί θεραπεία νωρίς, η απουσία τους δεν αποκλείει τη συγγενή λοίμωξη. Οι νεότερες δοκιμασίες EIA που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα τρεπονηματικά αντιγόνα, ώστε να ανιχνευτούν IgG και IgM αντισώματα, έχουν αντίστοιχη ευαισθησία με αυτή των μη τρεπονηματικών αντιδράσεων και ειδικότητα εφάμιλλη των FTA-Abs και TRHA.<sup>28-31</sup> Στο εγγύς μέλλον μπορεί να αντικαταστήσουν τον συνδυασμό των τρεπονηματικών και μη αντιδράσεων για τη διάγνωση της λοίμωξης.<sup>32</sup> Η εξέταση EIA IgM είναι πιο ευαίσθητη από την FTA-Abs IgM και επομένως κατάλληλη για τη διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης, εφαρμόζεται όμως μόνο σε εργαστήρια αναφοράς.<sup>33</sup> Ο Πίνακας 3 αποτελεί ένα χρήσιμο οδηγό για την ερμηνεία των εξετάσεων του νεογνού συγκριτικά με αυτές της μητέρας του. Άλλες χρήσιμες εξετάσεις είναι η ιστολογική εξέταση του

πλακούντα και η άμεση μικροσκόπηση σε σκοτεινό πεδίο συφιλιδικών βλαβών.<sup>5</sup> Κάθε νεογνό με πιθανή συγγενή σύφιλη πρέπει να υποβάλλεται σε εξέταση του ENY (γενική, λεύκωμα, σάκχαρο, VDRL, FTA-Abs, TRHA, EIA) ακτινογραφία μακρών οστών, υπερχογράφημα κρανίου, οφθαλμολογική εξέταση και εξέταση ακοής.<sup>5</sup> Πρέπει όμως να έχουμε υπόψιν μας ότι η εξέταση του ENY των ασυμπτωματικών νεογνών παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία.<sup>34-39</sup> Παιδιά με όψιμη συγγενή σύφιλη όπως ο νεαρός ασθενής μας ελέγχονται όπως και οι ενήλικες με όψιμη λανθάνουσα νόσο. Ανακεφαλαιώνοντας, παραθέτουμε τα κριτήρια τα οποία πρότεινε η C. Rathbun, σε μία προσπάθεια να κωδικοποιήσει το σύνθετο πρόβλημα της διάγνωσης της συγγενούς σύφιλης (Πίνακες 4 και 5).<sup>40</sup>

Πως θα πρέπει όμως να θεραπεύσουμε την έγκυο γυναίκα ώστε να αποφύγουμε την μετάδοση του τρεπονηματος στο κύημα και πως πρέπει να θεραπεύσουμε το παιδί σε περίπτωση συγγενούς σύφιλης; Οι έγκυες πρέπει να θεραπεύονται ανάλογα με το στάδιο της σύφιλης που παρουσιάζουν όπως προβλέπεται και για τις μη εγκύους με την μόνη διαφορά ότι αποκλείεται κάθε άλλη θεραπεία εκτός πενικιλίνης. Έτσι για την πρώιμη σύφιλη χορηγείται μία εφάπαξ δόση βενζανθινικής πενικιλίνης 2.400.000U, ενώ για την όψιμη (μη νευροσύφιλη) 2.400.000U ανά εβδομάδα επί 3 εβδομάδες, σύνολο 7200.000U. Έγκυες αλλεργικές στην πενικιλίνη πρέπει να απευαισθητοποιούνται και να θεραπεύονται με πενικιλίνη. Στη Μεγάλη Βρετανία χορηγείται η προκαϊνική πενικιλίνη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6. Παρά τους χρυσούς αυτούς κανόνες παραμένουν αρκετά ερωτήματα σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση 26 μελετών στις οποίες αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα διαφόρων σχημάτων πενικιλίνης στη θεραπεία της σύφιλης εγκύου

Πίνακας 3

Ερμηνεία του ορολογικού ελέγχου του νεογνού

Anti-IgM	Anti-IgG	VDRL*	Εξήγηση
+	+ ή -	+ή-	Συγγενής σύφιλη
-	+	+	Πιθανή συγγενής σύφιλη
-	+	-	Διαπλακουντική μεταφορά μητρικών αντισωμάτων και/ή επαρκώς θεραπευθείσα μητέρα
-	-	-	ΟΧΙ συγγενής σύφιλη

\*Θετική η VDRL στον Πίνακα αυτόν θεωρείται αν ο τίτλος είναι τετραπλάσιος από της μητέρας

Κριτήρια για τη διάγνωση της πρώιμης συγγενούς σύφιλης (ασθενής νεότερος των 2 ετών)

**Απόλυτο κριτήριο:** η ανεύρεση του *Tp pallidum* σε υλικό προερχόμενο από βλάβες ή το ρινικό έκκριμα του νεογνού

**Εργαστηριακά κριτήρια:**

- Μείζονα:** α. αύξηση 4 φορές του τίτλου της VDRL του ορού του νεογνού σε διάστημα ενός μηνός από τη γέννηση  
β. θετικοποίηση των τρεπονηματικών οροαντιδράσεων μετά τη γέννηση.
- Ελάσσονα:** α. θετικοποίηση της VDRL μετά τον τέταρτο μήνα της ζωής.  
β. θετικοποίηση των τρεπονηματικών οροαντιδράσεων μετά το πρώτο έτος της ζωής.

**Κλινικά κριτήρια**

- Μείζονα:** α. πλατέα κονδυλώματα  
β. εξανθήματα παλαμών και πελμάτων  
γ. οστεοχονδρίτις, περιοσίτις  
δ. αιμορραγική ρινίτις  
ε. νευρολογικά συμπτώματα με θετική VDRL στο ENY
- Ελάσσονα:** α. ηπατομεγαλία  
β. γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια  
γ. αναιμία  
δ. πνευμονία  
ε. οίδημα, ασκίτις  
στ. νευρολογικά συμπτώματα με αρνητική VDRL στο ENY

**Επιδημιολογικά κριτήρια**

- Μείζονα:** α. διάγνωση πρώιμης συφιλιδικής λοίμωξης στη μητέρα, εντός 4 εβδομάδων από τον τοκετό
- Ελάσσονα:** α. μη θεραπευθείσα όψιμος σύφιλη στη μητέρα  
β. πρώιμος σύφιλη στη μητέρα εντός 3 μηνών μετά τον τοκετό  
γ. μητέρα θεραπευθείσα για σύφιλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με αντιβιοτικό άλλο, εκτός πενικιλίνης  
δ. μητέρα θεραπευθείσα για σύφιλη κατά την εγκυμοσύνη, αλλά η οποία δεν παρακολούθηθηκε εργαστηριακά, μετά το τέλος της θεραπείας

Η διάγνωση τίθεται αν ο ασθενής πληρεί:

1. το απόλυτο κριτήριο
2. ένα μείζον και ένα έλασσον κριτήριο από διαφορετικές κατηγορίες ή
3. τουλάχιστον το έλασσον κριτήριο σε κάθε μία από τις τρεις κατηγορίες (εργαστηριακή, κλινική, επιδημιολογική)

διαπιστώθηκε, ότι στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες που να ερευνούν το θέμα αυτό και επομένως, ενώ δεν υπάρχουν αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης, το αποτελεσματικότερο σχήμα δεν έχει προσδιοριστεί.<sup>41</sup> Για την θεραπεία της πρώιμης σύφιλης μια ομάδα ειδικών κατέληξε πως μία εφάπαξ δόση βενζανθινικής πενικιλίνης 2.400.000U ενδομυϊκώς είναι αποτελεσματικότερη για τη θεραπεία της πρώιμης σύφιλης.<sup>42</sup> Μια τεράστια μελέτη που εκπονήθηκε στην Τανζανία έρχεται να επιβεβαιώσει αυτό το συμπέρασμα.<sup>22</sup> Μελετήθηκαν 1688 έγκυες γυναίκες με σύφιλη, 133 από αυτές παρουσίαζαν RPR >1/8 και οι οποίες θεραπεύθηκαν με μία εφάπαξ

δόση βενζανθινικής πενικιλίνης 2.400.000U ενδομυϊκώς με αποτέλεσμα οι ανεπιθύμητες εκβάσεις των κυήσεων αυτών να μη διαφέρουν από ομάδα ελέγχου. Αντίθετα άλλες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι περισσότερες από μία δόσεις βενζανθινικής πενικιλίνης βελτιώνουν την έκβαση της κύησης, με τη διαφορά ότι σε αυτές τις μελέτες οι έγκυες που έλαβαν τις περισσότερες δόσεις έλαβαν νωρίτερα θεραπεία και είχαν καλύτερη προγεννητικό έλεγχο.<sup>43,44</sup> Οι Alexander et al<sup>45</sup> μελέτησαν την αποτελεσματικότητα των συστάσεων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας σε 340 εγκύους με σύφιλη. Αναφέρουν ότι η αποτελεσματικότητα είναι η ακόλουθη: πρωτογόνος σύφιλη 100%, δευτερογόνος σύφιλη 95%, πρώιμη

Κριτήρια για τη διάγνωση της όψιμης συγγενούς σύφιλης (ασθενής μεγαλύτερος των 2 ετών)

**Απόλυτα κριτήρια**

- α. Μοροειδείς γομφίοι
- β. Οδόντες του Hutchinson

**Εργαστηριακά κριτήρια**

- α. ραγάδες
- β. υδραρθρώσεις
- γ. διάμεσος κερατίτις
- δ. διανοπική καθυστέρηση, υδροκέφαλος, σπασμοί
- ε. εφιπποειδής ρίς
- στ. βλάβες της υπερώας
- ζ. κώφωση
- η. καρδιαγγειακά συμπτώματα
- θ. κομμώματα
- ι. πάρεση, παράλυση

**Επιδημιολογικά κριτήρια**

- α. μη θεραπευθείσα συφιλιδική λοίμωξη της μητέρας οποιουδήποτε σταδίου
- β. θετικές τρεπονηματικές οροαντιδράσεις στη μητέρα
- γ. αδελφός/ή με συγγενή σύφιλη

Η διάγνωση τίθεται αν ο ασθενής πληρεί

1. ένα από τα απόλυτα κριτήρια ή
2. ένα ή περισσότερα κριτήρια σε δύο (2) τουλάχιστον διαφορετικές κατηγορίες (κλινική, εργαστηριακή, επιδημιολογική)

λανθάνουσα 98%, όψιμη λανθάνουσα 100%. Σε αυτή τη μελέτη ως θεραπευτική αποτυχία οριζόταν η γέννηση παιδιού με συγγενή σύφιλη. Τα δεδομένα

λοιπόν από τη μελέτη αυτή αφήνουν περιθώρια βελτίωσης των θεραπευτικών οδηγιών στην δευτερογόνο σύφιλη.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την έγκυο με σύφιλη και νεογνό με συγγενή σύφιλη

**Είδος λοίμωξης**

**Προτεινόμενη θεραπεία**

Πρώιμη σύφιλη εγκύου

Βενζαθινική πενικιλίνη 2.400.000 U ενδομυϊκώς εφάπαξ ή προκαινική πενικιλίνη G 750 mg ενδομυϊκώς για 10 ημέρες

Όψιμη σύφιλη εγκύου

Βενζαθινική πενικιλίνη 2.400.000 U ενδομυϊκώς/εβδομάδα για 3 εβδομάδες ή προκαινική πενικιλίνη G 750 mg ενδομυϊκώς για 17 ημέρες

Νευροσύφιλη

Κρυσταλλική πενικιλίνη G 3-4 εκ U ανά 4ωρο ενδοφλεβίως για 10-14 ημέρες ή προκαινική πενικιλίνη G 2 gr/ημέρα ενδομυϊκώς και προβενεκίδη 500 mg ανά 6ωρο για 17 ημέρες

Συγγενής σύφιλη

Κρυσταλλική πενικιλίνη G 50.000U/KG ενδοφλεβίως ανά 12ωρο για τις πρώτες 7 ημέρες και μετά ανά 8ωρο για σύνολο 10 ημερών  
ή  
Προκαινική πενικιλίνη 50.000U/kg/ενδομυϊκώς καθημερινά για 10 ημέρες

Νεογνό με φυσιολογική κλινική εικόνα, VDRL <4 φορές από τη μητέρα, και η μητέρα έλαβε κατάλληλη θεραπεία κατά την εγκυμοσύνη και δεν έχει επαναμολυνθεί.

Βενζαθινική πενικιλίνη 50,000 U/kg IM σε μία δόση για προληπτικούς λόγους



Οι αντιδράσεις, που μπορεί να εμφανίσουν οι ασθενείς στην πενικιλίνη, είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I και αντίδραση τύπου Jarisch-Herxheimer. Μολονότι το 20% των ασθενών θεωρούν τους εαυτούς αλλεργικούς στην πενικιλίνη στην πραγματικότητα μόνο το 1% παρουσιάζουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου 1.<sup>46</sup> Αντίδραση τύπου Jarisch-Herxheimer, μια οξεία εμπύρετη αντίδραση με μυαλγίες και κεφαλαλγία μέσα στο πρώτο 24ωρο από την έναρξη της θεραπείας, παρατηρείται στο 40% των εγκύων που θεραπεύονται για πρόωμη σύφιλη και μπορεί να προκαλέσει πρόωρες συσπάσεις της μήτρας και επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου.<sup>6</sup> Για το λόγο αυτό οι έγκυες πρέπει να αναπαύονται και να ενυδατώνονται καλά κατά τη θεραπεία τους, ενώ η ακεταμινοφαίνη μπορεί να βοηθήσει σχετικά με τις συσπάσεις.<sup>6</sup> Έγκυες πέραν των 20 εβδομάδων πρέπει να παρακολουθούνται για το ενδεχόμενο πυρετού, μειωμένης κινητικότητας του εμβρύου ή συσπάσεων 24 ώρες μετά την έναρξη της αγωγής. Προαναφέρθηκε ότι η μόνη αποδεκτή θεραπεία εγκύων με σύφιλη είναι η πενικιλίνη. Η αποτελεσματικότητα της ερυθρομυκίνης είναι περιορισμένη, καθώς δεν διέρχεται επαρκώς τον πλακούντα,<sup>47</sup> όπως και η αζιθρομυκίνη. Η κεφτριαξόνη έχει αξιολογηθεί ως εναλλακτική θεραπεία, αλλά η κατάλληλη δόση και η διάρκεια της θεραπείας δεν έχουν προσδιοριστεί, παρόλο που έχει βρεθεί ότι έχει τρεπονηματοκτόνα επίπεδα τόσο για τη μητέρα όσο για το κύημα.<sup>42</sup> Οι τετρακυκλίνες επίσης δεν χορηγούνται στις εγκύους λόγω του κινδύνου δυσχρωμίας των οδόντων των παιδιών και των ανεπιθύμητων επιδράσεων τους στην ανάπτυξη των μακρών οστών.<sup>5</sup>

Η ασθενής μας παρουσίαζε όψιμη σύφιλη και για το στάδιο αυτό έπρεπε πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας να προηγηθεί έλεγχος του ENY, καρδιολογική και οφθαλμολογική εκτίμηση. Η έγκυος για κοινωνικούς λόγους δεν μπορούσε να υποβληθεί σε αυτόν τον έλεγχο και έτσι θεραπεύτηκε ως επί νευροσύφιλης με 10ήμερο σχήμα ενδοφλέβιας κρυσταλλικής πενικιλίνης.

Τα νεογνά που γεννιούνται με υποψία σύφιλης πρέπει να θεραπεύονται όπως φαίνεται στον Πίνακα 6. Ο νεαρός ασθενής μας με όψιμη λανθάνουσα συγγενή σύφιλη προσήλθε στην εφηβεία και έτσι θεραπεύτηκε όπως και οι ενήλικες.

Δυστυχώς ένα αιώνα μετά την ανακάλυψη της εξέτασης Wasserman, της πρώτης ορολογικής εξέτασης που χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της σύφιλης και περισσότερο από μισό αιώνα μετά την ανακάλυψη της πενικιλίνης του πρώτου φθινοπώρου αντιβιοτικού

με αδιαμφισβήτητη αποτελεσματικότητα έναντι του *Treponema pallidum* υπάρχουν ακόμη παιδιά που γεννιούνται και πεθαίνουν από συγγενή σύφιλη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2007; 34:S5-9.
- Genc M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; 76:73-9.
- Dobson S. Congenital syphilis resurgent. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549:35-40.
- Centers for disease control and prevention (CDC) Congenital syphilis-United States 2002. *MMWR* 2004; 53:716-9.
- Doroshenko A, Sherrard J, Pollard AJ. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. *Int J STD & AIDS* 2006; 17:221-228.
- Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull of the World health Organization* 2004; 82:433-8.
- Ingall D, Sanchez PJ. Syphilis In: Remington JS, Klein JD, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th edition Philadelphia: Saunders 2001, p 643-81.
- Radolf JD, Sanchez PJ, Schulz KF, Murphy FK. In Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. *Sexually Transmitted Diseases*. 3rd edition New York McGraw-Hill; 1999 p1165-89.
- Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child* 2008; 93:105-9.
- Dippel AL. The relationship of congenital syphilis to abortion and miscarriage and the mechanism of intrauterine protection. *Am J Obstetrics and Gyn* 1944; 47:369.
- Bernischke K. Syphilis- the placenta and the fetus. *American Journal of Diseases of Children* 1974; 128:142-3.
- Harter CA, Bernischke K. Fetal syphilis in the first trimester. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1976; 124:705-11.
- Nathan L, Bohman VR, Sanchez PJ, et al. In utero infection with *Treponema pallidum* in early pregnancy. *Prenatal Diagnosis* 1997; 17:119-23.
- Radolf JD, Norgard MV, Brandt ME, et al. Lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis: analysis using a CAT reporter construct. *J Immunol* 1991; 147:1968-74.
- Riley BS, Oppenheimer-Marks N, Hansen EJ, Radolf JD, et al. Virulent *Treponema pallidum* activates human vascular endothelial cells. *Journal Of Infectious Dis* 1992; 165:484-93.
- Norgard MV, Riley BS, Richardson JA, Radolf JD. Dermal inflammation elicited by synthetic analogs of *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins. *Infection and Immunity* 1995; 63:1507-15.
- Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, et al. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristic. *Obstetr and Gynecol* 2001; 97:947-53.

18. Wu CC, Tsai CN, Wong WR, et al. Early congenital syphilis and erythema multiforme like bullous targetoid lesions in a 1-day old newborn: detection of *Treponema pallidum* genomic DNA from the targetoid plaque using nested polymerase chain reaction. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:S11-15.
19. Uchiyama K, Tsuchihara K, Horimoto T et al. Pthisis bulbi caused by late congenital syphilis untreated in childhood. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:545-7.
20. Lien TX, Tien NT, Champong GF, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B surface antigen and syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J of Tropical Med and Hygiene* 2000; 62:301-9.
21. Fears MB, Pope V. Syphilis fast latex agglutination test: a rapid confirmatory test. *Clin and Diagnostic Laboratory Immunology* 2001; 8:841-2.
22. Watson-Jones D, Chagalucha J, Gumodoka B, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Inf Dis* 2002; 186:940-7.
23. United States Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines. 2002 MMWR Morbidity and Mortality weekly report 2002; 51(RR6):18-30.
24. Goh bt, Van Voost Vader PC. European guideline for the management of syphilis. *Int J STD & AIDS* 2001; 12:14-26.
25. Rawstron SA, Mehta S, Marcellino L, et al. Congenital syphilis and fluorescent treponemal antibody test reactivity after the age of 1 year. *Sex Transm Diseases* 2001; 28:412-6.
26. Holier LM, Harsrtad TW, Sanchez PJ, et al. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstetr and Gynecol* 2001; 97:947-53.
27. Stoll BJ, Lee FK, Larsen S, et al. Clinical and serologic evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. *J Inf Dis* 1993; 167:1093-9.
28. Ebel A, Bachelart L, Nicoll A. Strategic option for antenatal screening for syphilis in the United Kingdom: a cost effectiveness analysis. *J Med Screening* 2000; 7:7-13.
29. Young H, Aktas G, Moyes A. Enzywell recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. *Iny J STD & AIDS* 2000; 11:288-91.
30. Young H, Moyes A, Seagar L, et al. Novel recombinant antigen enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:913-7.
31. Halling VW, Jones MF, Bestrom JE, et al. Clinical comparison of the *Treponema pallidum* CAPTIA syphilis G enzyme immunoassay with the fluorescent treponemal antibody absorption immunoglobulin G assay for syphilis testing. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3233-4.
32. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Inf* 2000; 76:403-5.
33. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull WHO* 2004; 82:439-446.
34. Salojee H, Velaphi S, Goga Y, et al. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull WHO* 2004; 82:424-430.
35. Stoll BJ, Lee FK, Larsen S, et al. Clinical and serologic evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. *J Inf Dis* 1993; 167:1093-9.
36. Sanchez PJ, Wendel GD, Grimprel E, et al. Evaluation of molecular methodologies for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central system invasion by *Treponema pallidum*. *J Inf Dis* 1993; 167:148-57.
37. Glaser JH. Centers for Disease control and prevention guidelines for congenital syphilis. *J Pediatrics* 1996; 129:488-90.
38. Beeram MR, Chopde N, Dawood Y, et al. Lumbar puncture in the evaluation of possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. *J Pediatrics* 1996; 128:125-9.
39. Moyer VA, Schneider V, Yetman R, et al. Contribution of long bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:353-7.
40. Rathbun KC. Congenital syphilis. A proposal for improved surveillance, diagnosis and treatment. *Sex Transm Dis* 1983; 10:102-7.
41. Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. Issue 1 Oxford: Update software; 2004. (Cohrane review)
42. Wendel GD Jr, Sheffield JS, Hollier LM, et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Inf Dis* 2002; 2:S200-9.
43. Donders GG, Desmyter J, Hooft P, et al. Apparent failure of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency seronegative African women. *Sex Transm Dis* 1997; 24:94-101.
44. Wilkinson D, Sach M, Connolly C. Epidemiology of syphilis in pregnancy in rural South Africa: opportunities for control. *Trop Med Int Health* 1997; 2:57-62.
45. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetr and Gynecol* 1999; 93:5-8.
46. Robinson JL, Hammed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Inf Dis* 2002; 35:26-31.
47. Heikinen T, Laine K, Neuvonen PJ, et al. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG: an international journal of Obstetrics and gynecology*. 1984; 150:945-7.

#### Αθήνηλογραφία: X. Στεφανάκη

Νοσοκομείο "Α. Συγγρός",

Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα

E-mail: cstefana@otenet.gr