

Onvoldoende screening op congenitale lues op Curaçao; 1987-1991

G.J.M.FRANS, P.L.P.BRAND EN F.D.MUSKIET

INLEIDING

Congenitale lues wordt veroorzaakt door transplacentaire of perinatale transmissie van *Treponema pallidum*. Transmissie van de spirocheet kan op elk moment van de zwangerschap voorkomen, maar pas na de 16e week zal transmissie tot congenitale afwijkingen kunnen leiden.¹ De incubatieperiode van lues varieert van 10 dagen tot 3 maanden (meestal 3 weken). Een primaire of secundaire luesinfectie bij een zwangere leidt in 30-40% van de gevallen tot intra-uteriene vruchtdood.² Nageenog 100% van de levendgeboren kinderen van geïnfecteerde moeders heeft congenitale lues, maar 66-90% van hen is bij de geboorte asymptomatisch.³

Vroege symptomen (meestal optredend vóór de 6e levensweek) van congenitale lues zijn: rhinitis ('snuffles'), gegeneraliseerd oedeem, maculopapuleuze huiduitslag, bloedende ulcera en fissuren van slijmvliezen om mond en anus, anemie, trombopenie, leukocytose (soms zeer extreem), osteochondritis en (of) periostitis van de lange pijpbeenderen (soms met pseudoparalyse of fracturen), hepatosplenomegalie, icterus en chorioretinitis leidend tot N. opticus-atrofie.

Late verschijnselen (meestal optredend na de 3e levensmaand) zijn: zadelneus en sabeltibiae, neurolyues met meningisme, parese, tabes dorsalis (aantasting van achterwortels, -hoornen en -strengen van het myelum), hydrocefalie en mentale retardatie, ragaden of littekens om mond en neus, interstitiële keratitis, en Hutchinson-tanden.⁴

Gezien de ernst van de verschijnselen bij neonati met congenitale lues is preventie van groot belang. Wanneer de ziekte vroegtijdig (vóór de 16e zwangerschapsweek) bij de moeder ontdekt en vervolgens adequaat behandeld wordt, kan in het algemeen orgaanschade bij het kind voorkomen worden.⁵

Voor screening op lues wordt gebruik gemaakt van aspecifieke (niet-treponemale) en specifieke (treponemale) serologische tests. De aspecifieke tests ('venereal diseases research laboratory' (VDRL-test) en 'rapid plasma reagin' (RPR)-test zijn eenvoudig en goedkoop uit te voeren. Fout-positieve uitslagen kunnen echter voorkomen: bij volwassenen, onder andere bij mononucleosis infectiosa, auto-immuunziekten en tuberculose, en bij pasgeborenen door transplacentaire overdracht van maternale antilichamen na een doorgemaakte lues. Een positieve VDRL- of RPR-uitslag moet dus veelal worden bevestigd door een positieve specifieke serologi-

Zie ook de artikelen op bl. 1705 en 1708.

SAMENVATTING

Doel. Nagaan of screening op congenitale lues adequaat werd toegepast.

Opzet. Retrospectief onderzoek.

Plaats. Curaçao, St. Elisabeth Hospitaal.

Methode. In de periode 1987-1991 werden 16 patiëntjes met congenitale lues opgenomen voor behandeling in het St. Elisabeth Hospitaal. Aan de hand van archiefstatussen en gegevens van het Landslaboratorium voor de Volksgezondheid werden de lues-serologische status van hun moeders vóór en tijdens de graviditeit, bij de partus en daarna in kaart gebracht, alsook de serologische uitslagen van het onderzoek van navelstrengbloed. De genomen maatregelen bij positieve luesuitslagen werden nagegaan.

Resultaten. In de onderzoeksperiode bedroeg de incidentie van congenitale lues 1,1 op 1000 levendgeborenen; 9 zwangeren stelden zich niet onder prenatale controle. Ondanks positieve luesuitslagen ('venereal diseases research laboratory' (VDRL)-test) werd in het 1e (1 patiënt) en 3e trimester (4 patiënten) geen actie ondernomen. Van 4 zuigelingen met congenitale lues werd geen navelstrengbloed voor screening afgenomen. De 'rapid plasma reagin' (RPR)-uitslag in navelstrengbloed was 2 maal fout-negatief. Bij 3 moeders werd bij de partus geen nieuwe screening verricht, ondanks een positieve uitslag tijdens de graviditeit.

Conclusie. De screening op congenitale lues bleek lang niet altijd te zijn uitgevoerd. Op een positieve uitslag werd onvoldoende actie ondernomen. Gezien de hoge incidentie op Curaçao moet de screening op congenitale lues worden geïntensifieerd en moet vooral, bij onvoldoende prenatale zorg, de screening van moeder en kind bij de partus worden benadrukt.

sche test, zoals de 'fluorescent treponemal antibody absorption' (FTA-ABS)-test of de IgM-FTA-ABS-test.⁶

Op Curaçao worden in principe alle zwangeren in het eerste trimester met de RPR-test gescreend op lues. Bij een positieve uitslag worden de VDRL- en de FTA-ABS-test ingezet. Bij actieve lues of een dubieuze screeningsuitslag zijn behandeling van de zwangere en stringent serologisch vervolgonderzoek geïndiceerd.⁷ Dit laatste geldt ook indien er een verhoogd risico op lues bestaat (onder andere bij promiscuïteit, drugsgebruik of prostitutie). Bij de geboorte wordt navelstrengbloed afgenomen, dat met de RPR-test wordt gescreend op lues. Indien de test een positieve uitslag geeft, worden de VDRL-, FTA-ABS- en IgM-FTA-ABS-tests ingezet.

De pasgeborene wordt behandeld als congenitale lues niet met zekerheid kan worden uitgesloten. Bij positieve navelstrengbloed-screening wordt daarom ook de lues-serologische status van de moeder vastgesteld en be-

St. Elisabeth Hospitaal, afd. Kindergeneeskunde, Breedestraat 193, Willemstad, Curaçao, Nederlandse Antillen.

G.J.M.Frans (thans: huisarts te Bonaire) en dr.P.L.P.Brand, assistent-geneeskundigen; F.D.Muskiet, kinderarts.

Correspondentie-adres: F.D.Muskiet.

paald of zij reeds werd behandeld. Als er twijfel bestaat over adequate therapie van de moeder en (of) controle niet heeft plaatsgevonden, volgt eveneens behandeling van het kind.

Ondanks de screening komt congenitale lues op Curaçao nog frequent voor. Het vermoeden rees dat de screening onvoldoende werd uitgevoerd of dat er niet altijd adequaat gereageerd werd op een positieve uitslag. Daarom werden retrospectief alle gevallen van congenitale lues op Curaçao in de periode 1987-1991 geanalyseerd.

PATIËNTEN EN METHODEN

Het onderzoek werd verricht aan de hand van archiefstatussen van het St. Elisabeth Hospitaal en gegevens van het Landslaboratorium voor de Volksgezondheid. De lues-serologische status van kinderen die in de periode 1987-1991 werden opgenomen voor behandeling van congenitale lues, alsmede die van hun moeders vóór en gedurende de graviditeit, bij de partus en daarna werden in kaart gebracht. Tevens werd nagegaan welke actie ondernomen was bij een positieve screeningsuitslag. Aangezien het St. Elisabeth Hospitaal het enige ziekenhuis op Curaçao is met een kinderafdeling, mag worden verondersteld dat de gevonden resultaten betrekking hebben op alle gevallen van congenitale lues bij levendgeborenen in deze periode.

RESULTATEN

Van de 14.810 levendgeborenen (bron: bevolkingsregister van het Eilandgebied Curaçao) in de onderzoeksperiode hadden er 16 congenitale lues, een incidentie van 1,1 op 1000 levendgeborenen per jaar. Het aantal gevallen van congenitale lues varieerde van 1 tot 7 per jaar

(het gemiddelde geboortecijfer is 3000 per jaar), zonder dat een duidelijke trend werd waargenomen.

Bij alle 8 patiëntjes met symptomatische congenitale lues bestonden er aanwijzingen dat meerdere orgaansystemen waren aangetast. Bij 7 van hen werden bij röntgenonderzoek luetische botafwijkingen vastgesteld, terwijl exantheem, koorts en hepatomegalie bij 3 van hen voorkwamen. Deze zuigelingen hadden bij laboratoriumonderzoek tevens verhoogde infectiegraadmeters (BSE, C-reactieve proteïne, leukocytenaantal), anemie en verhoogde activiteit van serum-transaminasen.

De uitslagen van serologische screeningsbepalingen (VDRL) bij kinderen met congenitale lues en hun moeders vóór en tijdens de graviditeit, bij de partus en bij de opname van het kind zijn samengevat in de tabel.

Bij 9 van de 16 zuigelingen met congenitale lues (56%) werd in de status vermeld dat het een ongecontroleerde zwangerschap betrof. Bij de overige 7 'gecontroleerde' zwangerschappen was echter slechts 1 gravida in het eerste trimester gescreend op lues (patiënt J). Bij 4 anderen (patiënten D, G, M en Q) was ondanks een positieve VDRL-uitslag in het 3e trimester geen therapie ingesteld.

Bij 2 patiënten (L en P) werd een reeds vóór de graviditeit bekende of tenminste verdachte lues niet (of niet adequaat) behandeld of verder geëvalueerd. Van 4 van de pasgeborenen met congenitale lues was geen navelstrengbloed voor screening afgenomen (patiënten C, D, G en K). Bij 3 moeders (D, G en Q) werd bij de partus geen screening verricht, terwijl bij hen tijdens de graviditeit een positieve VDRL-uitslag was gevonden (niet noodzakelijkerwijs door dezelfde persoon die de bevaling begeleidde). Bij 2 asymptomatische zuigelingen (N en Q) was de RPR-uitslag in navelstrengbloed foutnegatief.

Uitslagen van serologische bepalingen ('venereal diseases research laboratory' (VDRL)-test, aangegeven als positieve titer) op lues bij kinderen met congenitale lues en bij hun moeders op Curaçao in de periode 1987-1991. Bij geen van de kinderen met congenitale lues werd het screeningsprogramma lege artis uitgevoerd

patiënt	VDRL-uitslag vóór de zwangerschap	behandeling	VDRL-uitslag		behandeling	VDRL-uitslag				leeftijd kind bij opname (in weken)
			1e trimester	3e trimester		bij de partus		bij de opname van het kind		
						moeder	kind	moeder	kind	
A			nb				32+	64+	16+	9
B			nb			128+	2048+			direct pp*
C			nb					32+	256+	2*
D			nb	8+	geen			2+	256+	1*
E			nb			128+	8+			direct pp*
F	4+	geen	nb			128+	64+		32+	5
G				32+	geen				8+	2
H						32+	8+			direct pp*
J	4+	geen		2+		2+	2+			direct pp
K									128+	10*
L	64+	geen					16+		8+	2
M	64+	geen	nb	16+	geen	16+	1+			direct pp
N			nb				neg	128+	128+	12*
O	1+	geen	nb			4+	1+			direct pp
P	132+	geen				4+	2+			direct pp
Q				4+	geen		neg	128+	128+	10*

nb = niet bepaald; pp = post partum; neg = geen VDRL-test verricht, maar negatieve uitslag van 'rapid plasma reagin'-test.

*Kind met symptomatische lues.

Uit de gegevens kwam niet een specifieke groep zorgverleners of een groep zwangeren met een verhoogd risico van congenitale lues naar voren die verantwoordelijk zou kunnen zijn voor een ontoereikende screening op congenitale lues.

BESCHOUWING

De resultaten van het onderzoek bevestigen het vermoeden dat de huidige screening op Curaçao niet voldoet aan de wens om lues bij de zwangere vrouw vroegtijdig op te sporen en te behandelen, zodat orgaanschade bij de foetus voorkomen kan worden. De in een 5-jaarsperiode gevonden jaarlijkse incidentie van congenitale lues bij levendgeborenen op Curaçao ligt hoog: 1,1%. Ter vergelijking: in Nederland werd een incidentie van 0,015% gevonden in 1990.⁸ In de USA werd evenwel de laatste jaren in verscheidene regio's een sterke toename gerapporteerd: van 0,19% in Florida in 1985 naar 1,35% in 1989,⁹ terwijl in New York (stad) in de periode 1986-1989 de incidentie bijna vertwintigvoudigde.¹⁰ Dit wordt in verband gebracht met een toename van factoren die een verhoogd risico van lues tijdens de zwangerschap teweegbrengen (druggebruik, prostitutie, promiscuïteit). De moeders van onze patiënten vormden wat dit betreft een opvallende groep zwangeren zonder duidelijke risicofactoren.

In alle 16 gevallen van congenitale lues op Curaçao in de periode 1987-1991 was de screening niet (compleet) uitgevoerd of was er na een positieve testuitslag geen adequate actie ondernomen. De ontoereikende uitvoering van de screening kan waarschijnlijk voor een groot deel verklaard worden door de nogal eens versnipperde prenatale zorg op Curaçao. Sommige zwangeren laten zich in het geheel niet controleren, weer anderen bezoeken meerdere niet in een praktijk samenwerkende zorgverleners, hetgeen screening, eventuele behandeling en controle van lues uiterst gecompliceerd maakt. Het onlangs geïntroduceerde zwangerenpaspoort, waarin alle gegevens worden genoteerd over de controleonderzoeken tijdens de graviditeit, door welke zorgverlener die ook zijn uitgevoerd, kan ertoe bijdragen gebreken in de prenatale zorg op Curaçao te verhelpen.

De incidentie van congenitale lues op Curaçao moet kunnen worden verlaagd als de screening lege artis wordt uitgevoerd. Indien lues bij de zwangere vrouw niet met zekerheid kan worden uitgesloten op basis van de bevindingen bij anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend laboratoriumonderzoek, dient zonder uitstel behandeling te worden gegeven. Penicilline is hierbij het middel van eerste keuze. Na behandeling moet gedurende de rest van de graviditeit maandelijks de VDRL-test en (of) de RPR-test worden herhaald. Bij een gelijkblijvende of eventuele viervoudige titerstijging in de VDRL-test dient opnieuw te worden behandeld.

Voor zwangeren die zich tijdens de graviditeit niet of door verschillende zorgverleners laten controleren, is de partus het belangrijkste screeningsmoment. Het feit dat 98% van de bevallingen op Curaçao in een kraamkliniek of ziekenhuis plaatsvindt is hierbij een gunstige factor. Afname van een serummonster van moeder en kind di-

rect na de partus is een geschikte mogelijkheid om alsnog asymptomatische pasgeborenen met congenitale lues en hun geïnfecteerde moeders onmiddellijk te identificeren, zodat zij snel behandeld kunnen worden. Controle van navelstrengbloed alléén is onvoldoende omdat 33-50% van de kinderen met congenitale lues bij de geboorte nog geen aantoonbare antistoffen heeft gevormd en (of) omdat onvoldoende transmissie van maternale antilichamen heeft plaatsgevonden.^{3, 6} Daarom kan bij uitsluitend navelstrengscreening de asymptomatische patiënt niet worden opgemerkt indien het resultaat fout-negatief is, zoals bij patiënten N en Q.

Om de effectiviteit van de screening te bevorderen zullen de resultaten van de screening bij moeder en kind bekend moeten zijn alvorens zij van de kraamafdeling worden ontslagen of moet er zekerheid bestaan over het bereikbaar blijven van betrokkenen voor controle. Slechts indien de moeder vóór de 7e maand van de zwangerschap adequaat behandeld is met penicilline, de lues-serologische bepalingen bij haar vervolgens negatief zijn geworden en de screeningsuitslag op congenitale lues bij het kind negatief is, kan een afwachtend beleid bij het kind worden gerechtvaardigd. In alle andere gevallen dient het kind ongeacht de zwangerschapsduur te worden behandeld als een patiënt met actieve congenitale lues met penicilline i.v. of i.m. in de 1e levensweek met 100.000 E/kg/dag (in 2 doses), in de 2e tot en met de 4e week met 150.000 E/kg/dag (in 3 doses) en na de leeftijd van 4 weken met 200.000 E/kg/dag (in 4 doses i.v.), gedurende 10-14 dagen.⁶ Bij alle kinderen met intra- of extra-uterien behandelde congenitale lues dienen vervolgens VDRL- en RPR-test op de leeftijd van 3, 6, en 12 maanden te worden verricht, totdat de uitslagen negatief zijn geworden (doorgaans binnen 6 maanden).⁶ Bij laat in de graviditeit opgelopen of behandelde lues kan de screening bij de partus een fout-negatieve uitslag geven en dient het kind te worden behandeld of te worden gevolgd tot congenitale lues met zekerheid is uitgesloten.¹¹

Mocht met de genoemde maatregelen de incidentie van congenitale lues niet drastisch worden verminderd, dan verdient het mogelijk aanbeveling in navolging van enkele staten in de USA de wettelijke verplichting in te stellen dat de moeder (nogmaals) en haar kind direct post partum op lues worden gescreend.¹² Als opsporing gedurende de graviditeit niet eerder mogelijk is dan bij de partus, dan mag deze 'tweede kans' beslist niet onbenut worden gelaten.

ABSTRACT

Inadequate screening for congenital syphilis in Curaçao; 1987-1991.

Objective. To evaluate if routine antenatal screening for congenital syphilis (CS) was adequately implemented.

Design. Retrospective study.

Setting. Curaçao, St. Elisabeth Hospital.

Method. From 1987-1991 16 infants were treated for congenital syphilis in the paediatric department of the St. Elisabeth Hospital. From hospital and lab records, syphilis serology of their mothers before and during pregnancy and at delivery

were indexed as well as cord blood values. The response in case of positive syphilis serology was traced.

Results. During the evaluation period the congenital syphilis incidence was 1.1/1000 live born infants. 9 pregnant women avoided prenatal care. Despite positive syphilis serology in the 1st (1 patient) and 3rd trimester (4 patients) no action was undertaken. In 4 neonates with congenital syphilis no cord blood sample for screening was taken. On 2 occasions the cord blood RPR was false-negative. (Re)screening was not performed at delivery in 3 mothers although positive serology was found during pregnancy.

Conclusion. Screening for congenital syphilis was not always applied. Insufficient action was noted if positive syphilis serology was detected. Intensification of screening for congenital syphilis in Curaçao is necessary especially for mothers with poor prenatal care. The need for immediate post partum screening for mother and child is stressed.

LITERATUUR

- 1 Harter CA, Bernischke K. Fetal syphilis in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:705-11.
- 2 Ricci JM, Fojaco RM, O'Sullivan MJ. Congenital syphilis: the University of Miami/Jackson Memorial Medical Center experience, 1986-1988. *Obstet Gynecol* 1989;74:687-93.

- 3 Chhabra RS, Brion LP, Castro M, Freundlich L, Glaser JH. Comparison of maternal sera, cord blood, and neonatal sera for detecting presumptive congenital syphilis: relationship with maternal treatment. *Pediatrics* 1993;91:88-91.
- 4 Speck WT, Toltzis P. Syphilis. In: Behrman RE, editor. *Nelson textbook of pediatrics*. 14e druk. Philadelphia: Saunders, 1992:777-9.
- 5 Rawstron SA, Bromberg K. Failure of recommended maternal therapy to prevent congenital syphilis. *Sex Trans Dis* 1991;18:102-6.
- 6 Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on infectious diseases ('Red Book'). 22th ed. Elk Grove Village, USA: American Academy of Pediatrics, 1991: 453-62.
- 7 Centers for Disease Control. Guidelines for the prevention and control of congenital syphilis. *MMWR* 1988; 37(S-1):1-13.
- 8 Schaapveld K, Hirasing RA. *Preventiegids* 1993. Assen: Van Gorcum, 1993:104.
- 9 Desenclos JC, Scaggs M, Wroten JE. Characteristics of mothers of live infants with congenital syphilis in Florida, 1987-1989. *Am J Epidemiol* 1992;136:657-61.
- 10 Centers for Disease Control. Congenital syphilis - New York City, 1986-1988. *MMWR* 1989;38:825-9.
- 11 Dorfman DH, Glaser JH. Congenital syphilis presenting in infants after the newborn period. *N Engl J Med* 1990;323:1299-301.
- 12 Rawstron SA, Bromberg K. Comparison of maternal and newborn serologic tests for syphilis. *Am J Dis Child* 1991;145:1383-8.

Aanvaard op 4 maart 1994

Moleculair-genetisch onderzoek naar draagsterschap van glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie

C.J.PRONK-ADMIRAAL, R.VAN ZWIETEN EN D.ROOS

Zie ook het artikel op bl. 1719.

INLEIDING

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie in de erythrocyten is de meest voorkomende erfelijke afwijking in het celmetabolisme: ongeveer 200 miljoen patiënten over de gehele wereld lijden eraan. De ziekte kan in sommige gevallen leiden tot hemolyse. Het gen voor G6PD is gelegen op het X-chromosoom, zodat een deficiëntie meestal alleen bij mannen klinisch manifest wordt. G6PD-deficiëntie geeft enige bescherming tegen malaria; de afwijking komt veel voor bij de bevolking uit het mediterrane gebied, bij Aziaten en bij negroïden.¹ Door immigratie krijgt men in Nederland ook steeds meer met deze erfelijke aandoening te maken.

In tegenstelling tot bijna alle andere cellen verliest de rode bloedcel tijdens de ontwikkeling van erythroblast naar erythrocyt het grootste deel van de metabole en synthetische capaciteit. De erythrocyt bezit geen DNA en

SAMENVATTING

Doel. Bepalen van de betrouwbaarheid van een nieuwe DNA-analyse voor onderzoek naar draagsterschap van 6 mutaties die ten grondslag liggen aan glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie.

Opzet. Validatie van diagnostische test.

Plaats. Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam.

Methode. Met behulp van een polymerase-kettingreactie (PCR) en restrictie-enzymanalyse werd het DNA vergeleken van 78 patiënten of draagsters bij wie het bestaan van G6PD-deficiëntie bewezen was, 51 patiënten die leden aan hemolytische anemie (mogelijk op basis van G6PD-deficiëntie) en 50 gezonde bloeddonors.

Resultaten. Bij 60 van de 78 van de G6PD-deficiënte patiënten (77%) werden 1 of 2 van de 6 mutaties gevonden die volgens de literatuur tot G6PD-deficiëntie leiden. Bij 2 van de 51 personen met een mogelijke G6PD-deficiëntie werd een klinisch relevante mutatie gevonden. Van de 50 gezonde donors hadden er 3 zo'n mutatie. Deze draagsters bleken alle 3 afkomstig uit Curaçao of Suriname, gebieden die een hogere incidentie van G6PD-deficiëntie kennen dan Nederland.

Conclusie. In vergelijking met G6PD-activiteitsmetingen, die bij 50% van de draagsters geen uitsluitel over draagsterschap geven, is de beschreven PCR-methode een betrouwbare diagnostische test. Omdat G6PD-activiteitsmeting onafhankelijk is van mutatie-onderzoek, is een gecombineerd gebruik van deze tests bij het aantonen van draagsterschap gevoeliger dan het gebruik van elk van de tests afzonderlijk.

Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, Postbus 9190, 1006 AD Amsterdam.

Drs. C.J. Pronk-Admiraal (thans: Medisch Centrum Alkmaar), klinisch chemicus in opleiding; R. van Zwieten, laboratoriumassistent; prof. dr. D. Roos, biochemicus.

Correspondentie-adres: prof. dr. D. Roos.