

Mycoplasma genitalium hos menn med urethritt

Sammendrag

Bakgrunn. Chlamydia trachomatis er årsaken til 20–50 % av tilfeller av seksuelt overført infeksjons urethritt. Data fra siste 10–15 år tyder på at Mycoplasma genitalium kan ha en kausal rolle, men prevalensen av M genitalium i norske populasjoner har hittil ikke vært publisert.

Materiale og metode. Mannlige pasienter ved Olafiaklinikken i Oslo ble undersøkt for kliniske symptomer på urethritt. Laboratorieanalyse av urinprøver ble utført ved å samle de første 5–10 ml, som ble testet med polymerasekjedereaksjon (PCR) på tilstedeværelse av C trachomatis og M genitalium. Funn av C trachomatis og M genitalium ble sammenholdt med mikroskopiske tegn på urethritt kvantifisert gjennom telling av polymorf-nukleære leukocytter per synsfelt i 1 000 gangers forstørrelse.

Resultater. C trachomatis og M genitalium ble påvist oftere hos pasienter med mikroskopisk definert urethritt enn hos kontrollgruppen, henholdsvis 21,9 % versus 0,7 % (oddsratio 40; 95 % KI 6–295) og 8,7 % versus 0,7 % (oddsratio 14; 95 % KI 1,8–102). Økt prevalens korrelerte med økende antall leukocytter i urethralutstryk.

Fortolkning. Infeksjon med M genitalium bør defineres som en seksuelt overført infeksjon som forårsaker urethritt.

Harald Moi
Olafiaklinikken
Oslo
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Nils Reinton
Amir Moghaddam
amoghaddam@furst.no
Furst Medisinsk Laboratorium
Søren Bullsvei 25
1051 Oslo

Urethritt skyldes hovedsaklig smitte overført ved seksuell omgang. Diagnosen blir fastslått ved å påvise et økt antall av polymorf-nukleære leukocytter (PMNL) i celleprøver fra urethra. Infeksjon med Chlamydia trachomatis er den vanligste årsaken til ikke-gonoreisk urethritt (heretter omtalt som urethritt). Likevel utgjør C trachomatis-infeksjon mindre enn halvparten av alle urethrittilfellene (1–3). Det er derfor ønskelig å finne årsaken(e) til den resterende andelen for å kunne behandle tilstanden effektivt, særlig fordi persisterende eller residiverende urethritt etter behandling ikke er uvanlig.

Svært mye tyder på at Mycoplasma genitalium er et seksuelt overført patogen hos menn, og det er nå akseptert som en underliggende årsak til urethritt hos menn (4–10). M genitalium er også vist å være assosiert med cervisitt, endometritt og salpingitt hos kvinner (11). M genitalium er den minste, kjente, selvreplicerende cellen med et genom på bare 580 kilobaser. Selv om bakterien ble oppdaget for over 20 år siden, har det vært vanskelig å utvikle gode metoder for dyrking og dermed å påvise en sikker forbindelse mellom mikroben og sykdom (10).

Mange laboratorier i Europa tester rutinemessig sine urethrittpasienter for M genitalium, og infeksjonsprevalensdata er nå tilgjengelig fra både Danmark (12), Sverige (13) og andre europeiske land (6). Selv om bruken av PCR for å detektere mikroorganismer generelt, og M genitalium spesielt, er blitt relativt vanlig, er det ikke tidligere blitt utført prevalensstudier på norske pasienter. Prevalensstudier er viktig for å forstå epidemiologien og et patogens bidrag til utvikling av sykdom. Slike studier er av særlig betydning når testene ikke er standardiserte og godkjente, kommersielle in vitro-diagnostiske analysesett ikke finnes.

Vi har i denne prospektive studien undersøkt prevalensen av infeksjon med M genitalium og C trachomatis hos menn med mikroskopisk urethritt ved Olafiaklinikken i Oslo.

lium og C trachomatis hos menn med mikroskopisk urethritt ved Olafiaklinikken i Oslo.

Materiale og metode

Alle pasientene hadde oppsøkt Olafiaklinikken pga. mistanke om eller kontroll for seksuelt overført infeksjon. Personer som hadde tatt antibiotika i de åtte foregående ukene, ble ekskludert. Pasienter med urethral gonoré, trichomonias eller genital herpes med lesjoner ble også ekskludert. Der pasienten returnerte til kontroll, ble data fra kontrollbesøket ekskludert. Andre eksklusjonskriterier ble ikke definert.

Urin ble samlet inn fra to ulike pasientgrupper. Gruppe 1 besto av 147 mannlige pasienter uten mikroskopisk urethritt, rekruttert mellom september og november 2005. Gruppe 2 besto av 395 mannlige pasienter med mikroskopisk bestemt urethritt (> 4 PMNL/synsfelt). De ble rekruttert mai–september 2005. Av praktiske hensyn og for å sikre at prøvene ble sendt til korrekt laboratorium, ble prøver fra gruppe 1 samlet inn for prøver fra gruppe 2. Alle pasienter ga muntlig samtykke. Studien har tilrådning fra regional komité for medisinsk forskningsetikk.

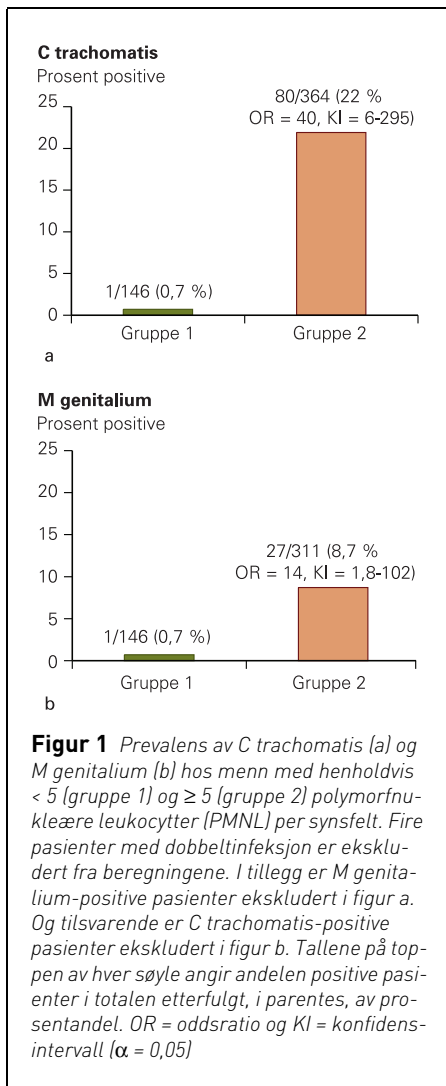
Utstryk av celler fra urethra ble laget med en steril spatel på et objektglass. Utstryket ble flammefiksert, farget med metylenblått og eksaminert mikroskopisk i 1 000 ganger forstørrelse. Urethrittdiagnose ble gitt hvis preparatet viste > 4 PMNL per synsfelt og ingen intracellulære diplokokker kunne ses (1–2).

Laboriemetoder

Laboratorieanalyse av urinprøver ble utført ved å samle de første 5–10 ml. DNA ble isolert fra 200 µl urin med instrumentet MagNA Pure (Roche, Mannheim, Tyskland). Elueringsvolumet var 100 µl. Deteksjon av C trachomatis ble utført på 25 µl av isolert DNA med Cobas Amplicor (Roche). Detek-

Hovedbudskap

- Mycoplasma genitalium antas å kunne gi seksuelt overførbare infeksjoner
- Hos menn med mistanke om seksuelt overført infeksjon var det en sterk sammenheng mellom mikroskopisk urethritt og infeksjon med M genitalium
- Menn med urethritt bør undersøkes for M genitalium-infeksjon



sjon av *M genitalium* ble utført på 10 µl av isolert DNA som tidligere beskrevet av Jensen (14) på et 7900HT sanntids-PCR-instrument (Applied Biosystems Foster City, California). Alle oligonukleotidprimere, Taq-Man-prober og sanntids-PCR master-mixer ble kjøpt fra Applied Biosystems.

Statistiske analyser

Aidentifiserte pasientdata ble overført til både Microsoft Excel og SPSS og analysert. Pasienter der klinisk informasjon eller laboratorieresvar manglet, ble ekskludert. Sammenlikninger ble gjort med oddsratio og 95 % konfidensintervaller.

Resultater

Prevalensen av *C trachomatis* og *M genitalium* var henholdsvis 21,3 % (84 av 395) og 7,8 % (31 av 395) hos menn med mikroskopisk bestemt urethritt (gruppe 2). Til sammen fire pasienter var dobbeltinfiserte (hadde både *C trachomatis* og *M genitalium*). Både *C trachomatis* (fig 1a) og *M genitalium* (fig 1b) ble funnet hos signifikant flere menn i gruppe 2 enn i gruppe 1, hvor prevalensen av *M genitalium* var 0,7 % (1 av 147). Det var også en tendens til at *M genitalium* ble

funnet hos en marginalt eldre aldersgruppe sammenliknet med *C trachomatis*-positive pasienter (median alder 29 mot 26), selv om denne forskjellen ikke var statistisk signifikant (data ikke vist).

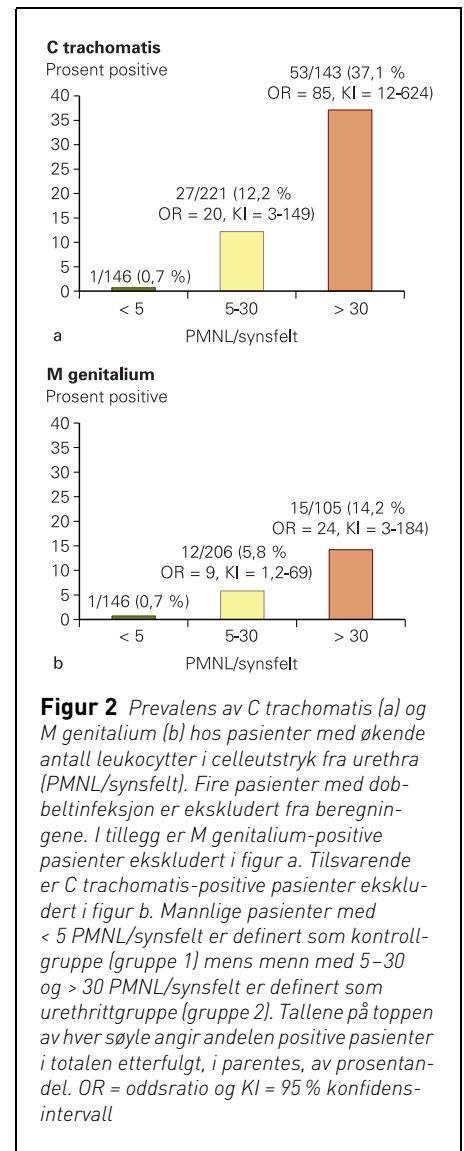
Vi sammenliknet prevalensen av *M genitalium* mot urethrittens intensitetsgrad angitt ved antall polymorfnukleære leukocytter per synsfelt. Figur 2 viser prevalensen av infeksjon med begge patogener hos pasienter med lavt eller høyt antall polymorfnukleære leukocytter. Med stigende prevalens av *C trachomatis*-infeksjon kunne også et økende antall polymorfnukleære leukocytter observeres (fig 2a). Prevalensen av *C trachomatis*-infeksjon hos menn med > 30 polymorfnukleære leukocytter per synsfelt var 37%. En liknende lineær tendens (fig 2b) ble observert i gruppen av menn infisert med *M genitalium* med en prevalens på 14,2% hos menn med > 30 polymorfnukleære leukocytter per synsfelt.

Diskusjon

I denne studien ble pasientene definert å ha urethritt (gruppe 2) dersom de hadde fem eller flere leukocytter i synsfeltet under mikroskopi. De daglige rutineene på Olafiaklinikken var og er imidlertid at også pasienter med symptomer alene gis denne diagnosen. Studien benytter en kontrollgruppe (gruppe 1) som er demografisk lik pasienter med mikroskopisk bestemt urethritt (gruppe 2), i og med at også kontrollpasientene hadde oppsøkt klinikken pga. mistanke om seksuelt overført infeksjon. Selv om alle i gruppe 1 var uten kliniske symptomer og uten mikroskopisk bestemt urethritt, utgjorde de derfor en selektert høyrisikogruppe. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i median alder mellom gruppe 1 og 2 (henholdsvis 28 og 27). Forskjellen i prevalens mellom disse høyrisikogrupperne er mer informativ enn dersom to lavrisikogrupper skulle blitt studert.

Påvisning av et patogen i urethra behøver ikke nødvendigvis bety at den kausale årsaken til urethritt er funnet, men en tilnærmet lineær korrelasjon mellom antall polymorfnukleære leukocytter i urethralutstryk og prevalens av *M genitalium* støtter konklusjonen fra andre studier om en kausal sammenheng (4–10).

Vi identifiserte bare fire pasienter som var positive for både *C trachomatis* og *M genitalium*, en koinfeksjonsrate som er sammenliknbar med resultater fra andre populasjoner (15). *M genitalium*-infeksjon finnes muligens i en litt eldre gruppe pasienter enn *C trachomatis*, noe som kan indikere at *M genitalium* er blitt introdusert til Norge av en eldre befolkningsgruppe og/eller på et senere tidspunkt enn *C trachomatis*. Denne tendensen og mulige konklusjoner må imidlertid avventes flere studier. En annen forklaring kan være at *M genitalium* persisterer lenger og derfor kan finnes i høyere aldersgrupper. Fremtidige studier kan muligens også inkludere både kvinner og menn samt gjøre nytte av ikke-selekterte populasjoner.



Vår studie antyder at mikroskopi av farget utstryk fra urethra er en effektiv metode for å identifisere pasienter med mulig *C trachomatis*- eller *M genitalium*-infeksjon. Gitt utviklingstrekk i andre europeiske land, særlig i Storbritannia, der man diskuterer å helt erstatte mikroskopi med patogenpåvisning, er studier som denne viktig for å bestemme den mest effektive diagnostikk og behandling. En norsk studie om behandling for *M genitalium* er nylig publisert i Tidsskriftet (9). En overordnet konklusjon fra våre (og andres) data er uansett at *M genitalium* er en vanlig seksuelt overførbart infeksjon som forårsaker urethritt. I gruppe 2 var prevalensen av *M genitalium* omtrent en tredel av prevalensen av Chlamydia. Å teste for dette patogenet hos pasienter der man mistenker urethritt, bør derfor anbefales som rutinemetode. Våre data kan imidlertid ikke støtte en anbefaling om å teste for *M genitalium* hos pasienter uten urethritt eller å innføre generell screening av seksuelt aktive personer, slik som rutinemessig gjøres for *C trachomatis*.

>>>

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Foo C, Browne R, Boag F. Retrospective review of the correlation of symptoms, signs and microscopy with the diagnosis of Chlamydia trachomatis in men. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 319–21.
2. Tait IA, Hart CA. Chlamydia trachomatis in non-gonococcal urethritis patients and their heterosexual partners: routine testing by polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 286–8.
3. Dixon L, Pearson S, Clutterbuck DJ. Chlamydia trachomatis infection and non-gonococcal urethritis in homosexual and heterosexual men in Edinburgh. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 425–6.
4. Taylor-Robinson D, Furr PM. Update on sexually transmitted mycoplasmas. *Lancet* 1998; 351 (suppl 3): 12–5.
5. Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium – an up-date. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 145–51.
6. Horner P, Thomas B, Gilroy CB et al. Role of Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 995–1003.
7. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with Mycoplasma genitalium than with Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 289–93.
8. Horner P, Thomas B, Gilroy C et al. Antibodies to Chlamydia trachomatis heat-shock protein 60 kDa and detection of Mycoplasma genitalium and ureaplasma urealyticum are associated independently with chronic nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 129–33.
9. Jernberg EJ, Moi H. Mycoplasma genitalium – etiologisk agens for seksuelt overført infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2233–5.
10. Jensen JS. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 1–11.
11. Haggerty CL. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 65–9.
12. Andersen B, Sokolowski I, Ostergaard L et al. Mycoplasma genitalium: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 237–41.
13. Björnelius E, Lidbrink P, Jensen JS. Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis – a study in Swedish male STD patients. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 292–6.
14. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B et al. Use of TaqMan 5' nuclease real-time PCR for quantitative detection of Mycoplasma genitalium DNA in males with and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 683–92.
15. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B et al. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 499–507.

Manuskriptet ble mottatt 17.12. 2007 og godkjent 3.6. 2008. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.