

Tyst salpingit. Finns det?

II Våra kunskaper om klinisk manifest salpingit bygger i stor utsträckning på skandinaviska, framför allt svenska, studier [1]. En viktig insikt som dessa studier gav var att den kliniska diagnosen är osäker. Efter Jacobssons och Weströms studie från 1969 [2] blev laparoskopidiagnosen den gyllene standarden och oundgänglig för forskning om salpingit. I denna studie fann man att bara 65 procent av patienter med minimikriterierna för misstänkt salpingit (nedre buksmärtor, ömhet vid palpation och dislokation av uterus, tecken till lägre genital infektion) fick diagnosen bekräftad vid efterföljande laparoskopi. I en senare studie av Brihmer och medarbetare [3] fick bara 52 procent av patienter med misstänkt salpingit diagnosen bekräftad vid laparoskopi. Omvänt finner man salpingit hos patienter där man inte primärt misstänker denna diagnos. Chapparo och medarbetare [4] undersökte patienter med oklara nedre buksmärtor där patienter med klara infektionstecken som peritonit och pus vid kuldcentes utslöts och fann salpingit hos 46 procent. Det anses att salpingit i huvudsak uppstår som en ascenderande infektion som sprider sig från cervix till endometriet och sedan till tuborna. Det är en glidande övergång mellan cervicit, endometrit och salpingit, där engagemanget på olika nivåer varierar och där vanlig gynekologisk undersökning inte kan avgöra djupet av infektion. Som konsekvens av detta skiljer man ofta enbart mellan djup infektion, PID (pelvic inflammatory disease) och yttlig infektion, LGTI (lower genital tract infection). Av bl a skandinaviska studier framgår att viktigaste etiologiska agens vid salpingit är klamydia, som orsakade ca 60 procent av de kliniskt manifesterade salpingitfallen under 1980-talet.

Varierande spektrum

Det kliniska förloppet beror i viss utsträckning på vilket etiologiskt agens som är inblandat. Vid svåra infektioner med tubo-ovarial abscess är etiologin oftast en blandning av anaeroba och aeroba bakterier från vagina och tarm. De är vanligare hos spiralbärare och som suprainfektion efter primär infektion med STD [1, 5]. Här är det ofta tydligt att en infektion föreligger, och de viktigaste differentialdiagnoserna är appendicit och divertikulit. Den gonorroiska salpingiten har ett relativt akut förlopp med mera uttalade kliniska symtom medan klamydiasalpingiten är mera smygande och symtomfattig [6]. Vid den gonorroiska salpingiten är det vanligt med blandinfektion i motsats till vid klamydiasalpingiten där man sällan hittar andra organismer [5].

Tyst salpingit

Det är viktigt att påpeka att vår kunskap om salpingit i huvudsak kommer från studier av kvinnor med nedre buksmär-

SAMMANFATTAT

De flesta kvinnor med infertilitet på grund av postinfektiösa skador på tuborna har inte haft en diagnostiserad salpingit.

De flesta med tubargraviditet och postsalpingitiska skador har inte haft en diagnostiserad salpingit.

I båda grupper har de flesta antikroppar mot klamydia.

En del har haft smärtor eller ömhet som inte har bedömts som typiska för salpingit.

Inflammerade tubor och pågående klamydiainfektion har funnits hos infertila trots frånvaro av smärtor och palpationsömhet.

En lågtröskelattityd där salpingit misstänks på diskreta symtom kan öka den diagnostiska sensitiviteten.

Endometriebiopsi kan möjligen förbättra den diagnostiska precisionen.

Den mest effektiva åtgärden mot salpingit är fortsatt liberal klamydiaprovtagning, behandling och partneruppställning.

tor. Detta symptom har varit ett obligatoriskt ingångskriterium vid tidigare salpingitstudier. Det finns dock mycket som tyder på att salpingit med buksmärtor bara är en mindre del av det totala antalet salpingitfall.

Redan i Jacobson och Weströms studie från 1969 kunde man påvisa salpingit hos kvinnor utan smärtor och ömhet. Av 905 laparoskopiskt verifierade salpingiter ingick 91 kvinnor med annan preliminär diagnos än salpingit. Av dessa saknade 38 buksmärtor, och 50 hade ingen ömhet vid palpation.

Nyare studier ger indirekt evidens för förekomst av symptomfri eller atypisk salpingit (dvs utan buksmärtor) genom fyndet av postsalpingitiska förändringar hos kvinnor utan anamnes på salpingit som laparoskoperas på grund av infertilitet eller tubargraviditet. Dessutom ger påvisandet av inflammation eller kända etiologiska agens, främst klamydia, i tubor eller endometrium hos symptomfria kvinnor direkt evi-

dens för tyst salpingit. Det smygande och symtomfattiga förloppet av infektion med klamydia och dess förmåga att ge låg aktiv infektion och många års symtomfri persisterande infektion gör den till främsta misstänkta agens vid tysta eller atypiska salpingiter [7].

Indirekta evidens

Studier av infertila kvinnor med tydliga postinfektiösa tubarskador visar att mindre än hälften inte anser sig ha haft salpingit [7-9]. De flesta av dessa har antikroppar mot klamydia.

Det finns inget som tyder på att reaktionen på tyst salpingit och klinisk manifest salpingit skiljer sig. Såväl frekvens av klamydiaantikroppar som antikropps nivåerna tycks vara lika bland tubarfaktorinfertila med och utan anamnes på salpingit [8]. Det är inte heller någon skillnad mellan de patoanatomiska förändringarna i tuborna hos infertila med anamnes på salpingit och infertila utan anamnes på salpingit [10].

Studier på kvinnor med tubargraviditet ger också indirekt evidens för förekomsten av tysta salpingiter. Genomgången salpingit anses vara orsaken till cirka hälften av alla tubargraviditeter [11]. Svensson och medarbetare [12] fann klamydiaantikroppar hos 65 procent av 112 kvinnor med tubargraviditet, och av dessa hade bara 31 procent haft klinisk manifest salpingit. I Brunhams studie [13] hade 18 av 32 kvinnor med tubargraviditet antikroppar mot klamydia, men bara 5 hade anamnes på salpingit.

Det är således tydligt att infektioner i tuborna har passerat obemärkt för en stor del av de patienter som antingen är infertila eller har tubargraviditet. Om det rör sig om helt symtomfria salpingiter eller symtomfattiga fall kan inte säkert värderas utifrån litteraturen, då detta beror på hur patienterna utfrågas. Det är möjligt att en del av dessa patienter har haft diskreta symtom som misstolkats och som varken patienten eller läkaren har uppfattat som en möjlig salpingit [14]. Det ser däremot ut att vara ovanligt att kvinnor glömmer att de har haft en diagnostiserad salpingit [9].

Dessa indirekta evidens tyder således på att en stor del, sannolikt merparten, av tubarskador som leder till infertilitet och tubargraviditet har passerat som tysta eller symtomfattiga infektioner. En försiktig gissning utifrån epidemiologiska data är att åtminstone hälften av alla salpingitfall är atypiska i betydelsen utan buksmärter [7].

Direkta evidens

Patienter som kliniskt verkar ha enbart cervicit, dvs en lägre genitalinfektion, har visats sig ha PID i form av histologiskt påvisat plasmacellsendometrit i hög frekvens. Paavonen och medarbetare [15] fann att 40 procent (14/35) av patienter med cervicit hade endometrit vid histologisk undersökning. Detta korrelerade med intermenstruella blödningar. Korn och medarbetare [16] studerade förekomst av plasmacellsendometrit hos kvinnor med flour eller smärter. Bland kvinnor med endometrit uppfyllde bara 33 procent minimikriterierna för misstänkt PID som rekommenderats av Center of Disease Controll (CDC) [17], dvs ömhet över uterus och båda adnex vid palpation och dislokation. Vid liberalisering av diagnosen genom att acceptera all ömhet i lilla bäckenet oavsett lokalisering kunde man öka sensitiviteten till 64 procent. Det fanns ett samband mellan såväl cervicit som vaginos och plasmacellsendometrit, vilket gör även vaginos till en viktig indikator för djupare infektion [18-21]. Betydelsen av plasmacellsendometrit som ett uttryck för kliniskt betydelsefull PID stärks av att den försvinner efter antibiotikabehandling [18] och att intermenstruella blödningar vid vaginos upphör efter antibiotikabehandling [21].

Hos infertila kvinnor utan symtom på aktiv PID har man i flera studier påvisat klamydia i tuborna med varierande grad

av inflammation. Klamydia har varit särskilt svår att odla från tuborna, men efter tillkomsten av känsliga och specifika DNA-test och immunologiska metoder har klamydiaförekomsten bekräftats trots frånvaro av symtom [8, 9, 22].

Sweet och medarbetare [23] rapporterade om persisterande klamydiainfektion i tuborna hos kvinnor som behandlats med betalaktamantibiotika för salpingit trots att patienterna blev kliniskt symtomfria. Enstaka studier har visat persistens av klamydia trots nyligen genomgången behandling med preparat som är effektiva mot klamydia i akuta infektioner [22]. Det kan tänkas att den kroniska, lågradiga infektionen, där klamydia delar sig långsamt eller inte alls, kan vara svårare att behandla än den akuta, symtomgivande infektionen med livligare bakteriedelning.

Metoder för förfinad diagnos

Flera försök har gjorts att hitta metoder som kan förfinas diagnosen av PID. En analys av värdet av de vanligaste laboratorietest som används vid diagnosen av PID gjordes av Peipert och medarbetare [24]. Patienter som uppfyllde CDCs minimikriterier och patienter som hade atypiska buksmärter, metrorragi, cervicitis eller vaginos testades med LPK, SR, CRP och vaginalt »wet smear«. Sedan gjordes laparoskopi och/eller endometriebiopsi. PID accepterades om ett av följande kriterier uppfylldes: histologiska tecken på endometrit eller salpingit, purulent exsudat från tuborna vid laparoskopi, positivt gonorré- eller klamydiatest från endometriet, tubor eller bäckenperitoneum. Om något av testen var patologiskt var sensitiviteten 100 procent men specificiteten bara 18 procent. Om alla fyra testen var patologiska var sensitiviteten 29 procent och specificiteten 95 procent. Det mest sensitiva enskilda testet var ökade antal leukocyter i vaginalt smear definierat som >3 leukocyter per synfält. Den kanske viktigaste poängen är att en kombination av negativa test kan utesluta PID som förklaring till akuta buksmärter och ömhet med rimlig säkerhet.

Endometriebiopsi för klamydiatest och histologi kan möjligen vara ett värdefullt tillskott till de diagnostiska metoderna [25]. En enkel endometriebiopsi med något av de moderna engångsinstrumenten kan ofta tas utan alltför stora besvär. Den histopatologiska diagnosen är dock inte helt enkel, då varierande typer av leucocytinfiltrat finns fysiologiskt i sen sekretionsfas av menstruationscyklen. Enligt Kiviati och medarbetare [25] har fynd av såväl plasmaceller som neutrofila leukocyter bäst prediktivt värde för salpingit. I Paavonens studie [18] hade 84 procent av patienterna med plasmacellsendometrit salpingit vid laparoskopi, och han konkluderade att endometriebiopsi kan vara ett bra alternativ till laparoskopi, som kan upptäcka tidig PID och därför säkra tidig behandling.

Vid laparoskopi kan tecken på inflammation vara så diskreta att diagnosen missas. Genom att försiktigt exprimera eventuellt sekret ur tuborna kan detta tecken säkras. Förekomst av endosalpingit utan rodnad av serosan förekommer [26, 27] och kan verifieras med minibiopsier. Enligt Sellors och medarbetare [27] skadar detta inte tuborna, och författarna rekommenderar att laparoskopi kombineras med minibiopsier och klamydiatest (PCR) om inga tydliga infektionstecken syns. Förekomst av klamydia i tuborna utan att salpingit kan verifieras laparoskopiskt har påvisats och ger ytterligare stöd för förekomst av endosalpingitis utan serosaengagemang [28].

Vaginalt ultraljud har använts för salpingitdiagnosen. Normala tubor är svåra att se vid ultraljudsundersökning, men vid infektion blir det ödem och vätskeansamling som kan påvisas med ultraljud. Boardman och medarbetare [29] fann att vid visualiserbara tubor med eller utan vätska hade 91 procent PID, men sensitiviteten var bara 32 procent. Ultraljud kan

sannolikt vara till god hjälp vid mera uttalade symtom, där metoden kan avgränsa salpingit från olika differentialdiagnoser (endometrios, extrauterin graviditet, appendicit m m) men bidrar knappast till diagnosen vid symtomfattiga fall.

Om kvinnan har oklara buksmärter eller ömhet kan ett klamydiatest även från partnern vara ett viktigt supplement till diagnostiken. Detta kan enkelt göras med PCR på urinprov, varvid man kan upptäcka symtomfattiga fall av klamydiainfektion där klamydiaproov varit falskt negativt från kvinnan.

Wet smear utan leukocyter eller med få leukocyter talar emot salpingit som orsak till akuta smärter och ömhet [24], men utesluter inte förekomst av klamydiainfektion hos symptomfria patienter då klamydia kan förekomma vid normalt wet smear [30].

Klamydiabekämpning bakom sänkt salpingitincidens

Under 1990-talet har man noterat en kraftig nedgång i prevalensen av kliniskt manifest salpingit [31, 32]. Det finns säkert flera förklaringar till denna nedgång, men den viktigaste förklaringen ser ut att vara en nedgång i klamydiaprevalens. En prospektiv amerikansk studie [33] visade att screening och behandling av klamydia har direkt effekt på incidensen av salpingit. Av 2 607 kvinnor i åldern mellan 18 och 34 år blev 1 009 randomiserade till screening och 1 598 till »usual care«. Vid uppföljning efter ett år fann man 9 (0,89 procent) fall med PID i screeninggruppen men 33 (2 procent) i den icke screenade gruppen.

I en studie från Malmö [34] har man visat att nedgången i klamydiaprevalensen har följts av en minskad förekomst av sequelae av salpingit i form av tubargraviditet med några års försening. Detta talar emot att kliniskt manifesta salpingiter har ersatts av tysta salpingiter, då även dessa ger ökad risk för tubargraviditet. Det understryker även den stora betydelsen av fortsatt kraftfull bekämpning av klamydiainfektioner som under 1990-talet har varit mycket framgångsrik i Sverige.

Klinikerns handläggning

Ett vanligt kliniskt praktiskt problem på mottagningar hos såväl gynekologen som allmänläkaren är den yngre kvinnan med lätta diffusa lågt sittande buksmärter, men utan tydliga infektionstecken som feber, höjd SR eller CRP, leukocytos eller fluor. Denna patient ställer stora krav på klinikerns omdöme. En »lågtröskel«-strategi för diagnosen salpingit måste användas samtidigt med att man inte använder antibiotika i onödan. Denna ekvation är naturligtvis ett svårt dilemma för klinikern, men som det framgår av bl a studien av Stacey och medarbetare [35] är det omöjligt att utesluta infektion på anamnes och klinisk undersökning.

I rekommendationerna från CDC [17] i USA har ett av de klassiska kriterierna för salpingitdiagnosen, distala buksmärter, tagits bort. Smärter behöver alltså inte vara det symptom som för patienten till doktorn. Men om läkaren finner ömhet vid palpation över uterus och adnex och kan utesluta annan diagnos med rimlig säkerhet bör behandling sättas in. Det rekommenderas att behandla på grund av klinisk misstanke innan odlingssvar för STD kommit, då risk finns för utveckling av manifest PID i avvaktan på odlingssvar.

En viktig differentialdiagnos är ektopisk graviditet, och graviditetstest bör vara lika självklart som klamydiatest vid utredning av ömhet i lilla bäcken hos fertila kvinnor. Övriga differentialdiagnoser är cysta, appendicit och endometrios.

En försummad klamydiainfektion är det största behandlingsbara hotet mot kvinnans reproduktiva hälsa. Den viktigaste insatsen som läkaren kan göra är att testa för klamydia med ett känsligt DNA-test (PCR eller LCR) på vida indikationer och att göra detta även på partnerns urin. Det senare kan

enkelt ingå i rutinen på en gynekologisk mottagning eller distriktsläkarmottagning.

Att skärpa diagnosen med endometriobiopsi för såväl histologi som klamydiaproov kan bli ett bidrag till diagnosen men är inte tillräckligt utvärderat [36].

En liberal användning av antibiotika vid minimikriterier för salpingitmisstanke tycks därför vara den enda praktiska lösningen i det enskilda fallet.

Vid upprepade episoder av oklara buksmärter är det viktigt att utreda med laparoskopi för att avgränsa infektion från andra smärttillstånd.

En oroande ökning av klamydiafall rapporteras från flera håll i landet, och bristfällig smittspårning kan vara en viktig del av förklaringen [37, 38]. Ökad import av klamydiafall och ändrade sexualvanor kan vara andra bidragande faktorer. Den viktigaste insats vi kan göra för att reducera salpingitfrekvensen, såväl manifesta som atypiska och tysta salpingiter, är sannolikt att ta klamydiatest på vida indikationer inklusive screening av högriskgrupper och att bedriva noggrann smittspårning.

Referenser

1. Weström L, Mårdh PA. Salpingitis. In: Holmes KK, Mårdh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, eds. Sexually transmitted diseases. New York: McGraw-Hill, Inc, 1984: 615-32.
2. Jacobson L, Weström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 1088-98.
3. Brihmer C, Kallings I, Nord CE, Brundin J. Salpingitis; aspects of diagnosis and etiology: a 4-year study from a Swedish capital hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 24: 211-20.
7. Cates W, Wasserheit JN. Genital chlamydia infections: Epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1771-81.
8. Thejls H, Gnärpe J, Lundkvist Ö, Heimer G, Larsson G, Victor A. Diagnosis and prevalence of persistent chlamydia infection in infertile women: Tissue culture, direct antigen detection and serology. *Fertil Steril* 1991; 55: 304-10.
9. Sellors JW, Mahony JB, Chernesky MA, Rath DJ. Tubal factor infertility: an association with prior chlamydial infection and asymptomatic salpingitis. *Fertil Steril* 1988; 49: 451-7.
11. Weström L, Bengtsson LP, Mårdh PA. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women. *BMJ* 1981; 282: 15-8.
12. Svensson L, Mårdh PA, Ahlgren M, Nordenskjöld FF. Ectopic pregnancy and antibodies to Chlamydia trachomatis. *Fertil Steril* 1985; 44: 313-7.
14. Wölner-Hanssen P. Silent pelvic inflammatory disease: Is it overstated? *Obstet Gynecol* 1995; 86: 321-5.
16. Korn AP, Hessol N, Padian N, Bolan G, Muzsnai D, Donegan E et al. Commonly used diagnostic criteria for pelvic inflammatory disease have poor sensitivity for plasma cell endometritis. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 335-41.
21. Larsson PG, Bergman B, Forsum U, Pahlsson C. Treatment of bacterial vaginosis in women with vaginal bleeding complications or discharge and harboring mobiluncus. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 296-300.
22. Patton DL, Askienazy-Elbhar M, Henry-Suchet J, Campbell LA, Cappuccio A, Tannous W et al. Detection of Chlamydia trachomatis in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 95-101.
24. Peipert JF, Boardman L, Hogan JW, Sung J, Mayer KH. Laboratory evaluation of acute upper genital tract infection. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 730-6.
25. Kiviat NB, Wölner-Hanssen P, Eschenbach DA, Wasserheit JN, Paavonen JA, Bell TA et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 167-75.
27. Sellors J, Mahony J, Goldsmith C, Rath D, Mander R, Hunter B et al. The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 113-20.
30. Thejls H, Rahm VA, Rosen G, Gnärpe H. Correlation between chla-



Annons

Annons

- mydia infection and clinical evaluation, vaginal wet smear, and cervical swab test in female adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 974-6.
32. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Decreasing incidences of gonorrhea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 384-91.
33. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stam WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1362-6.
34. Bjartling C, Osser S, Persson K. The frequency of salpingitis and ectopic pregnancy as epidemiologic markers of Chlamydia trachomatis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 123-8.
37. Gustafsson B, Parment PA, Ramstedt K, Wikström A. Enkätstudie i Stockholms län över smittskyddsåtgärder vid klamydiainfektion. Alltför många läkare försummar smittspårning. *Läkartidningen* 2000; 97: 3269-72.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Silent salpingitis. Does it exist?

Henning Thejls

Läkartidningen 2001; 98:2202-6

The diagnosis of salpingitis based solely on clinical criteria is inaccurate, with both low specificity and sensitivity. Laparoscopy has therefore become a valuable diagnostic tool in clinical practice and essential in clinical research on salpingitis. Different types of evidence indicate that atypical salpingitis without abdominal pain and discrete or absent symptoms is a common etiology of tubal factor infertility. A low threshold for suspecting salpingitis has been recommended to augment the sensitivity of clinical diagnosis. This leads to lower specificity and thereby a greater number of false positive diagnoses and unnecessary antibiotic treatment. Out-patient biopsy from the endometrium for histopathology and chlamydia testing might augment the specificity in cases with discrete symptoms, and should be investigated further. The sensitivity of laparoscopy is low for endosalpingitis without affection of the serosa, and might be augmented by using minibiopsies and chlamydia PCR from the tubal mucosa. The most significant measure toward reducing the sequelae of salpingitis is the combating of chlamydia infection through screening programs and qualified partner management.

Correspondence: Henning Thejls, Dept of Obstetrics and Gynecology, Länssjukhuset Gävle-Sandviken, SE-80187 Gävle, Sweden (h.thejls@lg.se)

Särtryck Läkartidningen

Boken "Männen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Männen och kvinnorna bakom syndromen



Beställer härmed ex
av boken

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker