

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Ασυνήθιστα βακτήρια ως αιτιολογικοί παράγοντες της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας

Κ. Σταματίου¹, Μ. Ιωάννου¹, Μ. Καραμάνης¹, Π. Σιόντης¹, Γ. Δόσπρας¹, Β. Παπαδούλη², Ι. Δανιήλ², Γ. Χριστόπουλος³

¹ Ουρολογική Κλινική, ² Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ³ Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή/Σκοπός: Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι μη καλλιεργήσιμοι οργανισμοί στις τυπικές μεθόδους αλλά ανιχνεύσιμοι με μοριακές τεχνικές, αλλά και προηγουμένως θεωρούμενα μη παθογόνα βακτήρια εμπλέκονται στην δημιουργία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας (ΧΒΠ). Σε αυτή την εργασία, διερευνούμε τη συχνότητα εμφάνισης και τη φύση των ασυνήθιστων οργανισμών που βρίσκονται σε ούρα ή/και προστατικές εκκρίσεις ή καλλιέργειες σπέρματος ασθενών με υποψία ΧΒΠ.

Υλικά και Μέθοδοι: Το υλικό αυτής της αναδρομικής μελέτης αποτελούνταν από απομονωμένα βακτηριακά στελέχη από ούρα ή/και προστατικές εκκρίσεις ή καλλιέργειες σπέρματος (καλλιέργειες ολικής εκοπερμάτισης) που ελήφθησαν από άτομα με συμπτώματα χρόνιας προστατίτιδας και από ασθενείς με εμπύρετες υποτροπές ΧΒΠ που επισκέφθηκαν το τμήμα μας από τον Μάρτιο του 2008 έως τον Δεκέμβριο του 2025. Οι επλέξιμοι ασθενείς υποβλήθηκαν στη δοκιμασία «τεσσάρων ποτηριών» Meares-Stamey ή σε καλλιέργεια υλικού εκοπερμάτισης ενώ περιστατικά με ψευδώς αρνητικές καλλιέργειες υποβλήθηκαν σε ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Οι ασθενείς που δεν μπορούσαν να παράσχουν προστατικές εκκρίσεις υποβλήθηκαν στη δοκιμασία «δύο ποτηριών», αξιολογώντας μόνο τα δείγματα VB2 και VB3. Η απλή καλλιέργεια μέσης ούρησης διερεύνησε ασθενείς που παρουσίαζαν εμπύρετη προστατίτιδα.

Αποτελέσματα: Πεντακόσια τρία απομονωμένα βακτηριακά στελέχη αναγνωρίστηκαν ως αιτιολογικοί παράγοντες ΧΒΠ. Σε ένα σημαντικό ποσοστό (12.52% ή 63/503), βρέθηκαν ασυνήθιστα παθογόνα. Στις από αυτές τις, τα παθογόνα βρέθηκαν σε απομονωμένα πολυμικροβιακά στελέχη (συνήθως με αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκους ή *Enterococcus faecalis*).

Συμπεράσματα: Ασυνήθιστοι οργανισμοί και σπάνια βακτήρια εντοπίζονται συχνότερα στις τρέχουσες μελέτες από ό,τι στο παρελθόν. Ο λόγος για αυτή την επιδημιολογική μετατόπιση είναι ουσιαστικά άγνωστος. Ωστόσο, αυτά τα «σπάνια» παθογόνα μπορεί να αντιπροσωπεύουν χρονικές τάσεις στον βακτηριακό αποικισμό του προστάτη λόγω της αυξανόμενης βακτηριακής αντοχής παγκοσμίως.

Λέξεις ευρετηρίου: *Acinetobacter baumannii*, *Brevundimonas diminuta*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Gemella mor-billorum*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Oligella urethralis*, *Pseudomonas oryzae*, *Raoultella planticola*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus species*.

Κ. Σταματίου, Μ. Ιωάννου, Μ. Καραμάνης, Π. Σιόντης, Γ. Δόσπρας, Β. Παπαδούλη, Ι. Δανιήλ, Γ. Χριστόπουλος. Ασυνήθιστα βακτήρια ως αιτιολογικοί παράγοντες της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας. Επιστημονικά Χρονικά 2025; 30(3): 467-478

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα (ΧΒΠ) είναι μια υποξεία λοίμωξη του προστάτη, που χαρακτηρίζεται είτε από ποικίλης έντασης πυελικό, ορχικό/οσχεϊκό και περινεϊκό πόνο ή δυσφορία, καύσο και πόνο στο πέος κατά την εκοπερμάτιση, πολύ συχνά συνοδευόμενα από συμπτώματα ούρησης & στυτική / σεξουαλική δυσλειτουργία. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει σποραδικές υποτροπιάζουσες εμπύρετες ουρολοιμώξεις [1]. Η αιτιολογία παραμένει κάπως ασαφής. Ωστόσο, πιστεύεται ότι προκαλείται μέσω της ανιούσας οδού από λοίμωξη ουρήθρας είτε μέσω της κατιούσας οδού από λοίμωξη της ουροδόχου κύστης [1].

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν λειτουργικές και ανατομικές ανωμαλίες καθώς και, καθετηριασμό και βιοψία προστάτη. Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις μπορεί να προκληθούν από ατελή κένωση της κύστης, λιθίαση του προστάτη ή μια δομική ανωμαλία που λειτουργεί ως δεξαμενή μόλυνσης [2]. Σε κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς, η ΧΒΠ μπορεί να προκύψει ως επιπλοκή μερικώς θεραπευμένης οξείας προστατίτιδας, ουρηθρίτιδας & σεξ χωρίς προφυλάξεις. Μέχρι πρόσφατα, η βακτηριακή προστατίτιδα πιστεύεται ότι προκύπτει από μόλυνση από Gram-αρνητικούς βάκιλλους (κυρίως από *Escherichia coli*, ακολουθούμενο από είδη *Proteus*) και *Enterococcus faecalis* [3]. Αντίθετα, άλλοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί που εντοπίζονταν στα ούρα ή τις προστατικές εκκρίσεις ασθενών θεωρούνταν μολυσματικοί παράγοντες. Επίσης, παρά τη σαφή συσχέτιση μεταξύ της ΧΒΠ και της σεξουαλικής επαφής, οι μικροοργανισμοί που προκαλούν σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις δεν αναγνωρίζονταν

ως παθογόνοι [4]. Τέλος, αν και η ικανότητα ορισμένων βακτηριών να σχηματίζουν βιοφίλμ είναι μια σημαντική παράμετρος για την ανάπτυξη ΧΒΠ, είχε δοθεί σχετικά μικρή προσοχή στον ρόλο τέτοιων βακτηρίων στην εμφάνιση της [5-7].

Την δεκαετία του 20, εμφανίστηκαν μελέτες που υποδηλώνουν ότι οργανισμοί που δεν μπορούν να καλλιεργηθούν σε τυπικά μέσα αλλά είναι ανιχνεύσιμοι με μοριακές τεχνικές μπορεί να παίζουν ρόλο στα σύνδρομα χρόνιας προστατίτιδας [4,8-11]. Την ίδια εποχή μεγάλες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρείχαν ισχυρές ενδείξεις για έναν πιθανό παθογενετικό ρόλο των Gram-θετικών, βακτηρίων στην ανάπτυξη της ΧΒΠ [12-15]. Σήμερα, βακτήρια που προηγουμένως είχαν αναγνωρισθεί ως μη παθογόνα (Gram-θετικά βακτήρια και άτυπα βακτήρια) αναγνωρίζονται ως αιτιολογικοί παράγοντες. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με συμπτώματα χρόνιας προστατίτιδας στους οποίους ανιχνεύονται τα «τυπικά» ουροπαθογόνα αντιπροσωπεύουν πλέον μόνο ένα μικρό υποσύνολο της χρόνιας προστατίτιδας [2,16].

Η παρούσα εργασία διερευνά τη συχνότητα εμφάνισης και τη φύση σπάνιων, ασυνήθιστων παθογόνων που βρίσκονται στα ούρα ή/και στις προστατικές εκκρίσεις ή στις καλλιέργειες σπέρματος ασθενών που είναι ύποπτοι για χρόνια προστατίτιδα [12-15].

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό για αυτήν την αναδρομική μελέτη περιελάμβανε απομονωμένα βακτηριακά στελέχη από ούρα ή/και προστατικές εκκρίσεις ή καλλιέργειες σπέρματος (καλλιέργειες ολικής

εκοπερμάτισης) που ελήφθησαν από άτομα που ανέφεραν πυελική δυσφορία και πόνο στα γεννητικά όργανα, με ή χωρίς συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και σεξουαλική δυσλειτουργία, καθώς και από ασθενείς με εμπύρετες υποτροπές ΧΒΠ που επισκέφθηκαν το τμήμα μας από τον Μάρτιο του 2008 έως τον Δεκέμβριο του 2025.

Το κύριο κριτήριο ένταξης ήταν η εμφάνιση συμπτωμάτων χρόνιας προστατίτιδας εντός τριών μηνών από την έναρξη της μελέτης.

Ασθενείς με παθήσεις που επηρεάζουν την βακτηριακή λοίμωξη δράση & την απόκριση του ξενιστή (π.χ. ανοσοανεπάρκειες, ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος) και άτομα που έλαβαν αντιβιοτικά ή ανοσοκατασταλτική αγωγή εντός τεσσάρων εβδομάδων πριν από την επίσκεψη αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι άνδρες με πρόσφατη εκοπερμάτιση (λιγότερο από τέσσερις ημέρες πριν από την επίσκεψη) επαναπρογραμματίστηκαν για νέο ραντεβού λόγω ανεπαρκούς προετοιμασίας.

Αξιολόγηση ασθενούς

Οι επιλέξιμοι ασθενείς αξιολογήθηκαν κλινικά και υποβλήθηκαν στη δοκιμασία «τεσσάρων ποτηριών» Meares-Stamey (MS). Οι ασθενείς που δεν μπορούσαν να παράσχουν προστατική έκκριση (ασθενείς με ιστορικό προστατεκτομής) υποβλήθηκαν στη δοκιμασία «δύο ποτηριών», (2GT) αξιολογώντας μόνο τα δείγματα VB2 και VB3. Ανάλογα με το ιατρικό ιστορικό και τα συμπτώματα, ελήφθησαν επιπλέον καλλιέργειες ουρηθρικού επιχρίσματος (ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν ουρηθρικό έκκριμα ή πόνο) και ολικό εκοπερμάτισμα (ασθενείς με υποτροπιάζουσα

επιδιδυμίτιδα). Οι ασθενείς που παρουσίαζαν εμπύρετη ΧΒΠ αξιολογήθηκαν με καλλιέργεια μέσης ούρησης.

Στις επιβεβαιωμένες περιπτώσεις ΧΒΠ δόθηκαν τα κατάλληλα αντιμικροβιακά με βάση το αντιβιογράμμα για 4 εβδομάδες. Περισσότερα με πιθανότητα ψευδώς αρνητικές καλλιέργειες υποβλήθηκαν σε δεύτερο χρόνο σε ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (RT-PCR). Οι ασθενείς που εμφάνισαν βακτηριακή ή/και κλινική υποτροπή επανααξιολογήθηκαν.

Μικροβιολογική αξιολόγηση

Οι καλλιέργειες MS και 2GT θεωρήθηκαν θετικές όταν: 1) αναπτύχθηκαν βακτήρια στην καλλιέργεια της προστατικής έκκρισης (EPS) ή της ολικής εκοπερμάτισης (TE) και στο δείγμα ούρων VB3 (μετά μασάζ του προστάτη), αλλά όχι στα δείγματα VB1 και VB2 (πριν το μασάζ του προστάτη). 2) οι βακτηριακές αποικίες στο VB3 ήταν υψηλότερες από εκείνες στα δείγματα ούρων VB1 και VB2.

Τα δείγματα καλλιεργήθηκαν αδιάλυτα σε αιματούχο άγαρ και MacConkey άγαρ (Kallestad Lab., TX, ΗΠΑ) και υποβλήθηκαν σε φυγοκέντρηση για μικροσκοπική εξέταση ιζημάτων. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας πραγματοποιήθηκε από δύο εξειδικευμένους μικροβιολόγους που δεν γνώριζαν το ιατρικό ιστορικό των ασθενών. Η ταυτοποίηση πραγματοποιήθηκε με συμβατικές μεθόδους και το σύστημα Vitek 2 Compact (bioMérieux, Γαλλία). Η δοκιμή ευαισθησίας πραγματοποιήθηκε μέσω διάχυσης σε δίσκο ή/και του συστήματος Vitek 2. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων ήταν σύμφωνη με τις οδηγίες του CLSI Ινστιτούτο Κλινικών Εργαστηριακών Προτύπων.

Οι καλλιέργειες, η ταυτοποίηση καθώς και οι ημιποσοτικές δοκιμασίες για τα ενδοκυτταρια *Mycoplasma hominis* και το *Ureaplasma urealyticum* πραγματοποιήθηκαν με το kit Mycoplasma IST 2 (bioMerieux). Το *Chlamydia trachomatis* ανιχνεύθηκε με ανοσοφθορισμό με μονοκλωνικά αντισώματα κατά της μεμβράνης λιποπολυσακχαρίτη (Kallestad). Οι αναλύσεις ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδραση πολυμεράσης έγιναν σε εξωτερικό εργαστήριο

Η πρόληψη της μόλυνσης των δειγμάτων βασίστηκε στη βέλτιστη προετοιμασία των ίδιων των ασθενών (καθαρισμός της γεννητικής περιοχής) και στην άμεση μικροβιολογική επεξεργασία των δειγμάτων. Επιπλέον, για την αποφυγή παρερμηνείας λόγω επιμόλυνσης διαφόρων βιολογικών υλικών, καθορίστηκε ένα κατώτατο όριο συναίνεσης για τη διάγνωση της ΧΒΠ στις καλλιέργειες προστατικών εκκρίσεων.

Κλινική αξιολόγηση

Οι καλλιέργειες EPS/VB3/ΡοPM που θεωρήθηκαν «αρνητικές» (βακτήρια που δεν μπορούν να αναπτυχθούν) παρά την παρουσία βακτηρίων στα σχετικά δείγματα υποδείχθηκαν ως περιπτώσεις που δείχνουν «πιθανή χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα» και πιθανώς ήταν ψευδώς αρνητικές περιπτώσεις.

Ένας παρόμοιος ή μεγαλύτερος αριθμός βακτηριακών αποικιών στα δείγματα VB1, VB2, σε σύγκριση με αυτόν του δειγμάτος VB3, θεωρήθηκε προστατοκυστίτιδα μετά από προσεκτική αξιολόγηση των συμπτωμάτων, του κλινικού ιστορικού και των διαγνωστικών εξετάσεων

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πεντακόσιες τρεις βακτηριακές μόνο ή πολυμικροβιακές απομονώσεις από προστατικό έκκριμα, ούρα μετά μάλαξη του προστάτη και ολικό εκοπερμάτισμα θεωρήθηκαν αιτιολογικοί παράγοντες ΧΒΠ. Σε ένα σημαντικό ποσοστό (12.52% ή 63/503), βρέθηκαν ασυνήθιστα παθογόνα. Στις περισσότερες από αυτές τις 63 περιπτώσεις, τα παθογόνα βρέθηκαν σε πολυμικροβιακές καλλιέργειες (συνήθως με *Enterococcus faecalis* ή/και αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκους).

Τα ασυνήθιστα παθογόνα ήταν:

Acinetobacter baumannii, *Brevundimonas diminuta*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Gemella morbillorum*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Oligella urethralis*, *Pseudomonas oryzae*, *Raoultella planticola*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus species*

Δεν παρατηρήθηκε σαφής υπεροχή στην εμφάνιση κανενός από τα παραπάνω σε σχέση με τα υπόλοιπα.

Μόνο ένα από τα απομονωμένα στελέχη ήταν πολυανθεκτικό (*Morganella Morganii*), ενώ τα υπόλοιπα βακτηριακά στελέχη καθώς και τα υπόλοιπα τρία *Morganella Morganii* ήταν είτε πλήρως ευαίσθητα είτε πολυευαίσθητα.

Αξιοσημείωτα σε τρεις από τις ψευδώς αρνητικές περιπτώσεις βρέθηκαν *C. Trachomatis* και σε μία *Mycoplasma hominis* στην ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

Μια μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων και συνδυασμών συμπτωμάτων συσχετίστηκε με τη λοίμωξη από τα προαναφερθέντα βακτήρια. Δεν βρέθηκαν διαφορές από τα συμπτώματα των ασθενών που βρέθηκαν με τυπικούς μικροοργανισμούς στις καλλιέργειες. Τα κύρια

συμπτώματα αναφέρθηκαν ότι ξεκινούσαν αργά και σε ήπια μορφή, εναλλασσόμενες περιόδους απουσίας με στιγμές επιδείνωσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα διήρκεσαν περισσότερο από 3 μήνες πριν από τη διάγνωση. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) των δειγμάτων VB3 και η δακτυλική εξέταση ήταν συχνά άσχετα με τα συμπτώματα, τον βαθμό της ενοχλησης και τον αριθμό των αποικιών των καλλιέργειών EPS/VB3.

Οι καλλιέργειες ουρηθρικού εκκρίματος και επιχρίσματος διέγνωσαν 99 περιπτώσεις συνυπάρχουσας ουρηθρικής λοίμωξης, που προκλήθηκε κυρίως από αρνητικούς στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκους CoNS και *C. trachomatis*. Τα σπάνια και ασυνήθιστα (για την συνυπάρχουσα ΧΒΠ) παθογόνα που βρέθηκαν ήταν *Haemoph. parainfluenzae* (4/99), *Mycoplasma* (3/99), *Gem. morbillorum*, *K. oxytoca* (2/99) και *Hafnia alvei* (1/99).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παραδοσιακά, μόνο τα Gram-αρνητικά και τα είδη *Enterococcus* αναγνωρίζονταν ως πραγματικά παθογόνα της ΧΒΠ. Επιπλέον, η ταξινόμηση της προστατίτιδας από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) αναφέρει το ποσοστό της ΧΒΠ μεταξύ των περιπτώσεων χρόνιας προστατίτιδας στο 3%-10%. Ωστόσο σε νεότερες και επαναλαμβανόμενες μελέτες είναι πολύ μεγαλύτερη και φτάνει το 74,2% [1,14]. Ο λόγος για το παραπάνω γεγονός είναι η καλύτερη κατανόηση του ρόλου των Gram-θετικών βακτηρίων στην αιτιολογία της νόσου και η επακόλουθη ευαισθητοποίηση των κλινικών και εργαστηριακών ιατρών.

Εναλλακτικά, η υψηλή συχνότητα εμφάνισης Gram-θετικών βακτηρίων σε απομονωμένα στελέχη στην ΧΒΠ μπορεί να αντιπροσωπεύει χρονικές τάσεις στον αποικισμό του προστάτη. Σε επιβεβαίωση των παραπάνω, τα βακτήρια αυτά εντοπίζονται συχνότερα στις τρέχουσες μελέτες από ό,τι στο παρελθόν [15]. Αυτή η επιδημιολογική μετατόπιση προς τα Gram-θετικά μπορεί επίσης να αποδοθεί στην εκτεταμένη χρήση πρώιμων φθοροκινολονών που δεν μπορούν να εξαλείψουν τις Gram-θετικές λοιμώξεις ή στην παγκοσμίως αυξανόμενη βακτηριακή αντοχή [17]. Ένας άλλος λόγος είναι η αναγνώριση των βιοφίλμ ως πηγής πολυμικροβιακών στελεχών: αφενός, η επαναλαμβανόμενη αντιβιοτική θεραπεία μπορεί να αποκαλύψει συμμετέχοντα μικροβιακά μέλη του βιοφίλμ του προστάτη και, αφετέρου, μπορεί να υποδηλώνει χρόνια έκπτωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος [18]. Επιπλέον, η διακύμανση στον αριθμό των αποικιών, η παρουσία πολλών διαφορετικών μικροοργανισμών στην ίδια καλλιέργεια αλλά και η παρουσία γνωστών μικροβίων που παράγουν βιοφίλμ σε πολυμικροβιακές απομονώσεις ενισχύουν τη νεότερη εκτίμηση της ΧΒΠ ως ασθένειας επαγόμενης από τα βιοφίλμ [19].

Υπάρχουν στοιχεία που συνδέουν αρκετούς ασυνήθεις οργανισμούς και σπάνια βακτήρια με τα σύνδρομα προστατίτιδας. Γενικά, ορίζουμε ως «ασυνήθεις» μικροοργανισμούς αυτούς που δεν απομονώνονται σε τυπικά μέσα για την καλλιέργεια των ούρων. Χρησιμοποιώντας την ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και άλλες εξετάσεις, οι ερευνητές διαπίστωσαν συχνότητα εμφάνισης προστατίτιδας από *Trichomonas vaginalis* 16%-18% [4,20] και υψηλότερη εμφάνιση *Ureaplasma*

urealyticum, *Mycoplasma hominis* και *Mycoplasma genitalium* στο σπέρμα ασθενών με προστατίτιδα από ό,τι σε υγιείς μάρτυρες [21]. Παρόμοιες έρευνες κατέδειξαν 39% συχνότητα εμφάνισης προστατίτιδας από *C. trachomatis* και απέδειξαν ότι οι πάσχοντες έχουν μεγαλύτερο αριθμό συμπτωματικών υποτροπών με πιο σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής [22]. Άλλοι οργανισμοί όπως η *Neisseria gonorrhoeae*, οι ιοί του γεννητικού συστήματος (ιδιαίτερα ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 και 2, καθώς και ο κυτταρομεγαλοϊός), μύκητες και αναερόβια βακτήρια μπορεί να είναι επίσης αιτιολογικοί παράγοντες της ΧΒΠ [23].

Σήμερα, ο ρόλος των Gram θετικών βακτηρίων στην ανάπτυξη ΧΒΠ θεωρείται δεδομένος και μάλιστα αποδείχθηκε ότι τα *Enterococcus spp.* και CoNS είναι τα πιο συνηθισμένα παθογόνα [24,25]. Πολλά από τα σπάνια παθογόνα και τους ασυνήθιστους οργανισμούς έχουν ομοιότητες με τους κοινούς οργανισμούς που προκαλούν ουρολοιμώξεις. Αυτές οι ομοιότητες περιλαμβάνουν την ανιούσα οδό αποικισμού, το γεγονός ότι συμμετέχουν σε πολυκαλλιέργειες και την παρατήρηση ότι οι ασθενείς έχουν φλεγμονή. Σε επιβεβαίωση των παραπάνω, αυτή η μελέτη συνέδεσε μια τεράστια ποικιλία «σπάνιων» βακτηρίων (τόσο Gram-θετικών όσο και Gram-αρνητικών) που προηγουμένως δεν αναγνωρίζονταν ως παθογόνα. Για παράδειγμα η *G. morbillorum* πιστευόταν ότι έχει ασθενή τοξικότητα ωστόσο, υπάρχουν αναφορές για απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις που προκαλούνται από αυτό το αναερόβιο Gram-θετικό βακτήριο. Ο *Streptococcus agalactiae* -το πιο συνηθισμένο ανθρώπινο παθογόνο που ανήκει στην ομάδα B- στο σπέρμα ασθενών με χρόνια προστατίτιδα σε αναπαραγωγική ηλικία

μπορεί να επηρεάσει τα περιγεννητικά αποτελέσματα. Από τους στρεπτόκοκκους, το πιο σημαντικό παθογόνο είναι ο *Streptococcus pyogenes*. Ωστόσο, άλλα είδη όπως *mitis oralis*, *milleri*, *parasanguinis*, *salivarius* και *anginosus* αποτελούν σταθερά ευρήματα σε προηγούμενες μελέτες [13-15,26-28]. Η συχνότητά τους μάλιστα μπορεί να είναι υψηλότερη, δεδομένου ότι οι ουρολογικές λοιμώξεις που αφορούν Gram-θετικά βακτήρια συχνά παραβλέπονται λόγω του περιορισμένου εύρους των υλικών καλλιέργειας που χρησιμοποιούνται συνήθως για τα ούρα στα μικροβιολογικά εργαστήρια [25].

Σχετικά πρόσφατα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ουρολοιμώξεων που προκαλούνται από *O. urethralis* [29,30]. Όσον αφορά τα *R. planticola*, *C. koseri*, *C. freundii*, *Flavimonas oryzihabitans* και *B. diminuta*, υπάρχουν στη βιβλιογραφία αναφορές που συνδέουν καθένα από τα παραπάνω με την ΧΒΠ [31-35]. Το *S. marcescens* είναι γνωστό παθογόνο από τις αρχές της δεκαετίας του '70. Για άγνωστους λόγους, η συχνότητά του είναι χαμηλότερη από ό,τι πριν από 20 χρόνια [36,37]. Βιβλιογραφικές αναφορές συνδέουν ορισμένα από αυτά τα βακτήρια με ΧΒΠ ασθενών με κάποια υποκείμενη νόσο, ηλικιωμένων ασθενών, μετεγχειρητικών ασθενών και ασθενών με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα [38,39]. Δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτής της μελέτης ήταν κατά τα άλλα υγιείς και οι περισσότερες από τις λοιμώξεις που προκλήθηκαν από τα προαναφερθέντα παθογόνα ήταν κλινικές υποτροπές προηγούμενων ειδών (*E. coli*, CoNS και *Enterococcus*), αυτά τα «σπάνια» παθογόνα μπορεί να αντιπροσωπεύουν χρονικές τάσεις στον αποικισμό από βακτήρια του προστάτη.

Η παρουσία αρκετών παθογόνων μπορεί να αποκαλύψει τον μηχανισμό μόλυνσης του προστάτη: Το *H. parainfluenzae* μπορεί να βρεθεί ως μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος και του φάρυγγα. Στη μελέτη μας, παρόμοια με τον *Streptococcus mitis oralis*, στις περισσότερες περιπτώσεις με *Haemophilus*, το στοματικό σεξ αναφέρθηκε ως η πιο κοινή σεξουαλική συμπεριφορά μεταξύ συντρόφων.

Είναι σημαντικό ότι δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον μέσο αριθμό βακτηριακών αποικιών (cfu/ml) και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο VB3 μεταξύ συνηθισμένων και σπάνιων παθογόνων. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο αριθμός των λευκοκυττάρων στο VB3/EPS δεν έχει αποδειχθεί ότι παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη χρόνια φλεγμονή του προστάτη και, όπως φαίνεται σε αυτή τη μελέτη, η χαμηλή βακτηριακή λοίμωξη είναι πιθανή, δεδομένης της φύσης της ΧΒΠ, των τοπικών συνθηκών του προστάτη αδένος και των ιδιαιτεροτήτων του EPS και των δειγμάτων ούρων μετά από μασάζ προστάτη [40].

Παρά τη σχετικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης παθογόνων που δεν μπορούν να καλλιεργηθούν σε τοπικά μέσα καλλιέργειας για τη διάγνωση της ΧΒΠ, παραμένει ασαφές εάν είναι καιρός να αντικατασταθεί η καλλιέργεια MS με μοριακή διαγνωστική. Οι μοριακές διαγνωστικές τεχνολογίες είναι ταχύτερες, πιο ευαίσθητες, πιο εξειδικευμένες και μπορούν να ανιχνεύσουν οργανισμούς που δεν εντοπίζονται στις τυπικές καλλιέργειες [41]. Σε μια τέτοια περίπτωση, το πιο σημαντικό ζήτημα είναι η επίδραση του κόστους. Σύμφωνα με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, το κόστος ενσωμάτωσης μοριακών τεχνικών στην

διαδικασία διάγνωσης της ΧΒΠ ποικίλλει ανάλογα με τις συγκεκριμένες μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν. Η μοριακή διαγνωστική, όπως οι δοκιμασίες που βασίζονται στην PCR, η ψηφιακή PCR τείνουν να είναι πιο ευαίσθητες και ειδικές, αλλά συνοδεύονται από υψηλότερο κόστος λόγω της πολυπλοκότητας των οργάνων και της ανάγκης για εκπαιδευμένο προσωπικό. Για το λόγο αυτό, η συμπληρωματική χρήση τεχνολογιών μοριακής διαγνωστικής μπορεί να γίνει όταν είναι σκόπιμο και σε σχέση με το ιστορικό του ασθενούς, π.χ. ασθενείς που παρουσιάζονται με ταυτόχρονη ουρηθρίτιδα ή ασθενείς που παραπονιούνται για ουρηθρικό πόνο/δυσφορία, ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας επιδιδουμίτιδας. Αυτή η στρατηγική είναι οικονομικά αποδοτική και παρέχει πιο ακριβή μικροβιολογικά αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ασυνήθιστοι οργανισμοί και σπάνια βακτήρια εντοπίζονται συχνότερα στις τρέχουσες μελέτες από ό,τι στο παρελθόν. Ο λόγος για αυτή την επιδημιολογική μεταβολή είναι προς το παρόν άγνωστος. Ωστόσο, είναι πιθανό αυτά τα «σπάνια» παθογόνα να αντιπροσωπεύουν χρονικές τάσεις στον αποικισμό του προστάτη, που αποδίδονται στην παγκοσμίως αυξανόμενη βακτηριακή αντοχή. Παρόλο που η βακτηριολογικά αποδεδειγμένη συχνότητα εμφάνισης ΧΒΠ σε συμπτωματικούς άνδρες αυξάνεται σταθερά, ο αιτιολογικός παράγοντας εξακολουθεί να μην αναγνωρίζεται πάντα με βακτηριολογικές εξετάσεις ρουτίνας. Οι μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες στη χρόνια προστατίτιδα πρέπει να αφορούν όχι μόνο τα θεραπευτικά σχήματα,

αλλά και την βελτίωση των διαγνωστικών εξετάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stamatiou K, Avakian R, Zioutos K, Fokas K, Kefalas K, Zavradinis D, et al. Chronic prostatic infection: Epidemiology and clinical characteristics. *Hell Urol* 2019;31:21-7.
2. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: A gold standard? *Andrologia* 2003;35:160-7.
3. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome-an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia*. 2003;35(5): 58-62.
4. Skerk V, Schönwald S, Krhen I, Markovinović L, Beus A, Kuzmanović NS, et al. Aetiology of chronic prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:471-4.
5. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2010;59(3):337-344.
6. Soto SM, Smithson A, Martinez JA, Horcajada JP, Mensa J, Vila J. Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli* strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance. *J Urol*. 2007 Jan;177(1):365-8.
7. Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Albanese S, Meacci F, Mazzoli S, Naber K. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J Urol*. 2014;32(3):737-42.
8. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int*. 2013;91(4):410-6.
9. Choi JY, Cho IC, Lee GI, Min SK. Prevalence and associated factors for four sexually transmissible microorganisms in middle-aged men receiving general prostate health checkups: a polymerase chain reaction-based study in Korea. *Korean J Urol*. 2013;54(1):53-8.
10. Wang SX, Zhang JM, Wu K, Chen J, Shi JF. [Pathogens in expressed prostatic secretion and their correlation with serum prostate specific antigen: analysis of 320 cases]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014 Aug;20(8):715-8.
11. Kim TH, Kim HR, Myung SC. Detection of nanobacteria in patients with chronic prostatitis and vaginitis by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Korean J Urol*. 2011;52(3):194-9.

12. Neïmark AI, Iurova VA, Neïmark BA, Aliev RT. Characteristic of gram-positive microorganisms isolated during chronic bacterial prostatitis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2010;(5):73-7.
13. Stamatiou K, Magri V, Perletti G, Rekleiti N, Lacroix R, Moschouris H. Gram positive microorganisms isolated during Chronic Bacterial Prostatitis investigation. A retrospective study. *Hell Urol* 2019;30:35-49.
14. Choi YS, Kim KS, Choi SW, Kim S, Bae WJ, Cho HJ, et al. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int* 2013;1:133-8.
15. Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates. *Arch Ital UrolAndrol.* 2007;79(2):71-5.
16. Mendoza-Rodríguez R, Hernández-Chico I, Gutiérrez-Soto B, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiología microbiana de la prostatitis crónica bacteriana: revisión sistemática [Microbial etiology of bacterial chronic prostatitis: systematic review]. *Rev Esp Quimioter.* 2023;36(2):144-151
17. Wagenlehner FM, Weidner W, Pilatz A, Naber KG. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(1):97-101.
18. Spînu D, Mischianu D, Surcel M, Huică R, Munteanu A, Pîrvu I, et al. Immunological investigations in prostatic pathology--a prospective study *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2014 Jan-Jun;73(1-2):51-5.
19. Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Albanese S, Meacci F, Mazzoli S, Naber K. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J Urol.* 2014;32(3):737-42.
20. Skuhala T, Desnica B, Jurina K. *Trichomonas vaginalis* Major pathogen of chronic prostatitis in elderly men. *Int J Infect Dis* 2012;16S:e317-473.
21. Mändar R, Raukas E, Türk S, Korrovits P, Punab M. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:479-82.
22. Cai T, Pisano F, Nesi G, Magri V, Verze P, Perletti G, et al. Chlamydia trachomatis versus common uropathogens as a cause of chronic bacterial prostatitis: Is there any difference? Results of a prospective parallel cohort study. *Investig Clin Urol* 2017;58:460-7.
23. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2019;90:227-48.
24. Stamatiou K. The undefined role of Gram positive bacteria in chronic prostatitis development. *Infez Med* 2013;21:85-7.

25. Kline KA, Lewis AL. Gram positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract. *Microbiol Spectr* 2016;4:11.
26. Yang LD, Bian WW, Sun LZ. Colonization of group B streptococcus in the semen of chronic prostatitis patients of childbearing age and its influence on perinatal outcomes. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2019;25:1102 5.
27. Li RH, Li Q, Shang XH, Wang QY. Prostatitis caused by *Streptococcus mitis* infection: An elusive pathogen. *Clin Lab* 2018;64:10.7754.
28. Ivanov IB, Kuzmin MD, Gritsenko VA. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. *Int J Androl.* 2009 Oct;32(5):462-7
29. Yamaguchi H, Yamaguchi Y, Hadano Y, Hayashi K, Nagahara C, Muratani T, et al. The first case report of emphysematous pyelonephritis and bacteremia due to *Oligella urethralis*. *Int J Med Microbiol* 2017;307:151 3.
30. Murase K, Noda K, Otaki Y, Yasuda J, Oda T, Yokozawa T, et al. A case of bacteremia which followed a urinary tract infection by *Oligella urethralis*. *Kansenshogaku Zasshi* 2015;89:274 8.
31. Gian J, Cunha BA. *Raoultella planticola* chronic bacterial prostatitis with prostatic calcifications: Successful treatment with prolonged fosfomycin therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:414.
32. Okumura A, Morii A, Kitamura H. Four cases of the prostatic abscess in which drainage was effective. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2018;109:122 6.
33. Hoffelt SC, Wallner K, Merrick G. Epididymitis after prostate brachytherapy. *Urology* 2004;63:293 6.
34. Wu Y, Jiang H, Tan M, Lu X. Screening for chronic prostatitis pathogens using high-throughput next-generation sequencing. *Prostate* 2020;80:577 87.
35. Topkaya AE, Ozakkaş F, Aksungar FB, Tülbek Y. A case of urinary tract infection caused by *Flavimonas oryzihabitans*. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:133 7.
36. Kamiryo Y, Sakatoku J. Statistical observation of urinary tract infections by *Serratia marcescens*. *Hinyokika Kyo* 1983;29:401 10.
37. Delcaru C, Podgoreanu P, Alexandru I, Popescu N, Măruţescu L, Bleotu C, et al. Antibiotic resistance and virulence phenotypes of recent bacterial strains isolated from urinary tract infections in elderly patients with prostatic disease. *Pathogens* 2017;6:22.

38. Shigemura K, Tanaka K, Haraguchi T, Yamamichi F, Muramaki M, Miyake H, et al. Postoperative infectious complications in our early experience with holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2013;54:189-93.
39. Mohamed M, Clabots C, Porter SB, Thuras P, Johnson JR. Isolation and characterization of *Escherichia coli* sequence type 131 and other antimicrobial resistant Gram negative bacilli from clinical stool samples from veterans. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4638-45.
40. Seo Y, Lee G. New bacterial infection in the prostate after transrectal prostate biopsy. *J Korean Med Sci* 2018;33:e126.
41. Ombelet S, Ronat JB, Walsh T, Yansouni CP, Cox J, Vlieghe E, Martiny D, Semret M, Vandenberg O, Jacobs J. Clinical bacteriology in low-resource settings: today's solutions. *Lancet Infect. Dis.* 2018;18, e248–e258.

ORIGINAL ARTICLE

Unusual bacteria as causative agents of chronic bacterial prostatitis

K. Stamatiou¹, M. Ioannou¹, M. Karamanis¹, P. Siontis¹, G. Dospras¹, V. Papadouli², I. Daniil², G. Christopoulos³

¹ Department of Urology, ² Microbiology Laboratory, and ³ First Department of Internal Medicine, General Hospital “Tzaneio”, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Introduction/Aim: Recent studies suggest that organisms not culturable by standard methods but detectable by molecular techniques, as well as previously considered nonpathogenic bacteria, are involved in the development of chronic bacterial prostatitis (CBP). In this work, we investigate the frequency and nature of unusual organisms found in urine and/or prostatic secretions or semen cultures of patients with suspected CBP.

Materials and Methods: The material of this retrospective study consisted of bacterial isolates from urine and/or prostatic secretions or semen cultures (whole ejaculate cultures) obtained from subjects with symptoms of chronic prostatitis and from patients with febrile relapses of CBP who visited our department from March 2008 to December 2025. Eligible patients underwent the Meares-Stamey “four-glass” test or ejaculate culture, while cases with false-negative cultures underwent quantitative polymerase chain reaction. Patients who were unable to provide prostatic secretions underwent the “two-glass” test, evaluating only the VB2 and VB3 samples. Simple midstream culture was used to investigate patients presenting with febrile chronic prostatitis.

Results: Five hundred and three bacterial isolates were identified as causative agents of CBP. A significant proportion (12.52%, or 63/503) of unusual pathogens were found. In these, the pathogens were found in polymicrobial isolates (usually coagulase-negative staphylococci or *Enterococcus faecalis*).

Conclusions: Unusual organisms and rare bacteria are more frequently identified in current studies than in the past. The reason for this epidemiological shift is largely unknown. However, these “rare” pathogens may represent temporal trends in bacterial colonisation of the prostate due to increasing bacterial resistance worldwide.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, *Brevundimonas diminuta*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Gemella mor-billorum*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Oligella urethralis*, *Pseudomonas oryzihabitans*, *Raoultella planticola*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus* species

K. Stamatiou, M. Ioannou, M. Karamanis, P. Siontis, G. Dospras, V. Papadouli, I. Daniil, G. Christopoulos. Unusual bacteria as causative agents of chronic bacterial prostatitis. *Scientific Chronicles* 2025; 30(3): 467-478

Συγγραφέας αλληλογραφίας: K. Stamatiou, E-mail: stamatiouk@gmail.com