

## НЕСПЕЦИФИЧЕН ГРАНУЛОМАТОЗЕН ПРОСТАТИТ ПРИ ТРАНСРЕКТАЛНА ЕХОГРАФИЯ С БИОПСИЯ НА ПРОСТАТАТА

*Н. Смилев, Н. Колева и И. Лозев*

*МИ – МВР*

## DIAGNOSIS OF NONSPECIFIC GRANULOMATOUS PROSTATITIS IN PATIENTS UNDERGOING PROSTATE BIOPSY UNDER TRANSRECTAL ULTRASOUND GUIDANCE

*N. Smilov, N. Koleva and I. Lozev*

*Medical Institute – Ministry of Interior*

**Резюме:** Цел на настоящото проучване е да се направи ретроспективна оценка на данните от дигиталното ректално туширане (ДРТ), трансректалната ехография (ТРУС-трансректална ултрасонография) и простатно специфичния антиген (ПСА) при 12 пациенти с хистологично установен неспецифичен грануломатозен простатит (НСГП). Ретроспективно са проучени резултатите от ТРУС с биопсия на простатата при 486 пациенти. При всички пациенти са извършени ДРТ, трансректална пункционна биопсия на простатата под ултразвуков контрол и е изследван ПСА. Неспецифичен грануломатозен простатит се установи при 12 болни (2,5%). Нивото на серумния ПСА варира от 2,8 до 18,4 ng/ml. Ректалното туширане при 3-ма пациенти установи локална асиметрия и плътна простата, а при 9 пациенти наличие на възел/възли. При 3-ма болни данните от ТРУС са нормални и при 9 се установи единичен или множествени възли. Понастоящем няма клиничен, биохимичен или образен метод, който да може с висока степен на вероятност да постави диагнозата НСГП. Диагнозата се поставя със сигурност след трансректална пункционна биопсия на простатата с хистологично изследване, като е необходимо тези пациенти да се проследяват с оглед да не се пропусне наличието или впоследствие развитието на карцином на простатата.

**Ключови думи:** неспецифичен грануломатозен простатит, простатна биопсия, трансректална ехография, карцином на простатата

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Н. Смилев, Медицински институт на МВР, бул. «Скобелев» 79, 1606 София, тел.: 0888 763 674, e-mail: smilov\_nencho@yahoo.com

*Summary:* The aim of the current study is to evaluate retrospectively the data from digital rectal examination (DRE) and transrectal ultrasound (TRUS) examination and the PSA levels in 12 patients with nonspecific granulomatous prostatitis (NSGP) diagnosed histologically. The results of 486 patients from prostate biopsy under TRUS guidance were studied. All patients underwent DRE, transrectal core biopsy of the prostate under TRUS guidance and PSA test. Nonspecific granulomatous prostatitis was found in 12 patients (2,5%). The level of the serum PSA varied from 2,8 to 18,4 ng/ml. The digital rectal examination found 3 patients with local asymmetrical and dense prostate and 9 patients with prostate nodule/s. In 3 patients, the TRUS findings were normal while single or multiple nodules were found in 9 patients. Currently, there is no clinical, biochemical or imaging method capable of diagnosing with sufficient probability the condition of NSGP. This diagnosis can be defined with certainty with histological test after transrectal core biopsy of the prostate. It is necessary these patients to be followed up in order not to omit the presence or the eventual development of prostate cancer.

*Key words:* nonspecific granulomatous prostatitis, prostate biopsy, transrectal ultrasound, prostate cancer

*Address for correspondence:* N. Smilov, MD, Medical Institute Ministry of Interior, 79 Skobelev Blvd., Bg-1606 Sofia, tel.: 0888 763 674, e-mail: smilov\_nencho@yahoo.com

### ВЪВЕДЕНИЕ

Грануломатозният простатит представлява група от хронични възпаления на простатата често с неустановена етиология и патогенеза. Рядко може да се изолира микробен причинител. Няма специфични симптоми, които да предполагадат наличието на такава простатна патология. Хистологично се констатира наличието на грануломи. Макар да се установява рядко, гра-

нуломатозният простатит има важна клинична стойност по отношение на диференцирането му от карцинома на простатата.

### ЦЕЛ

Целта на проучването е ретроспективно да се анализират данните от дигиталното ректално туширане (ДРТ), трансректалната ехография (ТРУС) и простатно специфичния антиген

(ПСА) при 12 пациенти с хистологично установен неспецифичен грануломатозен простатит (НСГП).

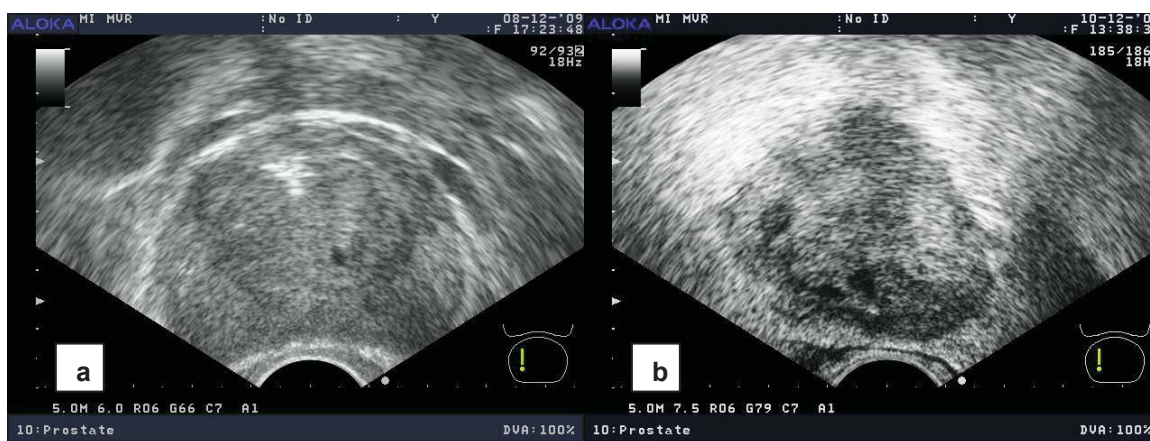
### МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Ретроспективно бяха проучени резултатите от ТРУС с биопсия на простатата при 486 пациенти. При всички пациенти са извършени ДРТ, трансректална пункционна биопсия на простатата под ултразвуков контрол и е изследван ПСА. Болните с установен НСГП са проследени с извършване на ДРТ, изследване на ПСА, про-

цент на свободния ПСА и извършване на повторна простатна биопсия.

### РЕЗУЛТАТИ

Неспецифичен грануломатозен простатит се установи при 12 пациенти (2,5%). Средната възраст на пациентите е 64,8 г. (53-75). Нивото на серумния ПСА варира от 2,8 до 18,4 ng/ml. При 3-ма болни данните от ТРУС са нормални (увеличена простата) и при 9 се установи единичен (4 пациенти) или множествени (5 пациенти) хипо- (7 пациенти) или хиперехогенни (2-ма пациенти) възел/възли (фиг. 1 и табл. 1).



Фиг. 1. Ехографски неспецифичен образ на НСГП. а. Хипоехогенен възел вдясно долу. б. Хипоехогенна област вдясно и дорзално

Таблица 1. Ехографски и серологични данни при пациентите с неспецифичен грануломатозен простатит

Показател	Брой пациенти/результат
Единичен хипоехогенен възел/област	4 пациенти
Множество хипоехогенни възли	5 пациенти
Хиперехогенен възел	2 пациенти
Нормална простата (увеличена)	3 пациенти
Обем на простатата (средно)	48 cc (31-67 cc)
ПСА преди извършване на биопсия	2,8 до 18,4 ng/ml
ПСА плътност < 0,15 ng/ml/cc	4 пациенти
ПСА плътност > 0,15 ng/ml/cc	8 пациенти
ПСА след 18 месеца	2,6-13,2 ng/ml
% свободен ПСА преди повторна биопсия	11-24%

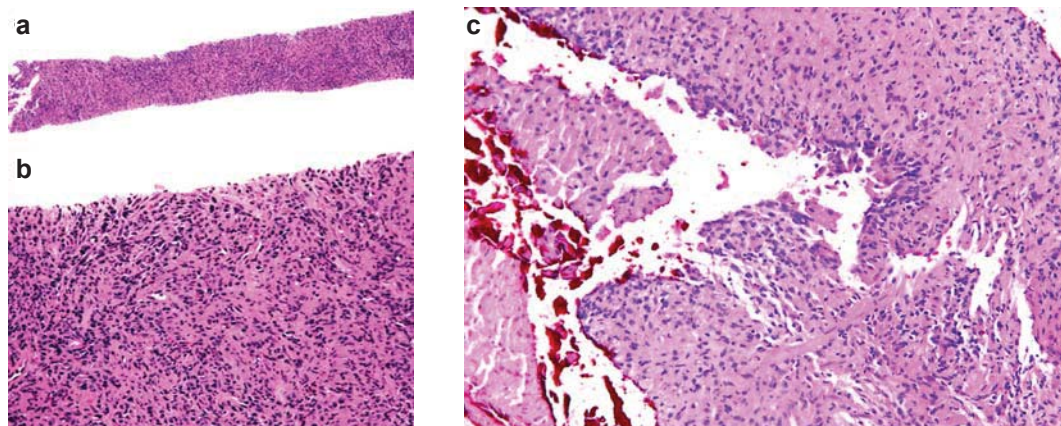
Ректалното туширане при 3-ма пациенти установи локална асиметрия и плътна простата, а при 9 пациенти наличие на възел/възли. Основното показание за биопсия са данните от физикалния преглед, като ПСА варира в широки граници.

Хистологично са установени възпалителни инфилтрати от хистиоцити, неутрофили, еозинофили, лимфоцити, плазмоцити и гигантски клетки (фиг. 2).

Клетките на възпалението обикновено образват дилатирани дуктуси, съдържащи секрет с наличието на неутрофили и десквамирани епителни клетки. Често струпвания от епителоидни хистиоцити и гигантски клетки нарушават нормалната жлезна архитектура. Периферно на грануломатозното възпаление се установява фиброза. При нито един от пациентите не се установи карцином при повторно извършената простат-

на биопсия след 3 до 6 месеца и няма данни за развитие на такъв при проследяване до 2 години, извършено с ДРТ и изследване на ПСА. При проследяването се установи намаляване на стойността на ПСА при 8 болни. Нивото на про-

цент на свободния ПСА преди повторна биопсия варира от 11 до 24%. При 6 пациенти ехографски видимите лезии намаляват по размер и при 3-ма пациенти не се установи динамика в размера и ехоструктурата на лезиите при ТРУС.



Фиг. 2. Неспецифичен грануломатозен простатит. а. При ниско увеличение на пункционната биопсия се вижда солиден модел. б. При голямо увеличение се вижда мозайка от хистиоцити и лимфоцити. с. Епителът е заменен от епителоидни хистиоцити и полиморфонуклеари. В жлезния лумен се виждат агрегати от хистиоцити (ляво)

## ОБСЪЖДАНЕ

За първи път грануломатозният простатит е описан от Tanner и Mc Donald през 1943 г. [22]. Предоперативно при 30% от случаите по клинични данни се поставя диагнозата простатен карцином. През последните 10 години с рязкото увеличение на броя на простатните биопсии и извършваните трансуретрални резекции на простатата диагностиката на грануломатозния простатит зачестява. Грануломатозният простатит се подразделя на неспецифичен грануломатозен простатит (НСГП), специфичен грануломатозен простатит, ятрогенен грануломатозен простатит и грануломатозен простатит при системни грануломатозни заболявания [8, 21] (табл. 2).

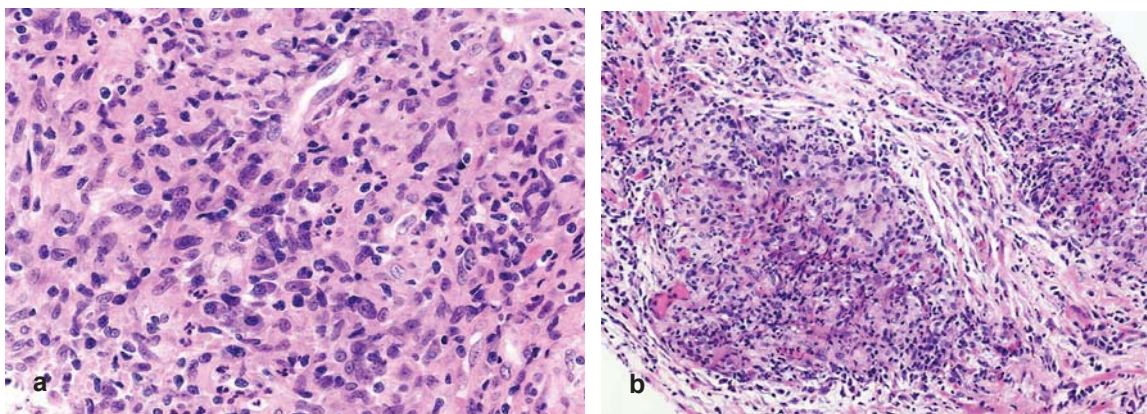
Таблица 2. Класификация на грануломатозния простатит и неговата честота [19]

Простатит	Честота
<b>Неспецифичен грануломатозен простатит</b>	<b>60-70%</b>
<b>Специфичен грануломатозен простатит</b>	<b>3-5%</b>
Туберкулоза	
Mycobacterium avium	
BCG терапия	
Бруцелоза	
Сифилис	
Гъби	
Вируси	
Паразити	
Малакоплакия	
<b>Ятрогенен грануломатозен простатит след:</b>	<b>20-25%</b>
Простатна биопсия	
Трансуретрална резекция на простатата	
<b>Грануломатозен простатит при системни грануломатозни заболявания</b>	<b>1-3%</b>

Етиологията на грануломатозния простатит е неясна. В повечето случаи той се определя като идиопатичен, като много рядко може да е причинен от някои специфични (туберкулоза, сифилис, бруцелоза, гъби, вируси) и неспецифични инфекциозни причинители или да е следствие на манипулация или операция на простатата, като трансуретрална резекция, или да е локална проява на неинфекциозно системно грануломатозно заболяване [18, 23]. Най-често се среща НСГП. Предполага се, че роля в развитието на НСГП играе обструкцията на дуктусите с навлизане на съдържанието им в простатната строма с последващо развитие на реакция тип чуждо тяло и свързаните с нея възпалителни промени и фиброза [14]. Обсъжда се и възможна автоимунна етиология на НСГП [3], както и реакция на клетъчната некроза и бактериалните токсини [14]. Неспецифичният грануломатозен простатит се установява при 60-70% от случаите с грануломатозен простатит [21]. Той се открива в 0,44% от извършените хистологични изследвания след радикална простатектомия и в 0,77% след рутинна аденомектомия, трансуретрална резекция на простатата и простатна биопсия [23]. Мбакот и сътр. установяват, че НСГП се констатира при наличие на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) при 71,5%, при наличие на карцином при 2% и самостоятелно при 26,5% от случаите [13]. Osca Garcia и сътр. при проследяване средно 5,5 години на 21 пациенти с НСГП диагностицират

карцином на простатата при 4 болни (19%) [9, 23]. В нашето проучване НСГП се установи при 2,5% от случаите след ТРУС с пункционна биопсия на простатата. Най-често НСГП се установява при пациенти с ДПХ [19, 20]. В нашите случаи също най-често се установи НСГП в случаите с ДПХ. В повечето докладвани в литературата случаи на грануломатозен простатит стойността на серумния ПСА варира в широки граници (0,5-144 ng/ml) и обикновено е над нормално приетия праг [1, 17]. В нашите случаи нито общият ПСА, нито изследваният преди повторната простатна биопсия свободен ПСА се оказват от значение при диагностиката на НСГП, като и двата показателя варират в различна степен. Неспецифичният грануломатозен простатит практически не може да се разграни-

чи категорично от простатния карцином нито клинично (ректално туширане), нито чрез трансректална ехография. И в двата случая палпаторно се установяват промени в консистенцията и/или наличие на възли в простатата, като често се установяват ехографски лезии (най-често ограничени хипоехогенни лезии в периферната част на простатата) [2, 6, 7]. Тези лезии нямат специфичен ехографски образ, който да постави диагнозата НСГП, така че хистологичното изследване на биопсичния материал е необходимо за нейното поставяне [4, 16, 20]. В определени случаи обаче е трудно и хистологичното диференциране на грануломатозния простатит от карцинома на простатата (фиг. 3), което може да доведе до излишно оперативно лечение или провеждане на лъчетерапия [12, 13].

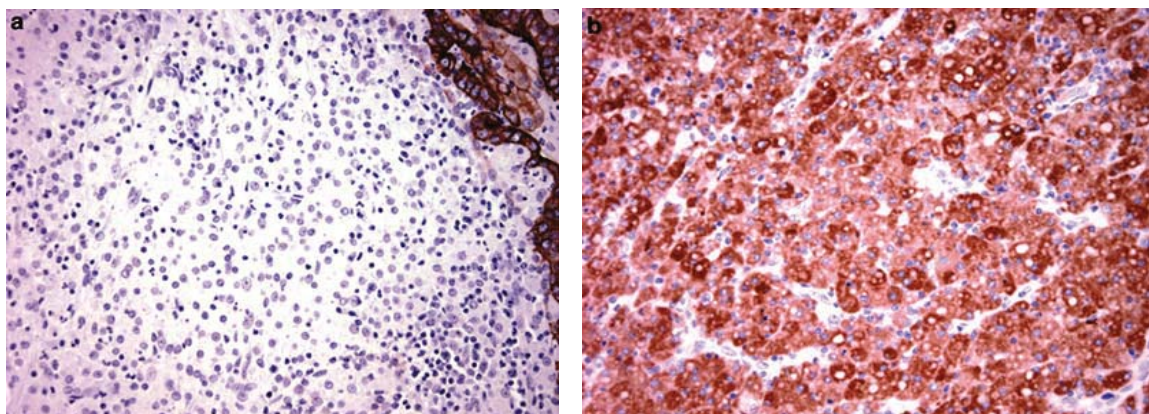


**Фиг. 3. а.** Жлезният епител е силно увреден и заместен от плътен възпалителен инфилтрат. Грануломатозният простатит в някои случаи може силно да наподобява високодиференциран карцином на простатата. **б.** Възпалителен инфилтрат, състоящ се предимно от плазматични клетки, лимфоцити и макрофаги. Рядко се наблюдават неутрофили

Макроскопски в повечето случаи простатата е увеличена с плътна до твърда консистенция с нарушена структура и образуване на жълти грануларни възли [18]. Микроскопски се установяват възловидни грануломатозни инфилтрати, ангажиращи простатните лобули. Клетъчните инфилтрати се състоят от епителоидни хистиоцити, лимфоцити и плазматични клетки. Мултинуклеарните хистиоцити (гигантски клетки) и неказецираните грануломи са чести. Често в центъра на възпалителния възел се установява дилатирано с частично нарушена структура каналче или жлеза [18, 23]. При използването на имунохистохимично изследване Т-лимфоцитите се установяват в близък контакт с увредения епител, докато В-лимфоцитите се констатират по-периферно или образуват фоликуларни структури. Обикновено неутрофилите и еозинофилите се установяват в по-малко количество във възпалителните ин-

филтрати. При липса на анамнеза за алергия или фибриноидна некроза или васкулит наличието на еозинофили е неспецифично или е причинено от локална свръхчувствителност [18]. Ксантогрануломатозният простатит или наличието на пенести макрофаги в някои случаи могат да имитират карцином [10, 11, 15]. В тези случаи за определяне на диагнозата може да се използва изследване на антитела към цитокератин, CD68 и ПСА (фиг. 4).

Клиничното протичане и развитието на НСГП не са добре изяснени. Докладвани са бавната регресия на клиничните оплаквания (когато ги има) и палпаторната находка при ДРТ [12]. Уплътнената област в простатата персистира с години. Понякога установените с ТРУС възли може да нараснат, което да наложи извършване на простатна биопсия за изключване на евентуалното наличие на простатен карцином [5].



Фиг. 4. Грануломатозен простатит. а. Имунохистохимично изследване за цитокератин – позитивират (установяват) се жлези (горе вдясно) и негативно оцветяване на инфилтратата. б. Инфилтратът се оцветява позитивно за макрофаги, CD68

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понастоящем няма клиничен, биохимичен или образен метод, който да може с висока степен на вероятност да постави диагнозата НСГП или да го диференцира от карцинома на простатата. Диагнозата се поставя със сигурност след трансректална пункционна биопсия на простатата с хистологично изследване, като е необходимо тези пациенти да се проследяват и при съмнение да се извърши поредна простатна биопсия, за да не се пропусне наличието или впоследствие развитието на карцином на простатата.

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Младенов, Д. ПСА – прогностичен и диагностичен критерий при заболявания на простатната жлеза. – Форум Мед., **47**, 2008, № 4.
2. Младенов, Д. Съвременни насоки в приложението на интервенционалния ултразвук при заболявания на простатната жлеза. – Андрология, **2**, 1994, № 4, 31-34.
3. Alexander, R. B. et al. Granulomatous prostatitis linked to HLA-DRB1. – J. Urol., **171**, 2004, 2326-2329.
4. Cariou, G. et al. Correlations between radiography, ultrasonography, computed tomography and pathologic findings in prostatic disease. – Urology, **26**, 1985, № 6, 599-602.
5. Clements, R. et al. Transrectal ultrasound appearance of granulomatous prostatitis. – Clin. Radiol., **47**, 1993, 174-176.
6. Dahami, Z. et al. Granulomatous prostatitis (report of 6 cases). – Ann. Urol. (Paris), **37**, 2003, № 5, 299-301.
7. DeSouza, N. M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. – Clin. Radiol., **63**, 2008, № 7, 774-782.
8. Epstein, J. I. et G. J. Netto, eds. Biopsy Interpretation of the Prostate. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
9. Henderson, C. G. et al. Rapidly progressing adenocarcinoma of the prostate presenting as prostatitis. – J. Urol., **168**, 2002, № 2, 638-639.

10. Korrovits, P. et al. Prevalence of asymptomatic inflammatory (National Institutes of Health Category IV) prostatitis in young men according to semen analysis. – Urology, **71**, 2008, № 6, 1010-1015.
11. LaFontaine, P. D. et al. Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intra vesical BCG therapy. – Urology, **49**, 1997, № 3, 363-366.
12. Matsumoto, T. et al. Nonspecific granulomatous prostatitis. – Urology, **39**, 1992, 420-423.
13. Mbakom, A., N. Reverdin et J. N. Cox. Prostatitis granulomatosa non specific. – Schweiz. Med. Wschr., **115**, 1985, 522-525.
14. Mohan, H. et al. Granulomatous prostatitis – an infrequent diagnosis. – Int. J. Urol., **12**, 2005, 474-478.
15. Namimoto, T. et al. The value of dynamic MR imaging for hypointensity lesions of the peripheral zone of the prostate. – Comput. Med. Imaging Graph., **22**, 1998, № 3, 239-245.
16. Ney, C., H. L. Miller et J. L. Levy. Granulomatous prostatitis. Special reference to radiologic findings. – Urology, **21**, 1983, № 3, 320-323.
17. Oppenheimer, J. R., H. Kahane et J. L. Epstein. Granulomatous prostatitis on needle biopsy. – Arch. Pathol. Lab. Med., **121**, 1997, 724-729.
18. Rosai, J. Ackerman's Surgical Pathology. 8 ed. St. Louis, Mosby, 1989.
19. Sohail, M. R., P. E. Andrews et J. E. Blair. Coccidioidomycosis of the male genital tract. – J. Urol., **173**, 2005, № 6, 1978-1982.
20. Sperandio, G. et al. Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: a new maneuver designed to improve the differentiation of malignant and benign lesions. – J. Urol., **169**, 2003, № 2, 607-610.
21. Stillwell, T. J., D. E. Engen et G. M. Farrow. The clinical spectrum of granulomatous prostatitis: a report of 200 cases. – J. Urol., **138**, 1987, 320-323.
22. Tanner, F. H. et J. R. McDonald. Granulomatous prostatitis. A histologic study of a group of granulomatous lesions collected from prostate glands. – Arch. Pathol., **36**, 1943, 358-360.
23. Val-Bernal, J. F. et al. Nonspecific (idiopathic) granulomatous prostatitis associated with low-grade prostatic adenocarcinoma. – Ann. Diagn. Pathol., **8**, 2004, № 4, 242-246.

Постъпила – 5 юли 2010 г.