

INFLAMAȚIA ȘI PROFILUL IMUNOHISTOCHEMIC AL POPULAȚIEI LIMFOCITARE ÎN ADENOMUL PROSTATIC ȘI LA LIMITA CAPSULEI CHIRURGICALE PROSTATICE REZUDUALE DUPĂ ADENOMECTOMIE

INFLAMMATION AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF THE LYMPHOCYTE POPULATION IN THE PROSTATE ADENOMA AND THE LIMIT OF RESIDUAL PROSTHETIC SURGICAL CAPSULE AFTER ADENOMECTOMY

Zota Ieremia¹, Bobu Victor^{1,3}, David¹, Pleșca Eduard¹, Ieșeanu Artur³, Bumbu A.²

Catedra de morfopatologie USMF "Nicolae Testemițanu"¹

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală USMF "Nicolae Testemițanu"¹

Catedra de histologie, citologie și embriologie; Universitatea din Oradea, România. Facultatea de Medicină²
IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sf.Treime”. Secția de urologie³

Rezumat

Studiul constă în: evaluarea inflamației în adenomul prostatic, rolului inflamației și profilului limfocitar ca factor predictiv în evoluția adenomului prostatic; evaluarea particularităților capsulei chirurgicale reziduale și a importanței acesteia în aplicarea hemostazei locale după adenomectomie. Studiul actual este de tip prospectiv și include un eșantion din 118 cazuri (98 cu adenom de prostată rezolvat chirurgical la vârsta medie de $68,6 \pm 1,05$ ani și 20 de prostate de la decedați incidental la vârsta cuprinsă între 21-67 de ani în lipsa intravitală a statutului morbid urogenital stabilit. S-a stabilit prezența corelațiilor prostatitei cronice și a adenomului prostatic, pe un fundal patologic preexistent la nivelul capsulei chirurgicale fiind o prostatită marginală pozitivă cronică activă reziduală după adenomectomie. Frecvența majoră a limfocitelor-T poate rezulta din răspunsul imunologic la diverse leziuni, fiind și un marker al rolului autoimun în evoluția adenomului. Prostatita marginală pozitivă este un impact semnificativ în hemostaza locală și în evoluția perioadei intra- și post-operatorii, servind ca factor predictiv pentru necesitatea monitorizării lojei adenomului și utilizarea unui tratament complementar adecvat.

Summary

The study consists of evaluation of inflammation in the prostatic adenoma, the role of inflammation and lymphocytic infiltrate as a predictive factor in the evolution of the prostatic adenoma, evaluation of the particularities of the residual surgical capsule and its importance in the application of local hemostasis after adenomectomy. The current study is a prospective study of a sample of 118 cases (98 with prostate adenoma resolved surgically at medium age of 68.6 ± 1.05 years and 20 prostates from incidental deaths at the age of 21-67 years in the absence intravital status of the established urogenital morbidity status. It has been established the presence of correlations of chronic prostatitis and prostate adenoma and the real pathological background preexisting in the surgical capsule, being a chronic active positive marginal prostatitis residual after adenomectomy. Major T-lymphocytes frequency can result from the response immunologically to various lesions as well as a marker of the autoimmune role in evolution of adenoma. Positive marginal prostatitis is a significant impact on local haemostasis and the evolution of the intra- and postoperative period, serving as a predictive factor for necessity of monitoring the adenoma lodge and using appropriate complementary therapy.

Introducere

Actualitatea problemei abordate o constituie asocierile dintre adenomul prostatic (AP) și procesul inflamator și/sau prostatita cronică, precum și rolul inflamației în special limfocitare în evoluția adenomului prostatic. Literatura de specialitate din ultimii ani relevă opinii contradictorii, afirmând că prostatita în AP este un proces inflamator atestat histologic fără semnificație clinică în evoluția adenomului și perioadei postoperatorii. Unele surse de literatură de specialitate sugerează ideea că AP este un proces autoimun. Explorările recente ale interrelațiilor dintre aceste condiții histologice și cele clinice prezentate prin LUTS legat de AP și prostatită au generat numeroase interese și entuziasm [5; 10]. O altă problemă constituie evoluția perioadei intra- și postoperatorii, frecvent determinată de

apariția diverselor complicații, indiferent de abordul chirurgical transuretral sau extrauretral transvezical [6].

Scopul studiului vizează frecvența procesului inflamator în adenomul prostatic și prostatic, caracterul lezional la limita suprafeței de clivaj a adenomului și a capsulei chirurgicale reziduale după adenomectomie.

Material și metode

Studiul nostru este bazat pe examinarea prospectivă a unui eșantion constituit din 118 cazuri, din care 98(83,1%) de pacienți cu vârsta medie de $68,6 \pm 1,05$ ani, cu AP rezolvat chirurgical în Secția de urologie a IMSP SCM nr. 3 „Sf.Treime” prin metoda extrauretrală, transvezicală și altele 20 (16,9%)

de prostate obținute la autopsiile medico-legale de la persoane cu decese incidentale la vârsta între 21-67 de ani, cu un statut non-morbid urogenital, cauzate de incidente: sociale, violență și patologice extra-urogenitale. În funcție de problema abordată materialul a fost divizat în 2 loturi:

► **Lotul I** – pacienți cu AP rezolvat chirurgical extrauretral, transvezical (n=98);

► **Lotul II** – decedați incidental cu un statut non-morbid urogenital (n=20).

Volumului nodulului hiperplazic prostatic a fost calculat după formula $V = \pi r^2 h$. Verificarea zonei de clivaj și a capsulei chirurgicale a prostatei reziduale s-a efectuat în baza examinării zonei de enucleere pe circumferința circumscrisă a nodulului și prin biopate mici prelevate în limite de 0,5x0,3cm de țesut din prostata reziduală în limitele capsulei chirurgicale restante cu enucleerea adenomului. Probele prelevate au fost procesate conform protocolului standard pentru investigațiile histopatologice. La etapa de colorație au fost utilizate metodele uzuale: hematoxilină-eozină (H&E), picrofusină după van Gieson (vG) și selectiv tricrom după Mason. Profilul general al populației limfocitare în cadrul procesului inflamator a cuprins examinarea a 25,4,0% (25 de cazuri din Lotul I și 5 cazuri din Lotul II de studiu) cu utilizarea setului de anticorpi: anti-CD3 și anti-CD8, sistemul de vizualizare EnVision; anti-CD20cy, clona L26, RTU, sistemul de vizualizare LSAB2DakoCytomation.

Rezultate și discuții

Conform rezultatelor obținute în cadrul studiului clinico-paraclinic și morfopatologic efectuat în **Lotul I** de studiu, în 79,6%(78) din cazuri s-a stabilit AP cu un volum între 81,63 cm³- 285,45 cm³. Explorările histopatologice în lotul respectiv au demonstrat că în 83,7% (82) din cazuri, AP s-a caracterizat prin prezența leziunilor inflamatorii cronice cu diverse aspecte ale activității procesului lezional inflamator (Figura 1). Procesele inflamatorii active s-au caracterizat prin leziuni inflamatorii acute, frecvent manifestau o declanșare morfologică concomitent preexistentă a proceselor infiltrative polimorfocelulare sau limfocitare și a celor fibroblastice, ce manifestau o implicație mult mai generalizată a componentelor structurale. Astfel, cu o frecvență de 53,1% (52) din cazuri, procesul infiltrativ-celular predominant limfocitar asociat în divers raport cu celulele polimorfonucleare granulocitare, demonstrează prezența unui proces cronic activ persistent la nivelul stromei AP prin aspectul focar sau difuz. Adenomul prostatic, numit convențional și AP pur hiperplazic, hipertrofic cu o capsulă chirurgicală non-inflamatorie, s-a atestat în 16,3% (16) din cazuri, dintre care în 2 cazuri fiind prezenți noduli mici (Figura 2).

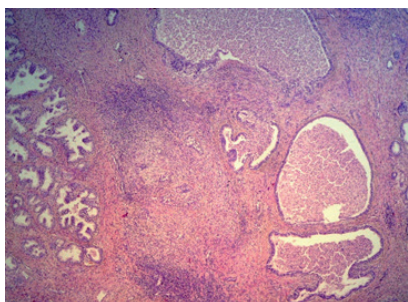


Figura 1. Ademon prostatic, zona marginală. – proces inflamator polimorfocelular, glande chistic dilatate supurate x25. Colorație H&E

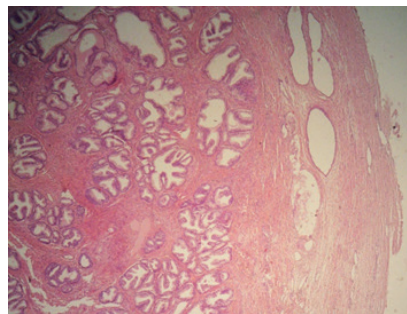


Figura 2. Ademon prostatic, zona marginală. – lipsa unui oare care proces inflamator x25. Colorație H&E.

Cu o frecvență de 69,4% (69) din cazuri, leziunile inflamatorii de diversă intensitate au fost atestate în zonele marginale ale adenomului enucleat și în țesuturile din capsula chirurgicală reziduală, testată prin biopate. În 25,5%(25) din cazuri leziunile inflamatorii în paralel cu cele de caracter limfocitar la nivelul capsulei chirurgicale au înregistrat o activitate inflamatorie pronunțată, de caracter difuz, focal și microabcedantă, și/sau necrotico-leucocitară (Figurile 3-4).

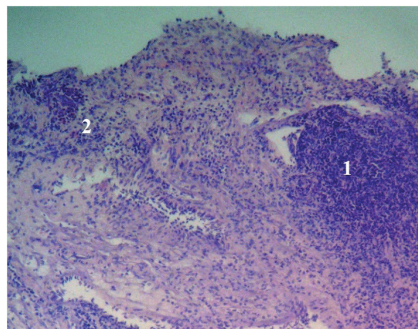


Figura 3. Biopata a capsulei chirurgicale. – infiltrat polimorfocelular limfocitar (1) și granulocitar (2), focar și difuz x50. Colorație H&E

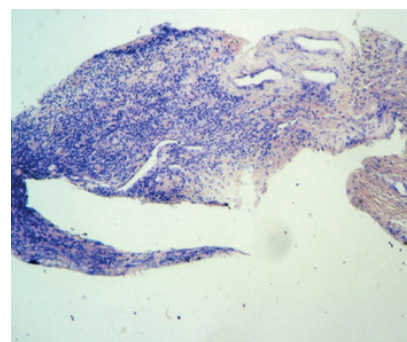


Figura 4. Biopata a capsulei chirurgicale. – infiltrat predominant limfocitar focar și dispers x50. Colorație H&E.

Explorările histopatologice efectuate în Lotul II de studiu. Din totalul de prostate examinate – 20 (16,9%) din lotul general de studiu, obținute de la decedați cu decese survenite în patologii incidentale non-urogenitale, prezența proceselor patologice în prostată s-a atestat în 75% (15) din cazuri. Frecvența leziunilor inflamatorii a fost stabilită în 60% (12 cazuri), din care procesul inflamator acut fiind determinat în 5% (1) din cazuri, respectiv, procesul inflamator cronic activ caracterizat prin componenta polimorfocelulară cu prezența și a granulocitelor, macrofagilor în 40% (8) din cazuri, caracterizând astfel morfologia prostatitei acute și cronice de 5% la 40% dintre pacienții cu vârsta cuprinsă între 21 -67 de ani (Figurile 5-6).

Este necesar de a menționa că în 35% (7) din cazurile din lotul respectiv prostatita cronică a fost asociată cu AP. În funcție de vârsta cazului, AP asociat cu prostatita cronică a constituit 10% (2) la 21-40 de ani; 20% (4) – la 41-60 de ani și 5% (1) – la 61-67 de ani. Cu o frecvență de 25% (5) din cazuri s-a înregistrat AP de dimensiuni 1,8x3 cm, în 10% (2) din cazuri AP fiind de dimensiuni în limitele de 4,3x3,2 cm și în 10% (2) din cazuri AP de 4,4x5,6 cm. În funcție de dimensiuni, în lotul respectiv s-a stabilit predominarea adenomului prostatic cu volumul între 30,53 cm³ și 85,14 cm³. În prostatita asociată cu adenom procesele sclerozive au fost mult mai accentuate, inclusiv la limita „capsulei chirurgicale”, adică la limita țesutului restant perifocal nodulului după enuclearea micro-macroadenomului (Figura 6). Procesul inflamator s-a manifestat analogic celui din Lotul I de studiu. Din anamneză nu s-a stabilit prezența intravitală a unui oarecare statut morbid din partea sistemului urogenital la persoanele respective. De asemenea, nu s-a stabilit o dependență a volumului AP în coraport cu vârsta, fiind un AP mai voluminos atestat odată cu vârsta mai înaintată.

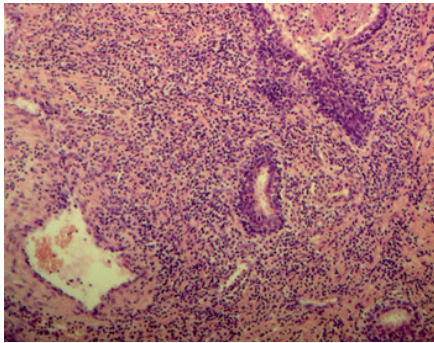


Figura 5. Prostatită cronică - infiltrat polimorfocelular, predominant limfocitar periglandular și interstițial difuz x50. Colorație H&E

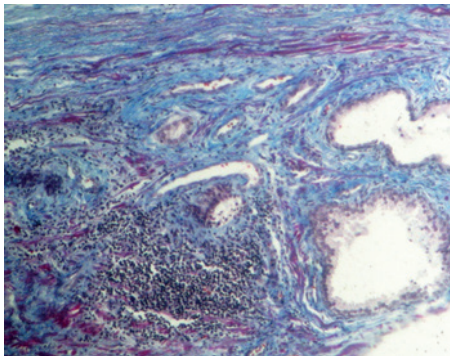


Figura 6. Prostatită cronică cu adenom infiltrație dispersă și focară pseudofoliculară limfocitară(1), reacție sclerogenă a stromei x50. Colorație după Mason

Așadar, în urma acestui studiu s-a stabilit prezența frecvenței asocierii dintre prostatita cronică cu componentă limfocitară și adenomul prostatic, indiferent de vârstă și dimensiuni, totodată, menționăm întinerirea adenomului prostatic în funcție de vârstă. Rezultatele atestate în al Lotul II de studiu ne demonstrează aceeași particularitate morfopatologică ca și în Lotul I – prezența procesului inflamator, cu predilecție a celui limfocitar, fapt ce semnaleză prezența unor procese care induc sau determină la nivelul prostatei evoluția procesului inflamator ce determină convențional rolul prostatei și evoluția AP. Persistarea procesului inflamator cronic activ la limita capsulei chirurgicale după adenomectomie indică la necesitatea desemnării tipului

și particularităților activității inflamatorii atestate la nivelul adenomului, acestea având semnificație patogenetică, și o importanță fundamentală în conduita medico-chirurgicală de divers. Rezultatele obținute prin evaluarea zonei marginale de enucleare a AP și a capsulei chirurgicale reziduale pune în evidență prezența și persistarea prostatei cronice active. În opinia noastră aceasta poate fi desemnată ca „Prostatită marginală pozitivă” acută sau cronică, cronică activă sau cronică în remisie, având o importanță practică medico-chirurgicală, fiind un factor predictiv pentru necesitatea monitorizării lojei adenomului, aplicării unui tratament adecvat care va contribui la rezolvarea cu succes a perioadei postoperatorii indiferent de abordul chirurgical.

Prin investigație imunohistochimică la nivelul stromei AP de la nivelul capsulei efectuate în cadrul procesului inflamator atestat în Lotul I de studiu s-a stabilit frecvența limfocitelor T (CD3 pozitive) în aspect dispersat sau în mici focare și în 64-75% din cazuri interstițial și cu implicarea componentei fibroglandulare, din care limfocitele T (CD8 pozitive) au constituit doar 10-15%, fiind repartizate în formă frecvent dispersă (Figurile 7-8). Concomitent, la analiza profilului umoral, limfocitele B (CD20cy) au fost determinate în 43-56% din cazuri, fiind organizate preponderent în formă pseudonodulară sau având aspecte de pseudomanjete periglandulare (Figura 9).

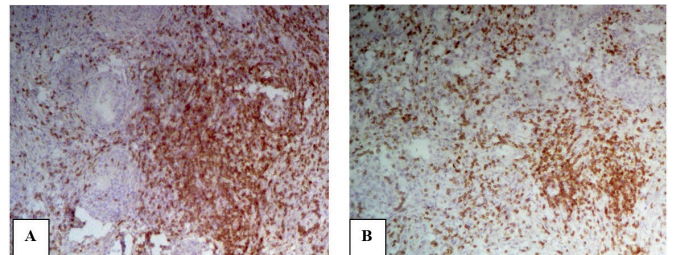


Figura 7. Limfocite T CD3-pozitive. A) Limfocite T CD3-pozitive în componentului fibro-glandular al adenomului x100; B) Limfocite T CD3-pozitive în focarele cu glande neoformate la nivelul capsulei chirurgicale (x25). Imunoreacție și anti-CD3, EnVision.

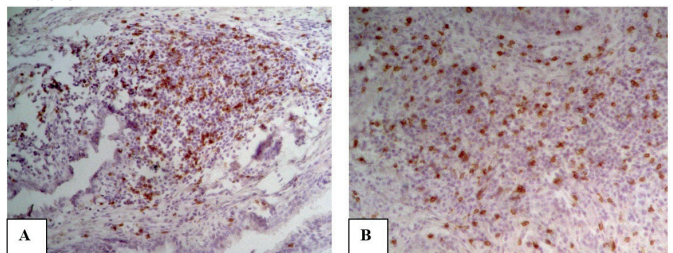


Figura 8. Populațiile limfocitare T CD8-pozitive. A) Limfocite T CD8 pozitive dispersate în infiltrația periglandulară x200; B) Limfocite T CD8 dispersate în infiltratul cu abundență limfocitară de la nivelul capsulei (x25). Imunoreacție cu anti-CD8, EnVision

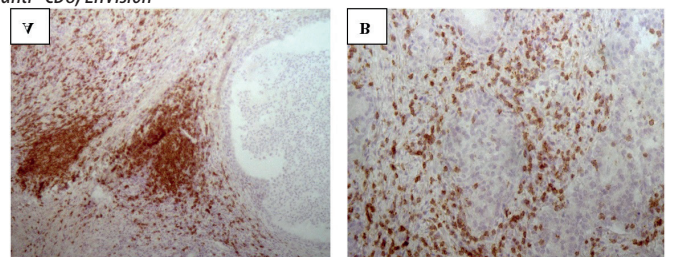


Figura 9. Limfocite B, CD20-pozitive. A) Limfocite B, CD20-pozitive în stoma periglandulară x75; B) Limfocite CD20-pozitive în pseudomanjete la nivelul capsulei cu aspecte de neoplazie a focarelor hiperplazice glandulare x100. Imunoreacție cu anti-CD20cy, clona L26. LSAB2.

Investigațiile imunohistochimice (IHC) efectuate în testarea profilului general al populației limfocitare la nivelul AP asociat cu prostatita la nivelul parenchimului adenomului și la nivelul capsulei chirurgicale după enuclearea adenomului au stabilit că la acest nivel persistă leziuni inflamatorii cronice active, ce servesc un fundal patologic preexistent predominant de componenta limfocitară în divers raport asociat cu macrofage, granulocite și în divers raport fiind polimorfocelular. Profilul imunologic predominant al limfocitelor T în adenomul de prostată, cât și în capsula chirurgicală reziduală, poate servi ca marker nefavorabil al declanșării procesului autoimun în evoluția recidivării adenomului de prostată. Observările respective atestate de noi sunt susținute și de alți autori [11;7;12;3]. Rezultatele obținute în Lotul II prin atestare, de asemenea, susțin ipoteza rolului convențional sau determinativ al prostatitei în declanșarea AP [1; 2; 8].

Un rol important în studiu are examinarea capsulei chirurgicale reziduale, care a confirmat prezența la acest nivel a prostatitei marginal pozitive, fiind un substrat patologic nefavorabil în hemostaza locală și în evoluția complicațiilor intra- și postoperatorii, ce determină necesitatea monitorizării

lojei adenomului prostatei și utilizarea unui tratament complementar adecvat, indiferent de abordul chirurgical. Investigațiile precedente efectuate la acest subiect în studiile noastre privind eficiența hemostazei la nivel de lojă și monitorizarea intraoperatorie și postoperatorie în adenomul voluminos au relevat date obiective și rezultate semnificative în practica medicală [9; 4].

Concluzie

S-a stabilit prezența corelațiilor prostatitei cronice și adenomului prostatic, și a fundalului real patologic preexistent la nivelul capsulei chirurgicale, aceasta fiind o prostatită marginal pozitivă cronică activă după adenomectomie. Frecvență majoră a limfocitelor T poate rezulta din răspunsul imunologic la diverse leziuni, de asemenea este un marker al rolului autoimun în evoluția adenomului. Prostatita marginală pozitivă este un impact semnificativ în hemostaza locală și în evoluția perioadei intra- și postoperatorii, fiind un factor predictiv pentru necesitatea monitorizării lojei adenomului și pentru utilizarea unui tratament medical complementar adecvat [9; 4].

Bibliografie

1. Babinski, M.A.; Chagas M.A.; Costa, W.S.; Pereyra, M.J.; Morfología y Fracción del Área del Lumen Glandular de la Zona de Transición en la Próstata Humana. In: *Revista Chilena de Anatomía*. 2002, 20 (3): 255-262.
2. Bilal Chughtai.; Richard Lee.; Alexis Te.; and Steven Kaplan. Role of Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia. In. *Rev Urol*. 2011; 13(3): 147–150.
3. Bobu V. Considerațiuni actuale privind particularitățile morfologice ale adenomului voluminos de prostată asociat cu prostatita. În. *Intellectus* 2016 nr. 1, p. 103- 115;
4. Bobu V. Tactici medico-chirurgicale în rezolvarea adenomului și hemostazei locale a prostatei prin adenomectomie transvezicale cu drenarea lojei. În. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2016, nr 2(66) p.208-212.
5. Bostanci Y.; Kazzazi A.; Momtahn S.; Laze J.; Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. In. *Curr Opin Urol*. 2013 Jan;23(1):5-10..
6. Curtis Nickel. Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia. In. *Urol Clin North AM*. 2008, nr 35 (1) p. 109-115
7. Daniels N.; Ewing S.; Zmuda J.; Wilt T.; Bauer D. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. In. *Urology* 2006; nr.66(5):964-70.
8. Descazeaud A.; Weinbreck N.; Robert G.; Vacherot F.; Abbou C.; Labrousse F.; Allory Y.; Rubin M.; De La Taille A. Transforming growth factor β -receptor II protein expression in benign prostatic hyperplasia is associated with prostate volume and inflammation. In. *BJU Int*. 2010 Sep 2014. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09699.x.
9. Ipatii B.; Pleșca E.; Guțu C.; Leșanu C.; Bobu V.; și alții. Optimizarea metodelor de hemostază, drenarea vezicii urinare, lojei adenomului de prostată și uretrei în operațiile "Adenomectomia transvezicală". Efectul economic. În *Materialele conferinței științifico-practice consacrate aniversării a 30 ani de activitate a IMSP SCM "Sf.Treime*. 2006, p. 89-91.
10. Loeb S.; Kettermann A.; Carter HB.; Ferrucci L.; Metter EJ.; Walsh PC. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. In. *J Urol* 2009;182:1458–62.
11. Sauver JL.; Jacobson DJ.; Gree ME.; Girman CJ.; Lieber MM.; Jacobsen SJ. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. In. *Urology* 2008;71:475-9.
12. Zota. Ie.; Bobu. V.; Petrovici. V.; Sinitsina L.; Tanase A. The statistical evaluation of concomitant pathologic processes in prostatic adenoma. În. *Curierul medical* 2013, vol.56, nr.4., p 10-16