

Prostatite granulomatosa cronica: caratteristiche clinico-laboratoristiche ed ecografiche in 13 casi con diagnosi bioptica ecoguidata per via transrettale

Chronic granulomatous prostatitis: clinical, laboratory and ultrasound findings in a series of 13 patients diagnosed with echo-guided transrectal biopsy

Summary

This study reviewed transrectal ultrasound (TRUS), clinical and laboratory findings in 13 patients with chronic granulomatous prostatitis (CGP) diagnosed with transrectal biopsy. A specific aetiology was found in two cases, since the patients had a history of endovesical instillation of BCG vaccine after the endoscopic treatment of bladder tumours; both patients complained of intense dysuria. No aetiological agent could be found in the remaining eleven asymptomatic cases. Upon DRE, all patients either had discrete nodules or the whole gland was firm. Total PSA values were above 4 ng/ml (mean 19.0 ng/ml; range 4.7-55.0) in all cases. A TRUS scan revealed either multiple or single hypoechoic areas or hypoechoic plaque in the peripheral gland in 11 and 2 patients, respectively. CGP is prevalently a disease of unknown aetiology and mimics prostatic carcinoma in clinical, laboratory and TRUS evaluation. A history of previous treatment with BCG vaccine associated with intense dysuria may suggest that the peripheral gland abnormalities seen upon TRUS as multiple hypoechoic nodular areas are of an inflammatory origin.

Francica G, Scarano F, Bellini SA, et al. Chronic granulomatous prostatitis: clinical, laboratory and ultrasound findings in a series of 13 patients diagnosed with echo-guided transrectal biopsy. *Trends Med* 2008; 8(4):225-230.

© 2008 Pharma Project Group srl

Giampiero Francica, Ferdinando Scarano, Sergio Adamo Bellini*, Antonio Miragliuolo*, Fedele Antonio De Marino, Michele Lanna*.

Unità Operativa di Ecografia ed Ecoinfermentistica

*Unità Operativa di Urologia

Presidio Ospedaliero "S. Maria della Pietà" Camilliani Casoria (NA) - Italia

Key words:

**chronic granulomatous prostatitis
transrectal ultrasound
prostatic biopsy
tuberculosis**

✉ **Giampiero Francica**

U.O. Ecografia ed Ecoinfermentistica

Presidio Ospedaliero "S. Maria della Pietà" - Camilliani

Via S. Rocco 9

80026 Casoria -NA-

Tel +39-081-5408262 - Fax +39-081-5403218

e-mail: giampierofrancica@tin.it

Introduzione

La prostatite granulomatosa cronica (PGC) è una patologia infiammatoria cronica della prostata relativamente rara, che dal punto di vista clinico, laboratoristico e strumentale può simulare una neoplasia prostatica. Infatti, alla esplorazione rettale (ER) è apprezzabile indurimento nodulare simil-neoplastico a carico della ghiandola periferica con consensuale incremento dei valori di PSA (Antigene Specifico Prostatico) sierico, anche se di lieve entità e transitorio. I reperti dell'Ecografia Transrettale (TRUS) ugualmente non sono specifici per tale patologia poiché la presentazione più frequente, nodulo/i ipoecogeno/i in ghiandola periferica a margini in genere ben definiti e senza coinvolgimento del piano adiposo, non è differenziabile da analoga presentazione del tumore primitivo della prostata¹⁻³.

Pertanto, la diagnosi si ottiene solo mediante esame biptico che consente di dimostrare il caratteristico infiltrato infiammatorio con cellule epiteliodi, istiociti ed, occasionalmente,

cellule giganti multinucleate, con o senza evoluzione verso la necrosi caseosa⁴.

In base ai reperti istopatologici ed alla probabile eziologia, le PGC sono state recentemente classificate nei seguenti tipi: idiopatica (non specifica), infettiva (specifica), iatrogena (post-chirurgica), da malacoplachia, associata a patologie granulomatosi sistemiche oppure a malattie allergiche^{5,6}.

Scopo del presente lavoro è quello di descrivere le caratteristiche ecografiche, cliniche e di laboratorio in 13 pazienti con diagnosi biotipica di PGC.

Materiali e metodi

E' stata rivista la diagnosi istologica di 790 pazienti consecutivi, dal 2000 al 2007, di età compresa tra 38 e 89 anni (media 68,5), sottoposti a biopsia prostatica ecoguidata transrettale presso la nostra U.O. per almeno uno dei seguenti motivi: 1) anomalie alla ER della prostata; 2) presenza alla TRUS di alterazioni ecostrutturali sospette per neoplasia; 3) aumento dei valori di PSA sierico.

Previa anestesia locale con xilocaina 2%, i prelievi biotipici sono stati effettuati sotto guida ecografica mediante pistola automatica caricata con ago 18G tru-cut, con tecnica a sestante modificata⁷, associata ad un variabile numero di prelievi in corrispondenza delle aree ecostrutturalmente sospette. Sono state eseguite multiple biopsie (range 4-12) ed i campioni biotipici sono stati fissati in formalina, etichettati e processati individualmente.

Gli esami ecografici sono stati eseguiti dallo stesso operatore con sonda endocavitaria end-

fire da 7-9 MHz (Logic 7, Logic 9, GE, Milwaukee, WI). I pattern ecografici della ghiandola periferica sono stati classificati in: a) Nodulo ipoecogeno (singolo/multipli); b) Placca ipoecogena (uni-/bi-lobare); c) Normale.

L'integrazione Color/Power Doppler è stata eseguita per individuare aree di vascolarizzazione atipica/asimmetrica in corrispondenza della ghiandola periferica.

La diagnosi istologica è stata basata su criteri istologici utilizzati anche per le altre patologie infiammatorie granulomatosi. La distinzione dal granuloma infettivo è stata fondata sul riconoscimento di due principali caratteristiche: granuloma ben formato con necrosi caseosa centrale ed aggregato nodulare con strati di cellule epitelioidi con scarsa necrosi caseosa.

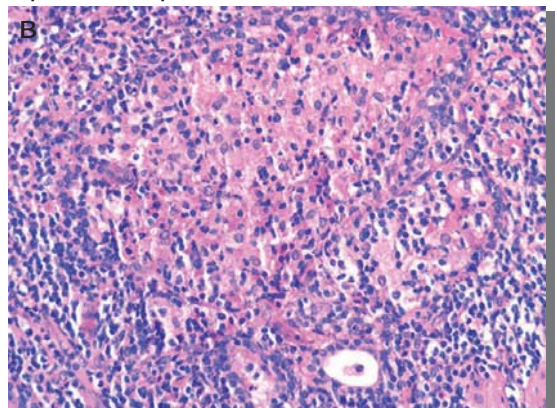
Nei casi in cui la diagnosi differenziale tra PGC non specifica (PGCNS) e carcinoma prostatico non era possibile mediante l'indagine microscopica di routine, sono state eseguite indagini immunohistochimiche per ottenere la diagnosi di certezza.

Per ogni paziente sono stati misurati i livelli sierici di PSA (eseguito con tecnica immunometrica) e la PSA-density (rapporto tra valore del PSA e volume prostatico misurato con TRUS; v.n. <0.15) 1-2 giorni prima di effettuare la biopsia.

Risultati

Su 790 pazienti sottoposti a biopsia prostatica TRUS-guidata, 13 avevano diagnosi istologica di PGC, pari all'1.6%, di cui 11 erano costituite da forme non specifiche e 2 specifiche post-terapia con vaccino BCG. In 2 casi venivano

Figura 1. A) nel contesto della ghiandola periferica a dx si apprezza nodulo di 11 mm, a margini netti, ben demarcato. B) granuloma aspecifico dimostrato sul prelievo biotipico mirato.



riconosciute quali patologie associate un focolaio neoplastico (Gleason score 2) ed uno di prostatite acuta. La tabella 1 riassume le caratteristiche ecografiche, cliniche e laboratoristiche osservate nella nostra casistica di pazienti affetti da prostatite granulomatosa.

Il 30.8% dei pazienti riferiva sintomi delle basse vie urinarie (disuria, urgenza, stranguria).

L'esplorazione rettale risultava sospetta per neoplasia nel 69% dei casi con apprezzabilità di nodulo fisso e duro nel 55.6% dei soggetti. Nei rimanenti pazienti, invece, si osservava un indurimento generalizzato della ghiandola.

I valori medi di PSA sierico erano di 19 ng/ml (range 4.7-55): 38.5% $> 4 \leq 10$; 61.5% > 10 ; nel 54% dei casi la PSA-density era superiore ai valori normali (> 0.15).

All'esame ecografico endorettale in nessun caso il reperto veniva considerato normale, mentre l'alterazione di tipo nodulare si apprezzava nell'84,6% dei casi: i noduli erano singoli in 6

pazienti (54.5%) (figura 1) e multipli in 5 (45.5%) (figura 2). Un aspetto a placca ipoecogena con interessamento bilobare era apprezzabile nel 15.4% dei casi (figura 3).

Al Color/Power Doppler (figure 3 e 4) l'incremento della vascolarizzazione veniva dimostrato in 6 casi (46.1%) di cui 5 si presentavano in forma nodulare.

Nei 6 pazienti con riscontro ecografico di nodulo singolo, l'esame istologico dimostrava in 4 focolai di PGC solo nei prelievi effettuati sulla lesione ecografica, mentre nei rimanenti 2, focolai di PGC erano presenti anche in prelievi effettuati su aree ecograficamente indenni. In nessuno dei nostri pazienti si sono registrate complicanze collegate alla procedura eointerventistica.

Il follow-up è stato possibile in 6 pazienti (46.1%), con durata variabile da 6 a 48 mesi (media 19 mesi): in 5 casi i livelli di PSA si sono ridotti spontaneamente, 1 ha ripetuto la

Figura 2. A) Multiple aree nodulari ipoecogene, tendenti alla confluenza in paziente sottoposto a terapia con vaccino BCG per neoplasia uroteliale T1. B) Granuloma specifico riscontrato su campione biotipico mirato.

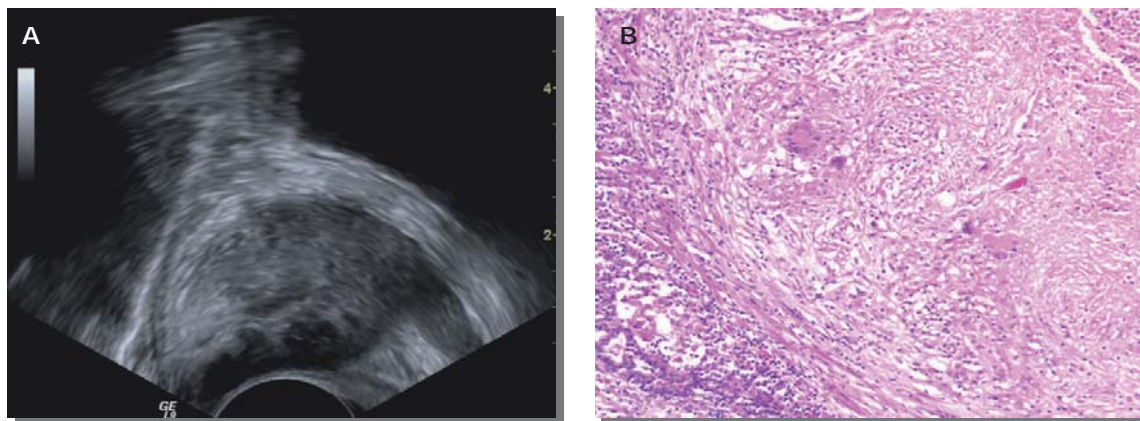


Figura 3. A) Placca ipoecogena che interessa la ghiandola periferica bilateralmente (frecche bianche); B) Al color Doppler si apprezza un modesto incremento dei segnali vascolari all'interno dell'area di alterazione eco strutturale.

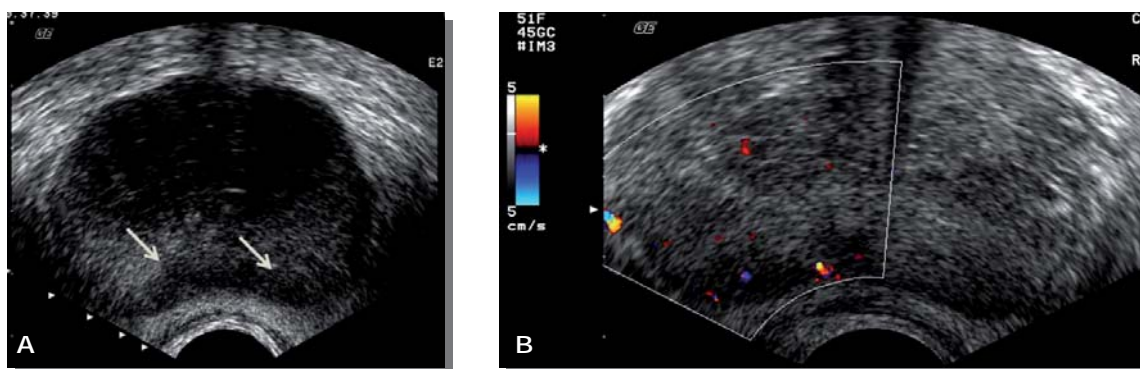


Figura 4. Nodulo ipoecogeno disomogeneo (A) di PGC aspecifica in ghiandola periferica mostra spiccata vascolarizzazione perilesionale (B).

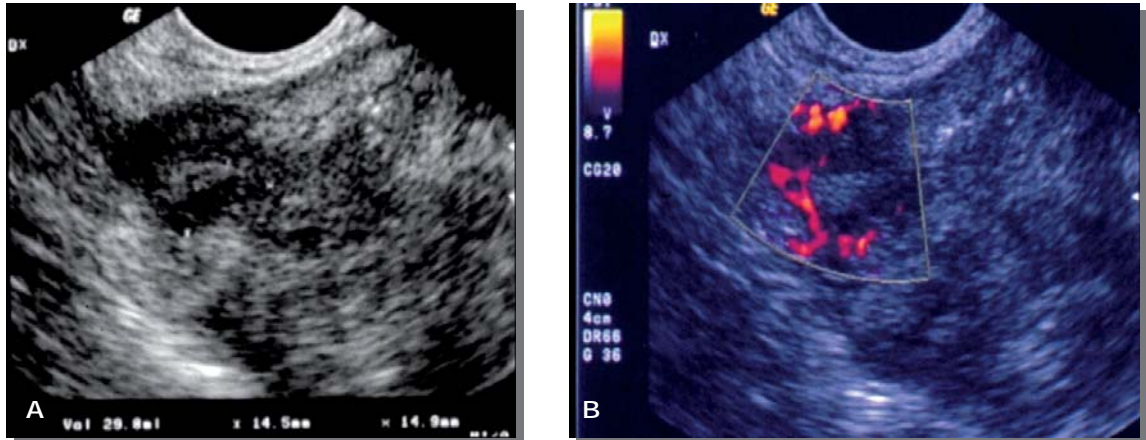


Tabella 1. Caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed ecografiche osservate nella nostra casistica di 13 pazienti affetti da prostatite granulomatosa.

Caratteristica	N° pazienti	%
Sintomi delle basse vie urinarie	4/13	30.8
Esplorazione rettale sospetta per carcinoma	9/13	69
Nodulo duro e fisso alla ER	5/9	55.6
Indurimento della ghiandola in toto alla ER	4/9	44.4
Valori di PSA sierico >4 ≤10	8/13	61.5
Valori di PSA sierico >10	5/13	38.5
PSA Density >0.15	7/13	54
Alterazione eco strutturale di tipo nodulare	11/13	84.6
Nodulo singolo ipoecogeno	6/11	54.5
Multipli noduli ipoecogeni	5/11	45.5
Placca ipoecogena	2/13	15.4
Aumento vascolarizzazione al color/power Doppler	6/13	46.1

biopsia dopo 14 mesi per la persistenza dell'aumento dei livelli di PSA e con successiva conferma della diagnosi istologica di PGCNS.

Discussione

La PGC è una malattia infiammatoria rara, che viene diagnosticata nella maggior parte dei casi occasionalmente, mediante la biopsia prostatica ecoguidata. Infatti nella nostra esperienza essa rappresenta solo l'1.6% delle diagnosi istologiche ottenute con biopsia prostatica transrettale eco guidata, in linea con quanto riportato in letteratura⁸.

Nell'ambito della più recente classificazione delle PGC la forma non specifica (PGCNS) è la più frequente, tra il 60 ed il 77% delle dia-

gnosi istologiche, a seconda delle diverse casistiche⁸. La sua eziopatogenesi non è chiara: è stata ipotizzata una sorta di risposta immunitaria di tipo cellulo-mediata nei confronti di sostanze colloidali, prodotti batterici, reflusso di urine ed anche secrezioni prostatiche provenienti da dotti ostruiti in pazienti affetti da ipertrofia prostatica benigna. Probabilmente, tale tipo di risposta immunitaria potrebbe essere legata all'espressione di alcuni antigeni del sistema HLA di classe II^{9,10}.

Tra le altre forme di PGC, è la infettiva quella clinicamente più rilevante, più frequentemente causata dal *Mycobacterium tuberculosis*, come complicanza di cistiti tubercolari, in corso di tubercolosi miliare sistemica, oppure in seguito ad instillazione del bacillo di Calmette-Gue-

rin (BCG) in vescica per la terapia di neoplasie vescicali. Altri agenti eziologici di PGC infettiva sono il *Treponema pallidum*, alcuni virus e miceti. All'indagine istochimica, la presenza di chiazze PAS, Zhiel-Nielsen e Gomori positive ne conferma l'eziologia infettiva^{11,12}.

La PGC xantogranulomatosa, reperto raro ed incidentale riscontrato alla biopsia prostatica, che si associa ad iperlipemia, si riconosce all'esame istologico per la presenza di istiociti schiumosi con o senza altre cellule nell'infiltrato infiammatorio. Tale forma deve essere differenziata dal carcinoma prostatico a cellule chiare mediante indagini immunoistochimiche^{13,14}.

La PGC iatrogena è generalmente attribuita a traumi da pregressi interventi chirurgici sulla prostata, anche per via endoscopica. In tali casi le lesioni granulomatose vengono osservate solo ad un successivo prelievo bioptico. Istologicamente i granulomi riscontrati sono molto simili a quelli reumatoidi ma, diversamente da questi, tendono a regredire nel corso del tempo¹⁵.

La malacoplachia è una rara forma di patologia granulomatosa della prostata, caratterizzata dalla presenza, all'esame istologico, dei corpi intracellulari di Michaelis-Gutman. Si associa ad un difetto della digestione intracellulare lisosomiale dei batteri¹⁶.

Le altre forme di PGC osservabili in corso di malattie granulomatose sistemiche, come la Granulomatosi di Wegener, o in corso di malattie allergiche, sono estremamente rare.

È di fondamentale importanza differenziare la PGCNS da altre forme di PGC in quanto la prima rappresenta una forma tendenzialmente autolimitantesi, benigna, mentre per alcune delle altre forme è possibile una terapia specifica¹⁷.

Sul piano clinico la PGC simula il carcinoma prostatico in quanto la ER può individuare nodularità fisse e dure o indurimento dell'intera ghiandola, con concomitante incremento dei livelli sierici del PSA. Allo stesso modo i rilievi alla TRUS, sotto forma di nodularità ipoecogene o aspetti infiltrativi diffusi, fanno sospettare in genere la presenza di tumore prostatico^{8,14}. Nemmeno la Risonanza Magnetica, effettuata mediante bobina endorettale, offre maggiore contributo alla diagnosi differenziale tra PGC e carcinoma¹⁸. Attualmente solo l'accertamento bioptico rappresenta il metodo diagnostico di certezza per questa condizione⁴.

Anche nella nostra esperienza l'84% delle PGC osservate rientrava nelle forme aspecifiche e solo in due casi è stata riconosciuta l'origine specifica in pazienti recentemente sottoposti a trattamento endovesicale con vaccino BCG. I pazienti affetti da neoplasia vescicale trattati con vaccino BCG possono sviluppare una prostatite granulomatosa in una percentuale di casi variabile dall'1 al 40% dei casi¹⁹. Nella maggior parte dei pazienti, tale forma di prostatite cronica specifica può essere asintomatica ma, in alcuni può presentarsi con i sintomi di una prostatite acuta/cronica con associati intensi fenomeni disurici, elevazione del PSA sierico ed alterazioni ecografiche alla TRUS²⁰. I nostri due pazienti con PGC specifica lamentavano intensi sintomi disurici e la TRUS dimostrava multiple aree ipoecogene in ghiandola periferica. Per tale motivo riteniamo che tale aspetto ecografico, nei pazienti con anamnesi positiva per trattamento con cicli di instillazione di vaccino BCG in vescica, suggerisca la diagnosi di PGC specifica.

Similmente, anche nella nostra esperienza le PGC si sono presentate sul piano clinico, di laboratorio ed ecografico in maniera indistinguibile dal tumore prostatico. Infatti, nel 70% dei casi l'ER era altamente sospetta per neoplasia ed in tutti si osservavano livelli sierici di PSA elevati, sempre associati ad alterazioni ecostrutturali rilevabili alla TRUS sotto forma, più frequentemente, di nodularità ipoecogene singole o multiple. La presenza di segnali vascolari al Color/Power Doppler è risultata incostante e pertanto non decisiva ai fini diagnostici, confermando quanto riportato da altri Autori¹⁷.

Per quanto riguarda le alterazioni del PSA sierico, la maggior parte degli studi riporta incrementi variabili da 2.2 ng/ml a 18.6 ng/ml, non utili ai fini della diagnosi differenziale col carcinoma prostatico^{1,8}. Anche nella nostra casistica abbiamo riscontrato lievi incrementi dei valori del PSA sierico e di PSAD, con relativo rapido decremento durante il follow-up, col diminuire dell'infiammazione. Come già riportato in letteratura, abbiamo osservato nel 38% dei nostri pazienti regressione dei sintomi clinici, degli elevati valori di PSA e delle alterazioni riscontrate alla ER²⁰. Al contrario, un solo paziente ha ripetuto la biopsia dopo 14 mesi per la persistenza dell'aumento dei livelli di PSA sierico, come suggerito da altri Autori; anche la seconda biopsia riconfermava la diagnosi di PGCNS.

Dal punto di vista istopatologico la distinzione tra PGCNS e carcinoma prostatico è generalmente facile alla osservazione microscopica di routine, anche se il carcinoma prostatico scarsamente differenziato può, talvolta, mimare una PGCNS. Una diagnosi istologica falsamente positiva di carcinoma prostatico è riportata nel 4% dei pazienti affetti da PGCNS. Per tale motivo, nei casi dubbi, l'indagine istologica dovrebbe essere integrata con tecniche immunostochimiche utilizzando un panel di anticorpi anti-citocheratina, PSA, fosfatasi acida prostatica, CD68 per la diagnosi differenziale¹⁴.

Un lavoro recente²¹ sottolinea che la PGCNS può associarsi all'adenocarcinoma prostatico di basso grado: anche nella nostra casistica è stato riscontrato un focolaio neoplastico (Gleason score 2) sincrono alla PGC. Questo dato conferma la necessità di non limitare lo schema del prelievo biotico alle sedi di chiara al-

terazione eco strutturale ma di utilizzare uno schema random che copra tutte le zone della ghiandola periferica⁷.

Conclusioni

Anche nella nostra esperienza la Prostatite Granulomatosa Cronica ha rappresentato una condizione patologica complessa da affrontare sul piano diagnostico poiché i reperti riscontrati alla ER, i valori sierici di PSA e gli aspetti ecografici alla TRUS sono simili a quelli riscontrati nel carcinoma prostatico.

La biopsia prostatica ecoguidata per via transrettale ha rappresentato l'unico strumento disponibile per la diagnosi di certezza di PGC, consentendo sia di chiarire l'eziologia (nei casi associati all'instillazione del vaccino BCG) che di svelare la presenza di patologie associate quali l'adenocarcinoma prostatico. **TUM**

Bibliografia

1. Speights VO Jr, Brawn PN. Serum prostate specific antigen levels in non-specific granulomatous prostatitis. *Br J Urol* 1996; 77:408-410.
2. Solivetti FM, D'Ascenzo R, Bacaro D, et al. Prostatite granulomatosa studiata mediante ecografia. *Radiol Med* 1993; 85:684-686.
3. Patel U, Rickards D. Handbook of transrectal ultrasound & biopsy of the prostate. Martin Dunitz (Eds): 2002.
4. Oppenheimer JR, Kahane H, Epstein J. Granulomatous prostatitis on needle biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:724-729.
5. Stillwell TJ, Engen DE, Farrow GM. The clinical spectrum of granulomatous prostatitis: a report of 200 cases. *J Urol* 1987; 138:320-323.
6. Bryan RL, Newman J, Campbell A, et al. Granulomatous prostatitis: a clinicopathological study. *Histopathology* 1991; 19:453-457.
7. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer. *Urology* 2001; 57:1112-1116.
8. Mohan H, Bal A, Punia RP, et al. Granulomatous prostatitis - an infrequent diagnosis. *Int J Urol*. 2005; 12:474-478.
9. Ponniah S, Arah I, Alexander RB. PSA is a candidate self-antigen in autoimmune chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate* 2000; 44:49-54.
10. Alexander RB, Mann DL, Borkowsky AA, et al. Granulomatous prostatitis linked to HLA-DRB1*1501. *J Urol* 2004; 171:2326-2329.
11. Bahnsen RR. Elevation of prostate specific antigen from bacillus Calmette-Guerin induced granulomatous prostatitis. *J Urol* 1991; 146:1368-1369.
12. Mikolich DJ, Mates SM. Granulomatous prostatitis due to Mycobacterium avium complex. *Clin Infect Dis* 1992; 14:589-591.
13. Sebo TJ, Bostowick DG, Farrow GM, et al. Prostatic xanthoma: a mimic of prostatic adenocarcinoma. *Hum Path* 1994; 25:386-389.
14. Presti B, Weidner N. Granulomatous prostates and poorly differentiated prostate carcinoma; their distinction with the use of immunohistochemical methods. *Am J Clin Pathol* 1991; 95:330-334.
15. Eyre RC, Aaronson AG, Weinstein BJ. Palisading granulomas of the prostate associated with prior prostatic surgery. *J Urol* 1986; 136:121-122.
16. Alpern HD. Malakoplakia of the prostate. *Int Urol Nephrol* 1991; 23:257-259.
17. Pavlica P, Barozzi L, Bartolone A, et al. Nonspecific Granulomatous Prostatitis. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 203-208.
18. Naik KS, Carey BM. The transrectal ultrasound and MRI appearances of granulomatous prostatitis and its differentiation from carcinoma. *Clin Radiol* 1999; 54: 173-175.
19. Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complication of intravesical therapy for Urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006; 175:2004-2010.
20. Schattman PH, Hoekx L, Wyndaele JJ, et al. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol* 2000; 37:404-412.
21. Val-Bernal JF, Zaldumbide L, Garijo MF, et al. Nonspecific (idiopathic) granulomatous prostatitis associated with low-grade prostatic adenocarcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8:242-246.