



Original - Inflamación-Infeción

Aspectos histopatológicos iniciales de la hiperplasia benigna de próstata: nódulos mixo-inflamatorios

F. Manzarbeitia^{a,*}, R. Vela Navarrete^b y M.J. Fernández-Aceñero^a

^aDepartamento de Patología Quirúrgica, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^bDepartamento de Urología, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de enero de 2010

Aceptado el 6 de febrero de 2010

On-line el 24 de abril de 2010

Palabras clave:

Hiperplasia benigna de próstata

Nódulos mixoideos

Diferencias de edad

Células inflamatorias

R E S U M E N

Objetivos: La infiltración de la hiperplasia benigna de próstata (HBP; hiperplasia nodular de próstata, adenoma prostático) por células mononucleares, con predominio de linfocitos, es un hallazgo frecuente en piezas quirúrgicas. Se desconoce la importancia biológica de esta infiltración, pero se sospecha que guarda relación con la patogenia y la progresión de la HBP. No se conocen demasiado bien la identidad ni el número de células infiltrantes. Los objetivos del presente estudio fueron: 1) describir con más detalle el patrón histológico de las lesiones iniciales de HBP, es decir, los nódulos «mixoideos»; 2) contar y localizar estos nódulos mixoideos y analizar la posible influencia de la edad, y 3) describir los patrones de infiltración por células mononucleares en la HBP.

Materiales y métodos: Se examinaron 173 muestras de tejido de HBP. Estas muestras se procesaron sistemáticamente para su examen histológico y se realizó un examen inmunohistoquímico en casos seleccionados para definir mejor la composición celular de las lesiones descritas. Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas de forma automatizada. Se utilizaron anticuerpos contra vimentina, actina específica del músculo liso y desmina para poner de manifiesto las células del estroma y los anticuerpos monoclonales CD3, CD20 y CD68 para evaluar las poblaciones de linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, respectivamente.

Se contó el número de nódulos mixoideos identificados en cada paciente y se midió el diámetro máximo y mínimo. Estos datos se compararon en dos grupos de pacientes, menores de 57 y mayores de 80 años. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 13.0. Se empleó la prueba de la t de Student en el análisis bifactorial y la prueba de la r de Pearson en el análisis de correlación.

Resultados: La infiltración intersticial por parte de linfocitos T y B, con acompañamiento minoritario de macrófagos fue un hallazgo constante en los nódulos iniciales de HBP. El análisis bifactorial con la prueba de la t de Student reveló una diferencia estadísticamente significativa entre el número medio de nódulos mixoideos ($p=0,02$), significativamente más bajo en los pacientes más jóvenes. Aunque se constataron diferencias entre los diámetros medios de los nódulos de menor y mayor tamaño en ambos grupos, estas diferencias no alcanzaron significación estadística. No se identificaron correlaciones significativas entre el número de nódulos y la edad del paciente ($p=0,11$) con la prueba de la r de Pearson.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rvela@fjd.es (F. Manzarbeitia).

Conclusión: Los nódulos mixoides con células inflamatorias crónicas de distribución intersticial son un hallazgo constante en las piezas quirúrgicas de HBP. El número medio de nódulos mixoides es significativamente menor en los pacientes más jóvenes. Los linfocitos B y T son las células inflamatorias más abundantes en los nódulos mixoides iniciales.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Early histopathological aspects of benign prostatic hyperplasia: myxoid—inflammatory nodules

A B S T R A C T

Keywords:

Benign prostatic hyperplasia
Myxoid nodules
Age differences
Inflammatory cells

Objectives: Infiltration of benign prostatic hyperplasia (BPH), nodular prostatic hyperplasia (NPH) or prostatic adenoma by mononuclear cells, predominantly lymphocytes, is a common finding in surgical specimens. The biological significance of this infiltration, very similar to chronic inflammation, is unknown, but it is suspected as being related to the pathogenesis and progression of the BPH. The identity and number of the infiltrating cells is not well known. The objectives of the present study were: 1) to describe in more detail the histologic pattern of early lesions BPH, that is "myxoid" nodules. 2) to count and locate these myxoid nodules and to analyse the possible influence of age 3) and describe the patterns of mononuclear cell infiltration in BPH.

Materials and methods: One hundred and seventy-three specimens of BPH tissue were reviewed. These samples were processed routinely for histological examination and immunohistochemical examination was performed in selected cases in order to further define the cellular composition of the described lesions. The immunohistochemical stains were performed automatically. Vimentin, specific smooth muscle actin and desmin were used to show the stromal cells and CD3, CD20 and CD68 monoclonal antibodies were used to quantify the populations of T-lymphocytes, B-lymphocytes and macrophages, respectively.

The number of myxoid nodules identified in each patient was counted and the maximum and minimum diameter measured. These data have been compared in two groups of patients, those younger than 57 years and those over 80. Statistical analysis has been performed with SPSS 13.0. Student's t test was used for bivariate analysis and Pearson's r for correlation.

Results: Interstitial infiltration involving T and B lymphocytes with less macrophages was a constant finding of the early nodules of BPH. The bivariate analysis with Student's t has shown a statistically significant difference between the mean number of myxoid nodules ($p=0.02$), significantly lower in the younger patients. Although we have found differences between the mean diameters of the smallest and the largest nodules in both groups, these differences did not reach statistical significance. We have not shown any significant correlation between the number of nodules and the patient age ($p=0.11$) in the Pearson's r correlation.

Conclusion: Inflammatory cells and myxoid nodules are a constant finding in BPH surgical samples. The mean number of myxoid nodules is significantly lower in younger patients. Interstitial distribution is the most common pattern of mononuclear cell infiltration. B and T-cell lymphocytes are the most frequently found inflammatory cells in early myxoid nodules.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infiltración linfocítica de la hiperplasia prostática, aunque conocida desde hace muchos años¹ (Moore 1937, 1943), sólo ha despertado interés recientemente desde que se sospecha que podría tener cierta relación con la patogenia de la hiperplasia o del cáncer de próstata. Estas hipótesis dieron lugar a una mejor definición de los patrones de infiltración linfocítica de la hiperplasia y a una identificación más

precisa y detallada de los componentes de esta infiltración. En estudios anteriores de nuestro grupo se ha definido el patrón de infiltrado inflamatorio y las diferentes poblaciones de linfocitos T que participan en esta reacción².

Los objetivos de este estudio histológico fueron: 1) describir con más detalle el patrón histológico de las lesiones iniciales de hiperplasia benigna de próstata (HBP), es decir, los nódulos «mixoides»; 2) contar y localizar estos nódulos mixoides y analizar la posible influencia de la edad, y 3) describir los

patrones de infiltración por parte de células mononucleares en la HBP.

Materiales y métodos

Se analizaron 173 piezas de resecciones transuretrales de la próstata (RTUP) practicadas durante el año 2008 y diagnosticadas de HBP. Tras un diagnóstico convencional, se seleccionó una muestra del estudio, constituida por pacientes menores de 57 años (9 pacientes) o de 80 años o más (20 pacientes) de edad en el momento del diagnóstico. Un anatomopatólogo (FM) examinó los cortes teñidos con hematoxilina-eosina para contar el número de nódulos mixoideos presentes en cada paciente y también el diámetro máximo y mínimo de los nódulos (con la herramienta de medición incorporada al microscopio DMD108 de Leica®).

En dos casos se realizaron técnicas inmunohistoquímicas de forma automatizada en un procesador TECH-MATE 500® (Dako). Se utilizó calor como método de recuperación de antígenos. Los anticuerpos primarios utilizados fueron CD3 (Dako) policlonal en dilución 1:100, CD20 (Dako) monoclonal en dilución 1:1.000 y CD68 (Dako) mononuclear en dilución 1:10.000 para las poblaciones linfoides, y vimentina, desmina y actina del músculo liso (todas de Dako) para las poblaciones de la estroma. Se eligió el método EnVision® (Dako) para detectar la reacción inmunitaria *in situ*.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 13.0 para Windows. En primer lugar, describimos todas las variables con porcentajes para las variables cualitativas y con medias y desviaciones estándares para las variables cuantitativas. En el análisis bifactorial se optó por la prueba de la *t* de Student para la comparación de medias y por la prueba de la *r* de Pearson para la correlación entre las variables cuantitativas tras verificar una distribución de Gauss de todos los valores analizados con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se definió un nivel de significación de $p < 0,05$ para todas las variables.

Resultados

Histopatología e inmunohistoquímica

El infiltrado linfohistiocítico en las piezas enteras de HBP fue muy heterogéneo en cuanto a grado y distribución, lo que deparó dos patrones: intersticial difuso (con células aisladas ubicadas entre los fibroblastos, miofibroblastos y células musculares lisas) y nodular (en el que las células formaron agregados densos con tendencia a formar nódulos y folículos sin centros germinales).

Se identificaron nódulos mixoideos (figs. 1 y 2) en el tejido conjuntivo del corion inmediatamente subyacente a la mucosa uretral, en la profundidad del esfínter periuretral y en el interior del tejido fibromuscular internodular. Estas lesiones mixoideas son micronódulos, a veces con bordes nítidos, pero en ocasiones peor definidos. Constan de una matriz mixoidea dentro de la cual pueden reconocerse células fusiformes del estroma que expresan vimentina, pero no actina del músculo liso (fig. 3) ni desmina. En todos los

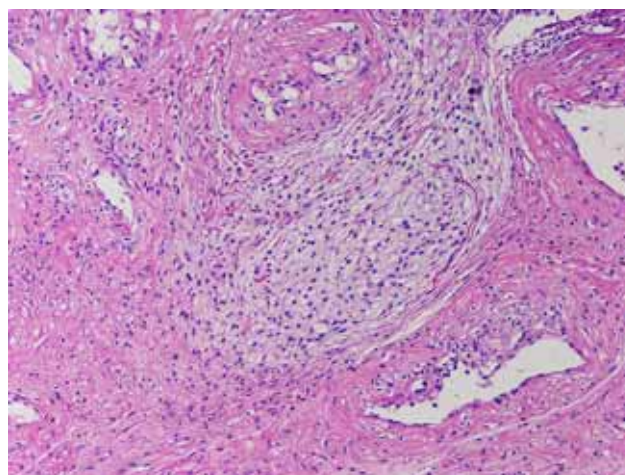


Figura 1 - Nódulo estromal incipiente con abundante sustancia fundamental mixoide en la parte central de la imagen (hematoxilina-eosina, 200 ×).

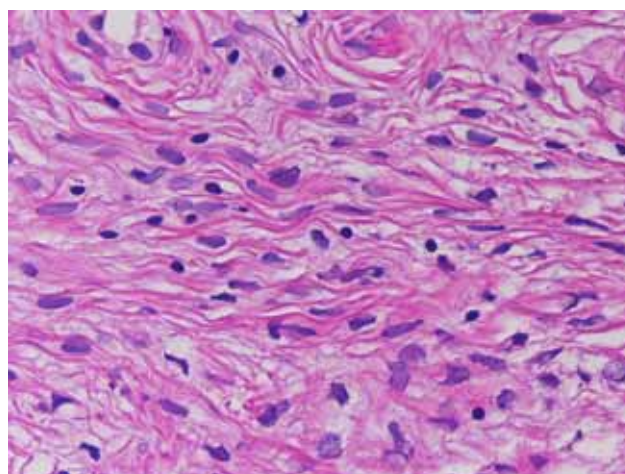


Figura 2 - Detalle de la imagen anterior en el que se aprecian células fusiformes del estroma y células linfoides aisladas con un núcleo hiper cromático redondo en el seno de sustancia fundamental y fibras de colágeno (hematoxilina-eosina, 600 ×).

nódulos se identificó un infiltrado inflamatorio mononuclear difuso intersticial con una distribución uniforme (fig. 4). Estas células mostraron positividad inmunohistoquímica para marcadores de linfocitos T (CD3) (fig. 5) o B (CD20) en una proporción similar; también se observó una población menos abundante de histiocitos (positivos para CD68) y muy ocasionales mastocitos.

Análisis estadístico: la edad media de los pacientes de la muestra íntegra fue de 73,83 años (desviación estándar de 13,77), pero fue de 53,89 (2,14) y 82,8 (2,14) en los jóvenes y ancianos, respectivamente. El número medio de bloques de parafina examinados en cada paciente fue de 9,28 (2,15), 9 (2,3) y 9,4 (2,11), en la muestra íntegra, los jóvenes y los ancianos, respectivamente.

El número medio de nódulos identificados en cada paciente fue de 0,48 (2,4), 0,33 (0,7) y 2 (2,7) en el grupo íntegro, los

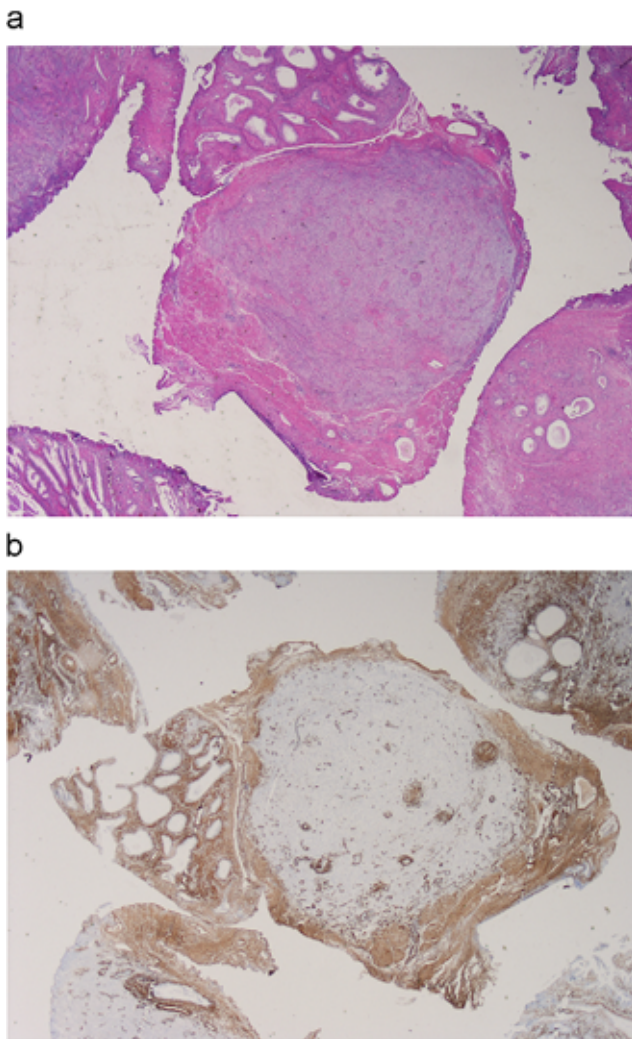


Figura 3 - a) Imagen a bajo aumento de un nódulo mixoide entre nódulos más desarrollados de hiperplasia benigna de próstata (hematoxilina-eosina, 40x). **b)** El mismo nódulo muestra negatividad para una tinción inmunohistoquímica contra la actina específica del músculo liso (inmunohistoquímica para actina, 40 x).

jóvenes y los ancianos, respectivamente. Los diámetros medios de los nódulos de menor y mayor tamaño fueron de 1,27 (1,06) y 3,17 (2,05) en la serie íntegra. Estos valores fueron de 1,06 (0,98) y 3,04 (2,1) y de 2,5 (0,7) y 4 (1,41) en los grupos de jóvenes y ancianos, respectivamente.

El análisis bifactorial con la prueba de la t de Student reveló una diferencia estadísticamente significativa entre el número medio de nódulos ($p=0,02$), que fue significativamente menor en los pacientes jóvenes. Aunque se constataron diferencias importantes entre los diámetros medios de los nódulos de menor y mayor tamaño entre ambos grupos, estas diferencias no alcanzaron significación estadística; sin embargo, con un valor de $p=0,07$, puede hablarse de una tendencia a la significación en el caso del diámetro del nódulo más pequeño. No se identificaron correlaciones significativas entre el número de nódulos y la edad del paciente ($p=0,11$) con la prueba de la r de Pearson.

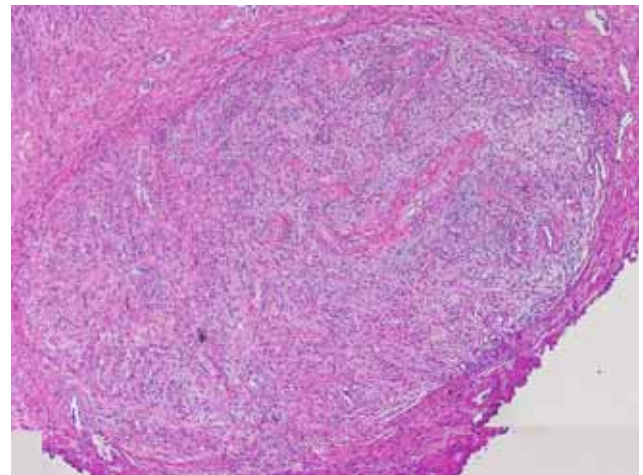


Figura 4 - Nódulo del estroma mixoide de mayor tamaño, con infiltración difusa del estroma intersticial por células mononucleares (hematoxilina-eosina, 100 x).

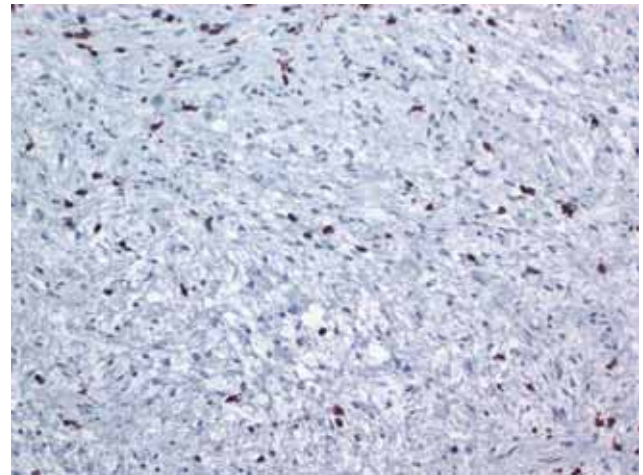


Figura 5 - Detalle de una tinción inmunohistoquímica contra CD3 en el que se aprecia reactividad de linfocitos T (inmunohistoquímica para CD3, 400 x).

Discusión

En la práctica habitual, y especialmente en las muestras derivadas de tumorectomías retropúbicas, la investigación histológica habitual revela con frecuencia un infiltrado linfocítico, con una incidencia variable de entre el 40-87% según diferentes autores²⁻⁵. Según nuestra experiencia, siempre está presente si se busca expresamente, aunque varía considerablemente en intensidad, con dos patrones diferenciados y, con frecuencia, coexistentes: en el primero predomina una infiltración difusa por células mononucleares, en el segundo se observan grupos nodulares de células linfocíticas además de este infiltrado. Gerstenbluth et al comunicaron que el grado del infiltrado inflamatorio aumenta con la edad y el volumen del adenoma, siendo insignificante en las personas menores de 55 años o con un peso de la próstata inferior a 35 g⁵.

Esta infiltración celular de los nódulos de la estroma debe diferenciarse de los cambios inflamatorios secundarios que acompañan con frecuencia a la HBP. En algunos casos hay focos inflamatorios agudos (neutrófilos) y granulomatosos crónicos (acumulaciones histiocíticas) o focos en forma de infiltración de células plasmáticas, sin una relación directa con el infiltrado linfocítico característico de la HBP.

En este trabajo se han analizado las lesiones histopatológicas iniciales en la HBP. Con esta finalidad se eligieron dos poblaciones de varones con HNP, jóvenes y ancianos (menores de 57 y mayores de 80 años) con el objetivo de comparar las lesiones histopatológicas identificadas en las piezas de las resecciones transuretrales de la próstata y tratar de definir la evolución morfológica de las lesiones. No se identificaron características morfológicas indicativas de la existencia de una hiperplasia (aumento de tamaño) difusa del estroma en la región de transición. Sin ignorar esta posibilidad, en nuestros pacientes hemos observado lesiones micronodulares, localizadas principalmente en el tejido conjuntivo del corion inmediatamente subyacente a la mucosa uretral y en la profundidad del esfínter periuretral.

Algunos de estos nódulos muestran un borde claramente definido, pero otros están mal definidos y todos están compuestos de una matriz mixoidea, en cuyo interior se han identificado células fusiformes de la estroma y células inflamatorias mononucleares dispersas, como linfocitos, histiocitos y mastocitos muy ocasionales.

Se ha observado que el número de nódulos es significativamente menor en los pacientes jóvenes y que aumenta con la edad (de 0,33 a 2). Consideramos que podría tratarse de la lesión más incipiente que puede reconocerse histopatológicamente en la HBP. Las células del estroma expresan vimentina, pero no muestran positividad para la actina del músculo liso ni la desmina. Este inmunofenotipo indica un origen fibroblástico de estas células. Además, esta población celular muestra actividad metabólica con secreción de mucopolisacáridos y proteoglicanos, que constituyen la característica matriz mixoidea o mucoide de estas lesiones nodulares. Los mastocitos también pueden contribuir a esta matriz mucoide.

Esta matriz es importante desde el punto de vista biológico porque permite la difusión de ciertos factores extracelulares solubles, como factores de crecimiento y citocinas, y también incrementa la migración de los diferentes tipos de células que se encuentran en los nódulos. En este entorno, las células de la estroma interactúan con las células inflamatorias, principalmente linfocitos B y T e histiocitos. Parece claro que esta interacción debe de ser importante, ya que se ha identificado una reacción inflamatoria constante con una distribución uniforme. Esta reacción también está presente en los nódulos de la estroma más evolucionados, en los que se han visto algunas características fenotípicas en las células fusiformes de la estroma que indican diferenciación leiomioblástica (expresión de actina) e incluso de células musculares lisas (que también expresan desmina). Esta «maduración» de los nódulos también se caracteriza por un aumento de la vascularización.

En nuestras muestras hemos tenido la oportunidad de observar todas las fases características de la morfogenia de la hiperplasia prostática. La lesión más inicial es el

nódulo mixoide con una matriz celular abundante, rica en mucopolisacáridos, y con una densidad celular escasa, correspondiente a elementos fibroblásticos que no se encuentran modificados desde el punto de vista funcional ni fenotípico. Se ha comprobado que de forma subsiguiente y concomitante se produce un aumento de la vascularización capilar y la maduración morfológica y funcional de los fibroblastos, los miofibroblastos y los miocitos⁶. Los nódulos del estroma desarrollados, según los datos de Bierhoff⁶ y nuestra propia experiencia⁷, muestran un infiltrado linfocítico desde el comienzo y también se acompañan de mastocitos en las fases muy iniciales. Este hecho resalta la importancia del infiltrado linfocítico en la etiopatogenia de la HBP, ya sea de naturaleza primaria o secundaria. Estas células activadas pueden liberar mediadores inflamatorios y factores de crecimiento⁷, que contribuyen de forma progresiva a una mayor lesión tisular, coincidentemente, a activar la proliferación del tejido hiperplásico, presumiblemente mediante una inhibición de factores reguladores de la apoptosis como BCL-2^{5,8}. La ausencia de granulocitos elimina la hipótesis de la infección bacteriana, mientras que la abundancia de linfocitos T refuerza la hipótesis inmunitaria.

En resumen, la HNP comienza con lesiones mixoideas microscópicas, formadas por células fibroblásticas y hematolinfoides inmaduras sobre un fondo mixoideo, que experimentan maduración morfológica y funcional para convertirse en nódulos del estroma. La reacción inflamatoria crónica se vincula principalmente a la patogenia de este trastorno. Hemos constatado un incremento del número de nódulos mixoinflamatorios de la estroma con la edad, y esto parece hablar por sí solo de la función etiopatogénica de estas lesiones en la HNP y de la naturaleza progresiva de esta enfermedad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore RA. Benign hypertrophy of the prostate. A morphological study. *J Urol.* 1943;50:680-710.
2. Vela Navarrete R, García Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, López Farré A. BPH and inflammation: Pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol.* 2003;44:549-55.
3. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: A histologic and bacteriologic study. *J Urol.* 1975;121:755-60.
4. Helpap B. Histological and immunohistochemical study of chronic prostatic inflammation with and without benign prostatic hyperplasia. *J Urol Pathol.* 1994;2:49-64.
5. Gerstenbluth RE, Seftel AD, McLennan GT, Rao RN, Corty EW, Ferguson K, et al. Distribution of chronic prostatitis in radical prostatectomy specimens with up-regulation of bcl-2 in areas of inflammation. *J Urol.* 2002;167:2267-70.
6. Bierhoff E, Vogel J, Benz M, Giefer T, Wernert N, Pfeifer U. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1996;29:345-54.

7. Kramer G, Steiner GE, Handsiyura A, Stix U, Haitel A, Knerer B, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate*. 2002;52:43-58.
8. Vela-Navarrete R, Escribano-Burgos M, Farré AL, García-Cardoso J, Manzarbeitia F, Carrasco C. *Serenoa repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005;173:507-10.