

Transüretral rezeksiyon sonrası gelişen prostat granüloomları *Prostate granulomas following transurethral resection*

Sema Bircan¹, Ferhat Kılıncı², Fazilet Kayaselçuk¹, Tulga Eğilmez², İlhan Tuncer¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ADANA

Prostat granüloomları farklı etiyoloji ve klinik öneme sahip sık görülmeyen lezyonlardır. Enfeksiyöz, allerjik (eozinofilik), posttransüretral ve nonspesifik olarak sınıflandırılabilir. En sık bildirilen son iki tiptir. Enfektif ve allerjik granüloomatöz prostatitler nadir görülür. Posttransüretral rezeksiyon granüloomları prostat biopsisi veya cerrahi girişime maruz kalmış hastalarda görülür. Bu çalışmada, transüretral prostat rezeksiyonu sonrasında gelişen üç olgu ile bir nonspesifik prostatik granüloom olgusu sunulmuştur. Posttransüretral rezeksiyon granüloomları morfolojik olarak diğer tip granüloomatöz prostatitlerden farklı, histolojik görünümü ile çarpıcı şekilde romatoid nodüle benzeyen lezyonlardır. Nonspesifik granüloomların tersine duktus veya asiniler ile spesifik ilişki göstermezler. Merkezindeki fibrinoid nekrozu palizatlanmış histiositler çevrelemektedir. Posttransüretral rezeksiyon granüloomu olarak bildirilen hastaların tamamında prostat biopsisi veya operasyon öyküsü bulunduğundan ayırıcı tanı öncelikle klinik öykü ve özel morfolojik bulgularına dayanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat, granüloomatöz prostatitis, posttransüretral

Granulomas of the prostate unusual lesions with diverse etiology and clinical significance, which may be divided into infective, allergic (eosinophilic), post-transurethral and non-specific. The latter two types have been most commonly reported. Infective and allergic granulomatous prostatitis are seen rarely. Posttransurethral resection granulomas are seen in patients who have undergone prior prostatic surgery or biopsy. In this study, we present three cases of prostatic granuloma following transurethral resection and one case of non-specific granuloma. Posttransurethral resection granulomas differ from other types of granulomatous prostatitis morphologically, in that they strikingly resemble to rheumatoid nodule. They are not specifically associated with ductus or acini as opposed to nonspecific granulomas. Central fibrinoid necrosis is surrounded by palisading histiocytes. Since a history of previous pros-

tatic surgery or biopsy is present in all patients as reported in literature regarding posttransurethral resection granulomas, differential diagnosis is established based on the clinical history and its peculiar morphologic features.

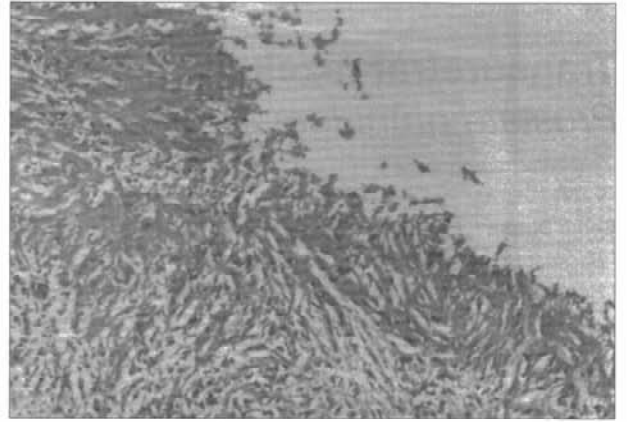
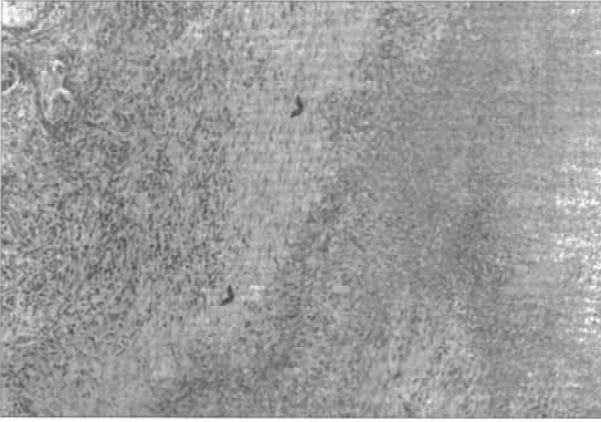
Key Words: Prostate, granulomatous prostatitis, posttransurethral

Prostat granüloomları sık görülmeyen, etiyolojileri ve klinik önemleri farklı histolojik lezyonlardır⁽¹⁾. Stillwell ve ark.⁽²⁾'nin serisine göre benign inflamatuvar prostat materyallerinin % 0.8'ini oluşturur. Epstein ve Hutchins⁽³⁾ tarafından spesifik, nonspesifik, post-transüretral ve allerjik granüloomatöz prostatit olmak üzere klinik olarak kullanışlı bir sınıflama sunulmuştur. En sık görülen, nonspesifik prostatittir ve bilinen enfeksiyöz ajanlarla ilişkisi yoktur^(1,2,5). Eozinofillerden zengin granüloomatöz prostatit allerji veya astım öyküsü olan olgularda nadiren gelişebilirken, sistemik granüloomatöz hastalıklara sekonder gelişmiş prostatik granüloom olguları da bulunmaktadır^(2,3).

Post-transüretral rezeksiyon (post-TUR) granüloomları prostat biopsisi veya cerrahi girişim öyküsüne sahip hastalarda görülen, patogenezi tam aydınlatılamamış bir prostatittir. Histolojik olarak romatoid nodülleri andıran granüloomlar izlenir. Hastalarda enfeksiyon hikayesi bulunmamaktadır^(1,6). Bu çalışmada üçü post-TUR, diğeri nonspesifik granüloomatöz prostatit olan dört olgu incelenmiş, birbirlerinden ayırt edilmesi gereken histopatolojik bulgular ve klinik özellikler vurgulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Haziran 2000 ile Ağustos 2001 tarihleri arasında arşivimizde bulunan 187 prostat transüretral rezeksiyon (TUR) materyali içerisindeki 4 granüloomatöz prostatitis olgusunu içermektedir. Hastalara ait klinik kayıtlar gözden geçirilmiş, olgulara ait materyallerin %10'luk formaldehid ve parafin takibi ile hazırlanmış hematoksilen-eozin (H&E) boyalı kesitleri yeniden incelenmiştir. Parafin kesitlere bakteri, basil ve mantar için PAS, giemsa özel boyaları uygulanmıştır.



Resim 1: Posttransuretral rezeksiyon granülomları. A: Santraldeki fibrinoid nekrozu çevreleyen palizatlanmış histiositler ve minimal kronik inflamasyon (ok) (H&E, x40). B: Prostatik çipin yüzeyine açılan granülom (H&E, x100).

BULGULAR

Klinik özellikler

Çalışma yaşları 66 ile 75 arasında (ortalama 72.2) olan dört olguyu içermektedir. Tüm olgular klinik olarak benign prostat hiperplazisini (BPH) düşündüren alt üriner sistem obstrüksiyonu, prostatitizm şikayetleriyle hastaneye başvurmuş, bir olguda diğer nedenlerle yapılan tetkikler sırasında radyolojik olarak mesanede kitle şüphesi, prostat hiperplazisi saptanmıştır. Hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar ile preoperatif üriner sistem enfeksiyonu, allerji veya astım öyküsü bulunmamaktadır. Üç olguda prostat TUR öyküsü mevcut olup (Tablo 1'de 1-3. olgular), 4.olgunun ilk operasyonudur. Cerrahi girişim öykülü hastaların ikisinde sırasıyla 2.5, 3 ay önceki TUR materyalleri bölümümüzde BPH olarak rapor edilmiş, 3. olgunun başka bir merkezde 8 yıl önce prostat operasyonu geçirdiği öğrenilmiştir. Ancak bununla ilgili patolojik veriler elde edilememiştir. Olgulara ait klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Patolojik özellikler

Dokuların makroskopik görünümü alışılmış prostat TUR spesmenlerinden farklılık göstermemektedir. Mikroskopik incelemede, BPH bulguları yanı sıra prostat cerrahi öyküsü bulunduran 1-3. olgularda romatoid nodülleri andıran, genelde elonge veya ovoid görünümde granülomlar dikkati çekmiştir. Merkezlerinde bulunan fibrinoid nekroz çevresinde band şeklinde, palizatik dizilenmiş epitelioid histiosit topluluğu ile arada seyrek multinükleer dev hücreler izlenmiş, periferinde çoğunlukla lenfositlerden oluşan, nadir plasmosit ve eozinofil lökosit içeren minimal inflamatuvar hücreler saptanmıştır (Resim 1A). Tariflenen granülomların prostatik asini, duktus veya kan damarlarıyla spesifik ilişki göstermeden stroma içerisinde dağınık bulunduğu dikkati çekmiştir. Bir kısmının kama şekilli görünüme sahip olduğu, taban kısımlarının prostatik çiplerin yüzeyinde yer aldığı, diğer bir deyişle granülomların yüzeyle ağızlaştığı dikkati çekmiştir (Resim 1B). Granülomların yer almadığı prostat

dokusunda bazı alanlarda prostatik çip yüzeylerinde fokal fibrinoid materyal alanları izlenmiştir. Tanımlanan olgulardan ikisine ait önceki TUR materyallerinin H&E kesitleri tekrar incelendiğinde benign prostat hiperplazisi dışında bir patoloji saptanmamıştır.

Cerrahi girişim öyküsü bulunmayan diğer olgunun mikroskopik incelenmesinde ise BPH görünümü yanı sıra prostatik lobüller, asiniler ile direkt ilişkili olan, bir kısmının merkezinde parçalanmış duktus veya asini epitel fragmanlarının yer aldığı, geniş alanı kaplayan granülom yapıları dikkati çekmiştir. Epitelioid histiosit, lenfosit, plazma hücresinden oluşan bu granülomlarda çok sayıda multinükleer dev hücrenin yer aldığı izlenmiş, kazeifikasyon nekrozu saptanmamıştır (Resim 2). Tüm olgularda parazit, spermatozoa veya mikroorganizma tesbit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Post-TUR granülomları ilk olarak Hedelin ve ark.⁽⁵⁾ tarafından ardışık TUR materyallerinde "nekrotizing" granülomlar olarak tanımlanmıştır. Stillwell ve ark.⁽²⁴⁾'nın 200, Epstein ve Hutchins⁽³¹⁾'in 62 olguluk granüloamatöz prostatitis serilerinde posttransuretral granülomlar olguların sırasıyla % 24.5 ve % 21'ini oluşturmaktadır. Mies ve ark.⁽¹⁾'nin 5 yıllık retrospektif çalışmasında benzer lezyonlara sahip 15 hasta saptanmış, bunların prostat TUR veya iğne biyopsisi öyküsüne sahip oldukları, orijinal birinci rezeksiyon ve/veya biopsi materyallerinde granülom yapısının bulunmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde TUR öyküsüne sahip olgularımızın ikisine ait örnekler tekrar incelendiğinde granülom görülmemiştir. Literatürde bildirilmiş tüm post-TUR granüloma sahip hastalarda bizim olgularımızda da belirtildiği gibi sistemik semptomlar, enfeksiyon ve konnektif doku hastalığı bulunmamaktadır. Histolojik olarak genel görünümleri belirgin şekilde romatoid nodüle benzermektedir.⁽¹⁻⁶⁾ Periferinde bulunan inflamasyon, bizim olgularımızda da saptadığımız gibi, genelde minimal olup, lenfosit zengin, arada plazmosit, seyrek eozin-

Vaka No	Yaş	Semptom ve Bulgular	1.Operasyon ve Tanı	2.Operasyon ve Tanı	İnterval
1	66	İdrar yapmada zorlanma, İdrar retansiyonu, 25 gün	TUR-P, BPH	TUR-P, Post-TUR-G	2.5 ay
2	73	Prostatizm, nokturi, 1 ay	TUR-P, BPH	TUR-P, Post-TUR-G	3 ay
3	75	Diğer tetkikler sırasında rastlantısal	TUR-P ?	TUR-P, Post-TUR-G	8 yıl
4	75	Prostatizm, 2 ay	TUR-P, NGP-BPH	-	-

TUR-P: Transüretral prostat rezeksiyonu, BPH: Benign prostat hiperplazisi

NGP: Nonspesifik granümatöz prostatit Post-TUR-G: Post-TUR granülomu

Tablo 1: Olguların Klinik ve Patolojik Özellikleri

nofil içermektedir. Ancak iki operasyon arasındaki süreye bağlı olarak granüloomlardaki inflamasyonun belli tip hücrelerden zengin olabileceği, ilk 2 ay içinde gelişen lezyonlarda eozinofillerin çok daha fazla olduğu, sürenin uzamasıyla lenfositlerin arttığı, eozinofillerin azaldığı bildirilmiştir^(3,5). Süreye göre değişen bu inflamatuvar özelliklerin granümatöz lezyonların histolojik alt tiplendirilmesinde sorun yaratabileceği, hatta bazı olguların yanlışlıkla eozinofilik (allerjik) granümatöz prostatitis şeklinde yorumlanabileceği, geçmişte bu tür zorluklarla karşılaşıldığı belirtilmiştir^(3,7).

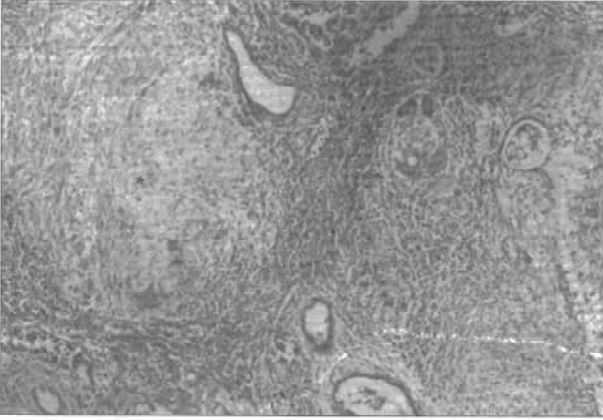
Post-TUR granülomu olarak bildirilen serilerde iki prostat girişimi arasındaki süre çok değişkendir. Mies ve ark.'nın⁽¹⁾ serisinde 1-52 ay, Lee ve ark.'nın⁽⁶⁾ serisinde 48 gün-13 ay olup, lezyonları tanımlayan Hedelin ve ark.'nın⁽⁵⁾ serisinde ise 1 hafta-14 ay olarak bildirilmiştir. Stillwell ve ark.'nın⁽²⁾ serisinde ise bu süre 1 gün ile 5 yıl arasında değişmektedir. Bizim olgularımızda ise sırasıyla 2.5 ay, 3 ay ve 8 yıl olarak bulunmuştur. Literatürde bildirilenlere göre 8 yıl en uzun intervaldır. Bu sonuçlar granüloomların belirgin şekilde hızlı gelişebileceğini, erken reobstrüksiyona neden olabileceğini düşündürmekle birlikte yıllar sonra da oluşabileceğini göstermektedir.

Ayırıcı tanıda nonspesifik granümatöz prostatitler ile spesifik enfeksiyon etkenleri, allerjik granümatöz prostatitler yer almaktadır. Granülom formasyonu en sık olarak nonspesifik granümatöz prostatitte görülür ki, sunduğumuz 4. olgumuzda olduğu gibi prostatik lobüllerin epitelyal ve stromal komponentlerinin yerini alan, dilate duktus veya asiniler ile yakın ilişkide olan non-nekrotizan granüloomların varlığıyla karakterizedir. Duktus veya asinilerin birçoğu rüptüre olmuş veya parsiyel hasarlanmış olup, çevresinde bol lenfosit, plazmosit, histiositler ve multinükleer dev hücreler izlenir. Nötrofil ve eozinofil lökosit olabilir. Enfeksiyöz ajanlar mevcut değildir^(1,3,7-9). Hastalarda ateş veya diğer sistemik semptomlarla birlikte ani başlangıçlı alt üriner sistem obstrüksiyon semptomları bulunabilir ve antibiyotiklerle desteklenen transüretral rezeksiyon kütatiftir^(1,2). Bu histolojik görünümün aksine post-TUR granüloomlarında fibrinoid nekrozu palizatik dizelenmiş histiositler çevrelemektedir. Granüloomun içerisinde veya periferinde parçalanmış

prostatik gland veya duktusun olmaması nonspesifik granümatöz prostatitten ayırt etmede önemlidir^(1,3,6). İmmunohistokimyasal incelemede nonspesifik granüloomların çevresindeki inflamatuvar hücrelerin büyük bir kısmının T-lenfosit immunofenotipinde olduğu, B-lenfositlerin duktal veya epitelyal yapılardan uzakta ve az oldukları saptanmıştır. Granülom içindeki hasarlanmış duktus ve gland epitellerinde PSA (prostat spesifik anti-jen) ekspresyonunda azalma izlenmiştir. Bu durum enfeksiyon veya prostatik sekresyonun stromaya salınımı sonrasında prostatik epitelin T lenfosit aracılı aktif yıkımı sonucu gelişiyor olabilir^(8,9).

Klinik ve patolojik ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer antite allerjik (eozinofilik) granümatöz prostatittir. Primer olarak astımlı erkeklerde veya atopi bulgularında görülür, genellikle agresif gidişlidir. Granüloomların önemli bir bölümünü çok sayıda eozinofiller oluşturur. Lezyonların büyüklüğü ve görünümündeki düzenlilik, stroma boyunca yaygın eozinofil infiltrasyonu ayırt edici histolojik özellikleridir. Aşırı fibrinoid nekroz ve vaskülit kötü prognostik bulgulardır ve prostatla birlikte visseral organ tutulumları da bulunabilir^(1,3,7). Mikobakteri, mantar veya spiroket enfeksiyonları sonucu gelişebilen prostat granüloomları nadir, fakat önemli nedenlerdir. Sistemik veya lokal semptomlar preoperatif olarak enfeksiyona ışık tutmamaktadır. Tanı, doku kesitlerinde organizmanın gösterilmesine dayanabilir⁽¹⁾.

Post-TUR granüloomların etiyolojisi bilinmemektedir. Ancak histolojisi patogenezi bilinmeyen diğer bir hastalık olan romatoid nodüle belirgin benzemektedir. Romatoid nodüllerin patogenezi açıklamak için ileri sürülen lokal iskemi, enfeksiyöz ajanlara veya toksinlere reaksiyon ve immunité aracılığıyla gelişen sitotoksite hipotezleri bu granüloomların gelişmesinde rol oynayabilir⁽¹⁾. Bildirilen tüm post-TUR granülooma olgularının tamamında TUR veya iğne biyopsisi öyküsü mevcut olup, olgularımızın ikisinde de saptadığımız üzere birinci prostat materyallerinde lezyon izlenmemektedir. Bu bulgu granüloomların gelişimiyle cerrahinin bağlantılı olduğunu düşündürmektedir^(1,3,6). Buna göre, cerrahi ile bağlantılı bir madde veya olay tarafından değişmiş kollajene reaksiyon olduğu düşünülmüş, TUR boyunca prostatik dokuyu çıkarmak



Resim 2: Non-spesifik granülatöz prostatitis. Bitişikteki prostatik duktus veya asinusları kapsayan epitelioid histiositler, lenfositler, plazma hücreleri ve multinükleer hücrelerden oluşan granülatöz inflamasyon (yıldız) (H&E, x40).

için kullanılan elektrokoterin meydana getirdiği direkt ısı koagülasyonu suçlanmıştır ⁽¹⁾. Epstein ve Hutchins'in ⁽²⁾ vurguladığı üzere granülomların bir kısmının prostat çip-lerinin yüzeyinde devamlılık göstermesi patogeneizde önceki travmatik hasarın rolünü destekleyebilir. Ancak üzerinde durulması gereken önemli nokta bildirilen olguların bazılarında prostat iğne biyopsi öyküsünün bulunmasıdır ⁽³⁾. Bu nedenle bu teori, iğne biyopsisi sonrasında gelişen granülomları açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Morfolojisi hipersensitivite reaksiyonunu düşündürmekle birlikte ilişkili bir enfeksiyöz ajan veya yabancı materyal gösterilememiştir ⁽¹⁾. Nitekim erken dönemde saptanan bazı granülomların eosinofillerden zengin olması hipersensitivite reaksiyonunun granülo- mun sadece başlangıç fazında sınırlı olduğunu düşündürmektedir ^(3,5).

Sonuç olarak post-TUR granülomları klinik ve morfolojik olarak diğer tip granülatöz prostatitlerden fark-

lı, özel histolojik görünümüne sahip lezyonlardır. Patologlar için önemi önceki cerrahi girişimi göstermesi ve diğer granülatöz prostatitlerden ayırt edilmesi gerektiğini işaret etmesidir. Prostat dokusunda romatoid nodüle benzeyen bu özel morfolojili granüomla karşılaşıldığında olguda prostat biyopsi veya TUR öyküsünün olup olmadığı, eğer varsa önceki materyalde granülomun bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır. Tedavileri belirgin şekilde farklı olan bu lezyonların ayırıcı tanısı klinik öykü ve histopatolojik özelliklere dayanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mies C, Balogh K, Stadecker M. Palisading prostate granulomas following surgery. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 217-221.
2. Stillwell TJ, Engen DE, Farrow GM. The clinical spectrum of granulomatous prostatitis: A report of 200 cases. *J Urol* 1987; 138: 320-3.
3. Epstein JI, Hutchins GM. Granulomatous prostatitis: Distinction among allergic, nonspecific, and post-transurethral resection lesions. *Hum Pathol* 1984; 15: 818-25.
4. Eyre RC, Aaronson AG, Weinstein BJ. Palisading granulomas of the prostate associated with prior prostatic surgery. *J Urol* 1986; 136: 121-2.
5. Hedelin H, Johansson S, Nilsson S. Focal prostatic granuloma. A sequel to transurethral resection. *Scand J Urol Nephrol* 1981; 15: 193-6.
6. Lee G, Shepherd N. Necrotising granulomata in prostatic resection specimens-a sequel to previous operation. *J Clin Pathol* 1983; 36: 1067-70.
7. Epstein JI, Wojno KJ. The Prostate and Seminal Vesicles. In: Stenberg SS, editor. *Diagnostic Surgical Pathology*. Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. Vol 2. p1893-18.
8. Dhundee J, Maciver AG. An immunohistological study of granulomatous prostatitis. *Histopathology* 1991; 18: 435-41.
9. Bryan RL, Newman J, Campbell A, Fitzgerald G, Kadow C, O'Brien JM. Granulomatous prostatitis: a clinicopathological study. *Histopathology* 1991; 19: 453-7.