

PROSTATITICKÝ SYNDROM – ASYMPTOMATICKÁ PROSTATITIDA

MUDr. Kamil Belej, FEBU

Urologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha

Asymptomatický zánět prostaty lze diagnostikovat z preparátů po operacích pro benigní hyperplazii nebo karcinom prostaty a vzorků po biopsii pro zvýšení hladiny PSA. Spolu s muži se zvýšeným počtem leukocytů v exprimátu prostaty nebo ejakulátu, zjištěném při vyšetření neplodnosti nebo jiných onemocnění, se pacienti řadí do prostatitidy kategorie IV dle NIH/NIDDK. I když není jasný klinický význam uvedené kategorie jsou v článku uvedeny současné poznatky o této klinické jednotce.

Klíčová slova: prostata, biopsie, histologie, PSA.

PROSTATIC SYNDROME – ASYMPTOMATIC PROSTATITIS

Asymptomatic prostatic inflammation can be detected from BPH and prostate cancer surgical specimens, or in prostatic biopsies taken because PSA levels are elevated. Together with men with elevated white cells count in EPS/semens during evaluation for infertility or other disorders patients are classified as category IV prostatitis. However clinical relevance of this particular category is unknown current knowledge about this clinical entity is mentioned in the article.

Key words: prostate, biopsy, histology, PSA.

Urolog. pro Praxi, 2007; 8(6): 281–284

Definice

Prostatitický syndrom kategorie IV odpovídá asymptomatickému zánětu prokázanému po biopsii, operaci, nebo při vyšetření prostaty při pitvě. Podobně jako u prostatitického syndromu kategorie III zatím nebyl definitivně stanoven význam těchto nálezů díky neurčité korelaci klinických a histologických nálezů. Do uvedené kategorie patří i muži s přítomností leukocytů v exprimátu prostaty nebo ve spermatu při vyšetření neplodnosti nebo jiných one-

mocnění, obojí nezávisle na výsledku kultivačních vyšetření. Vzhledem k odlišné podstatě obou nálezů jsou obě uvedené skupiny popsány odděleně. Navzdory mnoha nejasnostem existují údaje použitelné v běžné praxi a ty jsou uvedeny v článku.

Histologická klasifikace

S rostoucím počtem biopsií prostaty v rámci snahy o včasný záchyt karcinomu prostaty se často objevuje v popisu vzorků i zánětlivá infiltrace. Histologický po-

jem prostatitidy znamená přítomnost tkáňové infiltrace zánětlivými buňkami. Obvykle se hodnotí popisně podle jejich přítomnosti (např. neutrofilních leukocytů), mononukleárních leukocytů (lymfocytů, makrofágů, plazmatických buněk), eozinofilních leukocytů nebo granulomů. Podle charakteru infiltrace, dalších změn (edém, hyperemie, jizvení atd.) a spektra buněk lze zánět histologicky charakterizovat jako akutní nebo chronický. V rámci snahy o standardizaci vyšetření, hodnocení výsledků léčby a podkladů pro výzkum

v této oblasti byl vytvořen konsenzus pro hodnocení patologických nálezů. Histopatologický klasifikační systém prostatitidy by měl umožnit srovnání studií hodnotících samotné onemocnění, ale i další stavy v oblasti dolních močových cest. Konsenzus publikovaný v r. 2001 (18) je kombinací zkušeností a nálezů získaných z literárních zdrojů a vlastních nálezů dvou velkých center v Severní Americe (Queen's University v Kingstonu a University of Washington v Seattlu). Po schválení návrhu urology i patology v dalších centrech je klasifikace určena pro hodnocení nálezů po biopsii prostaty a resekčních nebo ablačních operacích prostaty.

Kromě klasifikačních kritérií uvedených v tabulce je potřeba připomenout několik základních pravidel hodnocení nálezů. Při popisu objemu postižené tkáně je potřeba použít absolutní velikost nebo procento postižené tkáně, které se váže k dalším charakteristikám nálezu (zánětlivé buňky, lokalizace, charakter). Samozřejmostí je popis dalších změn v prostatické tkáni. Důležitým poznatkem je, že corpora amylacea, jež se velmi často vyskytují v prostatických žlázkách a vývodech, nejsou obvykle spojena s histologickým nálezem zánětu. Výjimku tvoří větší tělíka utlačující okolní tkáň nebo obturující určitou část žlázek, což může způsobit reaktivní změny v postižené oblasti. Mezi obvyklé ultrazvukové, endoskopické a histologické nálezy patří prostatolitiáza. Obvykle se vyskytuje na periférii centrální zóny jako projev retence a následné kalcifikace obsahu žlázek. Zatímco u mužů s příznaky prostatitického syndromu se nález spojuje s horšími klinickými a laboratorními nálezy (20), její incidence u asymptomatických mužů je poměrně vysoká a považuje se spíše za projev stárnutí a ne za patologickou entitu (8). To se týká zejména drobných konkrémentů difúzně rozestých po periférii centrální zóny. Větší konkrémenty jsou některými autory považovány za příčinu bakteriální perzistence, ale tato souvislost nebyla jednoznačně potvrzena. Corpora amylacea ani prostatolitiáza, podobně jako periuretrální zánětlivé infiltráty, nebyla zahrnuta do histologické klasifikace, jelikož není jasný jejich vztah k zánětlivým infiltrátům u asymptomatických nemocných. Samotná klasifikace se nezmiňuje o korelaci s dalšími klinickými nálezy a v jedné studii bylo například prokázáno, že lokalizace zánětlivých změn podle této klasifikace neovlivňuje hladinu PSA a jediným významným faktorem byla perivaskulární infiltrace, jež zde není uvedena (9). I přes jisté nedostatky autorů na závěr článku konstatují, že stávající klasifikaci nelze zdaleka považovat za kompletní a ideální a lze ji brát spíše jako východisko pro další výzkum. Zatím není stanoveno, který z hodnocených parametrů a v jakém rozsahu má největší klinický význam a zda je takto pojaté hodnocení dostatečné. Klasifikace je

Tabulka 1. Doporučená klasifikace prostatických zánětlivých infiltrátů podle (18)

Lokalizace	Histologický nález
Glandulární	Zánětlivé infiltráty ve vývodech, žlázkách nebo v epitelu
Periglandulární	Zánětlivé infiltráty ve stromatu kolem vývodů nebo žlázek ve vzdálenosti < 50 µm
Stromální	Zánětlivé buňky ve stromatu prostaty mimo vývody nebo žlázky ve vzdálenosti ≥ 50 µm od nich
Rozsah	Plocha tkáně postižená infiltráty zánětlivých buněk
Fokální	< 10 %
Multifokální	10–50 %
Difúzní	> 50 %
Stupeň	Morfologický popis (hustota typických zánětlivých buněk, počet/mm ²)
Mírný	Jednotlivé zánětlivé buňky, z nichž většina je oddělena nepostiženou tkání (< 100)
Střední	Splývající pruhy zánětlivých buněk bez poškození tkáně nebo tvorbou lymfoidních uzlíků nebo folikulů (100–500)
Těžký	Splývající pruhy zánětlivých buněk s poškozením tkáně nebo tvorbou lymfoidních uzlíků nebo folikulů (> 500)

odrazem současných poznatků o zánětech prostaty, poskytuje možnost rámcového srovnání nálezů a výsledků léčby.

Biopsicky prokázaná asymptomatická prostatitida

Histologicky prokázaný zánětlivý nález má největší význam u pacientů po biopsii prostaty v rámci včasné detekce karcinomu. V případě potvrzení karcinomu ztrácí smysl hodnotit rozsah a charakter zánětu a jeho vztah k dalším nálezům, zejména k PSA. Tato otázka ale vyvstane po vyloučení zhoubného onemocnění. Jelikož se rozhodování o dalším postupu často řídí právě podle hladiny PSA, jsou dále uvedeny současné poznatky o vztahu zánětu a sérové hladiny antigenu a strategie jejich hodnocení. Potíže často spočívají již ve stanovení samotného PSA. Variabilita hodnot antigenu, která existuje v rámci jedné laboratoře, se označuje jako variační koeficient. Obvykle se pohybuje mezi 3–8 % a je potřeba jej brát v úvahu při opakovaném vyšetření a posuzování změn PSA v čase. Nejlépe to ukázala studie (1), ve které byly hodnoceny změny PSA v odstupu jednoho týdne po dobu jednoho měsíce u pacientů se zvýšenou hladinou PSA nad 4 ng/ml a negativní biopsií prostaty. Variační koeficient byl 5,3 %, ale 76 % nemocných mělo hodnoty vyšší než standardní kolísání v rámci laboratoře (10,4–14,1 %). Byla zjištěna přímá závislost mezi variabilitou jednotlivých hodnot a průměrnou hodnotou. To znamená, že čím vyšší PSA, tím vyšší odchylky od průměrné hodnoty byl zjištěn při zachování variačním koeficientu. Způsobuje to potíže zejména u nemocných s vyšším PSA, kde je vždy potřeba vyloučit karcinom prostaty. U těchto nemocných se doporučuje provedení rebiopsie nejenom pro vysoké riziko karcinomu, ale i pro potíže s hodnocením změn PSA v průběhu dalšího sledování. Jsou to pacienti s PSA > 10 ng/ml nebo muži s nižší hladinou a vysokou variabilitou hladin PSA.

Jiná studie potvrdila, že s počtem opakovaných vyšetření se snižuje variabilita naměřených hodnot v případě, že nemocný nemá karcinom prostaty (14).

Zároveň nebyla prokázána závislost mezi individuální variabilitou a intervaly mezi odběry. I z dalších studií vyplývá, že míra kolísání hladin se mezi jednotlivými pacienty liší a že změna hodnoty PSA o méně než 20 % vyplývá z biologické a analytické variability. Doporučuje se tudíž provádět opakované odběry v jedné laboratoři a výhodou je, že není nutno přesně dodržovat intervaly mezi odběry. To je potřeba si uvědomit zejména při hodnocení nálezů u nemocných s několika dostupnými hodnotami, u nichž by bylo možno stanovit určitý individuální referenční interval. I když je tento závěr jednoznačný, nedostal se do povědomí odborné veřejnosti a v praxi se nepoužívá. Princip sledování změn PSA v čase byl zaveden v roce 1992 (2). Autoři zjistili, že hodnoty PSA velocity (PSAV), jak byl parametr nazván, vyšší než 0,75 ng/ml/rok jsou typické pro karcinom. Praktické použití tohoto parametru vyžaduje opakovaná vyšetření (minimálně tři) po dobu 18–24 měsíců, což je doba dost dlouhá na definitivní rozhodování. Navíc uvedená hodnota platí pro PSA 4–10 ng/ml a v několika dalších studiích autoři doporučují jiné hraniční hodnoty (6). Postupem času se objevil další parametr – čas zdvojení hodnoty PSA (PSA doubling time, PSADT). Bohužel se jeho využití zaměřilo jen na karcinom prostaty a není k dispozici žádné komplexnější hodnocení u benigních onemocnění prostaty.

Spojitosť klinické akutní prostatitidy a zvýšené hladiny PSA je známá od počátku zavedení antigenu do klinické praxe, kdy byl prokázán dobrý efekt antibiotické léčby na normalizaci antigenu (4). I když není stanoven interval, ve kterém lze jednoznačně určit definitivní efekt léčby, je spíše důležité sledovat dynamiku změn. Obvykle stačí 2–3 vyšetření v odstupu 1–3 měsíců, podle nichž se dá rozhodovat o další strategii. Po normalizaci hladiny stačí prodloužit interval na 6–24 měsíců. V opačném případě je potřeba uvažovat o provedení biopsie, pokud by byla indikována i bez předchozího průkazu zánětu. Při posuzování vlivu asymptomatického akutního, či chronického histologicky prokázaného zánětu na PSA není nadále jasné, zda zánětlivý infiltrát může

či nemůže ovlivnit hladinu antigenu (11). Předpokládá se, že mechanismus zvýšení PSA je zprostředkován zvýšenou permeabilitou tkání, jelikož se při imunohistochemickém vyšetření neprokázala zvýšená exprese PSA v epiteliálních buňkách v okolí zánětlivých infiltrátů (10). Vyšší PSA byl v této studii prokázán jen u nemocných s chronickým zánětem označeným jako aktivní, kde kromě obvyklých nálezu zánětlivých buněk a degenerativních změn byl zjištěn i edém a hyperémie postižené tkáně. Doposud však nebyly definovány parametry, které by měl histologický zánětlivý nálezh splňovat, aby bylo možné kvalifikovaně rozhodnout, zda je hladina PSA ovlivněna zánětem či nikoliv. Obecně se uznává, že u pacientů s chronickým prostatitickým syndromem kategorie IV se postupuje jako u jakéhokoliv jiného muže se zvýšeným PSA a hladinu celkového a volného PSA nelze považovat za diagnostickou pro prostatitický syndrom, ať je jakákoliv (15).

Pokud se rozhodneme pro antibiotickou léčbu u asymptomatického pacienta s průkazem zánětu v biopsii prostaty, je potřeba vybrat pacienty, kteří jsou indikováni k včasné rebiopsii. Jsou to pacienti s viditelným nebo hmatným ložiskem, hladinou PSA ≥ 10 ng/ml, f/t PSA $\leq 10\%$ a pozitivní rodinnou anamnézou (12). Po vyloučení nádoru rebiopsií lze postupovat jako u ostatních, tzn. podat antibiotika s dobrým průnikem do prostaty (cotrimoxazol, fluorochinolony, doxycyklin) po dobu 4–6 týdnů a zopakovat vyšetření v odstupu 2–3 měsíců po ukončení léčby. Ani ze studií s největší úspěšností normalizace PSA však nelze stanovit prognostické faktory úspěchu uvedené léčby. Jestli nedojde k normalizaci hladiny a nebyla provedena rebiopsie, je potřeba prodiskutovat stav s nemocným a indikovat její opakování do 6–12 měsíců. Na druhou stranu je jen vzácně indikovaná třetí biopsie jelikož nemá významnější diagnostický přínos (5) a důležitější jsou změny sledovaných parametrů v čase. Pokud nemocný odmítá provedení rebiopsie, lze jej sledovat. Stabilní nebo kolísající hodnoty PSA odebrané v odstupu 3–12 měsíců znamenají malou pravděpodobnost přehlédnutí signifikantního karcinomu. I u těchto mužů lze při pochybnostech aplikovat antibiotika a provést kontrolu v určitém odstupu od primární diagnostiky, jelikož existuje část nemocných, u kterých se může PSA normalizovat.

Vzhledem k časté koincidenci zánětu a benigní hyperplazie prostaty v biopsii je důležité připomenout, že u mužů po opakované biopsii se zvýšeným PSA byla nejdůležitějším parametrem pro zvýšení PSA (při regresní analýze) velikost prostaty (23%), a až pak zánět (7%) (16). Proto může být u hraničních případů přínosné měření objemu prostaty pomocí rektální ultrasonografie a stanovení PSA denzity. Spíše než řídit se absolutní hodnotou (doporučeno autory této koncepce) je vhodné individualizovat ná-

lezy a hodnotit případné změny v čase (3). Ve studii hodnotící výskyt asymptomatické prostatitidy u nemocných s BPH byla před operací i na začátku výkonu odebrána kultivace moči (17). Před endoresekcí byl v obou lalocích proveden hluboký řez a odeslán na kulturační vyšetření. Určitý stupeň zánětu byl prokázán ve všech vzorcích, ale postižená tkáň netvořila více než 1 % z objemu. Nejčastěji se vyskytoval periglandulární infiltrát. Mezi nemocnými se zavedeným katetrem před operací a pacienty bez katetru a mezi pacienty s pozitivní nebo negativní kultivací vzorku získaného při operaci nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v žádném histologickém ukazateli (lokalizace a intenzita zánětu). U mužů bez karcinomu prostaty nebyla zjištěna závislost mezi hladinou PSA a hodnocenými parametry zánětu.

I přes předpokládanou souvislost mezi nízkým poměrem volného a celkového PSA (f/t PSA) u mužů s karcinomem prostaty optimální hranice není zatím stanovena a předpověď incidence se podle jednotlivých hodnot významně liší. Existují určité důkazy o tom, že zánět prostaty může snížit f/t PSA (13), ale

v jiných studiích nebyla souvislost prokázána. V nedávné práci (19) byl hodnocen vliv zánětu na hodnoty f/t z hlediska skríningu karcinomu prostaty. Zahrnovala asymptomatické pacienty s PSA ≥ 4 ng/ml nebo f/t PSA $< 20\%$. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi hodnotami f/t PSA u mužů s benigními nálezy nebo pacienty s prokázaným karcinomem u žádné z uvedených hodnot. Při srovnání hodnot f/t PSA mezi jednotlivými kategoriemi bylo zjištěno, že nebyl statisticky významný rozdíl mezi pacienty s benigní hyperplazií prostaty a chronickým zánětem. Muži s akutním zánětem měli hodnoty srovnatelné s nemocnými s karcinomem prostaty a statisticky významně nižší než f/t u pacientů s BPH nebo chronickým zánětem. V diskuzi ke studii se uvádí, že podání antibiotik u mužů s nízkým poměrem f/t a prokázaným akutním zánětem by mohlo identifikovat nemocné s biologicky aktivním karcinomem prostaty. Pacienti bez odezvy na antibiotika by měli podstoupit rebiopsii. V jiném souboru nemocných po transrektální biopsii prostaty indikované pro PSA ≥ 4 ng/ml nebo f/t $< 18\%$ byli srovnáni pacienti podle výsledku histologického

vyšetření (21). Hladina volného PSA se nelišila mezi hodnocenými skupinami. Autoři konstatují, že samotná hladina volného PSA není použitelná a důležité je hodnotit poměr f/t. Poměr byl významně nižší u karcinomu prostaty než u zbylých diagnóz. U podskupiny nemocných s hladinou PSA > 10 ng/ml byly získány stejné výsledky.

Asymptomatická prostatitida prokázaná z ejakulátu nebo exprimátu

Další důležitou skupinou nemocných s prostatitidou kategorie IV jsou muži s nálezem leukocytů v ejakulátu nebo exprimátu z prostaty. Uvádí se, že až 20% mužů s poruchou plodnosti má signifikantně zvýšený počet leukocytů v ejakulátu a muži s klinickými příznaky prostatitidy mají poruchy morfologie a pohyblivosti spermií (7). Je však velmi obtížné najít kauzální souvislost a až zlepšení nálezu po empiricky nasazené antibiotické nebo antiflogistické léčbě přináší definitivní odpověď na spojitost těchto nálezů u konkrétního pacienta. Navíc není jednoznačné, zda

zánětlivé infiltráty v prostatě zvyšují pravděpodobnost výskytu leukocytů v exprimátu nebo ejakulátu (22). Uvedené problémy se nejvíce týkají právě pacientů bez klinických příznaků. Na rozdíl od mužů s histologicky prokázaným zánětem směřuje diagnostika k vyloučení subklinické infekce metodami popsány v článku o bakteriální prostatitidě. Týká se to zejména průkazu *Neisseria gonorrhoeae* a intracelulárních mikroorganismů (23). Při pozitivním nálezu je potřeba nemocného léčit a provést kontrolní kultivaci po ukončení antibiotické léčby. U pacientů s negativním nálezem je vhodnější provést kontrolní vyšetření za několik týdnů než empirické podání antibiotik. Ani v této situaci však nejsou k dispozici žádná jednoznačná doporučení.



MUDr. Kamil Belej, FEBU
Urologické oddělení, ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200,
169 02 Praha 6-Střešovice
e-mail: belejkam@uvn.cz

Literatura

1. Boddy JL, Dev S, Pike DJ et al. Intra-individual variation of serum prostate specific antigen levels in men with benign prostate biopsies. *BJU Int* 2004; 93(6): 735–738.
2. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA* 1992; 267: 2215–2220.
3. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ et al. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol* 2003; 169(2): 589–591.
4. Dalton DL. Elevated serum PSA due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989; 33: 465.
5. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol*. 2005; 12 Suppl 1: 44–48.
6. Etzioni RD, Ankerst DP, Weiss NS et al. Is prostate-specific antigen velocity useful in early detection of prostate cancer? A critical appraisal of the evidence. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(20): 1510–1515.
7. Everaert K, Mahmoud A, Depuydt C et al. Chronic prostatitis and male accessory gland infection – is there an impact on male infertility (diagnosis and therapy)? *Andrologia* 2003; 35(5): 325–330.
8. Geramoutsos I, Gytopoulos K, Perimenis P et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004; 45(3): 333–337.
9. Gümüş BH, Neşe N, Gündüz Ml et al. Does asymptomatic inflammation increase PSA? A histopathological study comparing benign and malignant tissue biopsy specimens. *Int Urol Nephrol*. 2004; 36(4): 549–553.
10. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y et al. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1994; 25(2): 91–96.
11. Chang SG, Kim CS, Jeon SH et al. Is chronic inflammatory change in the prostate the major cause of rising serum prostate-specific antigen in patients with clinical suspicion of prostate cancer? *Int J Urol* 2006; 13(2): 122–126.
12. Kawachi MH et al. Prostate Cancer Early Detection. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v. 2. 2007. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf
13. Lorente JA, Arango O, Bielsa O et al. Effect of antibiotic treatment on serum PSA and percent free PSA levels in patients with biochemical criteria for prostate biopsy and previous lower urinary tract infections. *Int J Biol Markers*. 2002; 17: 84–89.
14. Lujan M, Paez A, Sanchez E et al. Prostate specific antigen variation in patients without clinically evident prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 1311–1313.
15. Nadler RB, Collins MM, Probert KJ et al. Prostate-specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2006; 67(2): 337–342.
16. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154(2): 407–413.
17. Nickel JC, Downey J, Young I et al. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999; 84(9): 976–981.
18. Nickel JC, True LD, Krieger JN et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001; 87(9): 797–805.
19. Rowe EW, Laniado ME, Walker MM et al. Incidental acute prostatic inflammation is associated with a lower percentage of free prostate-specific antigen than other benign conditions of the prostate: a prospective screening study. *BJU Int* 2006; 97(5): 1039–1042.
20. Shoskes DA, Lee CT, Murphy D et al. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2007; 70(2): 235–238.
21. Stancik I, Luftenegger W, Klimpfinger M et al. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol* 2004; 46(6): 760–764.
22. Tsuboi N, Nishimura T, Chen H et al. Relation of leukocytosis in prostatic fluid and inflamed prostatic tissue. *J Nippon Med Sch*. 2007; 74(3): 210–216.
23. Weidner W, Wagenlehner FM, Diemer T. Chlamydia infections of the male: what is relevant for urologists? *Urologe A*. 2006; 45(12): 1504–1508.