

EVOLUCIÓN MORFOLÓGICA DE LA HIPERPLASIA DE PRÓSTATA*

F. ALGABA ARREA*, I. TRIAS**, L. LÓPEZ***,
J.M. RODRÍGUEZ-VALLEJO****, J. GONZÁLEZ ESTEBAN****

*Sección de Patología Fundació Puigvert. Barcelona. **Servicio de Patología. Fundació Privada-Clínica Plató. Barcelona. ***Servicio de Documentación Médica. Fundació Puigvert. Barcelona.
****MSD España. Madrid.

PALABRAS CLAVE:

Patología hiperplasia de próstata. Nódulos estromales de la próstata. Nódulos glandulares de la próstata.

KEY WORDS:

Prostate hyperplasia. Prostate stromal nodes. Prostate nodes.

Actas Urol Esp. 24 (6): 463-467, 2000

RESUMEN

OBJETIVO: Hallar un modelo morfológico del desarrollo de la hiperplasia prostática.

MÉTODOS: Se estudia la zona de transición de 60 pacientes (30 con obstrucción infravesical, y otros 30 sin síntomas obstructivos), cuantificándose la superficie de dicha zona, el número de nódulos estromales puros y glándulo-estromales, el área nodular de cada uno de ellos, y el área no nodular de la zona de transición, correlacionando cada uno de estos parámetros con la edad, de acuerdo a la situación clínica.

RESULTADOS: La mayor área de la zona de transición se observa en los pacientes obstruidos, que es de $1376,83 \pm 408,17 \text{ mm}^2$ frente a los $321,39 \pm 151,49 \text{ mm}^2$ en los asintomáticos, y, a expensas, sobre todo, al incremento del número de nódulos glándulo-estromales (17 vs 2.2), y de su tamaño, correlacionándose con la edad ($p = 0,03$). También hay un moderado incremento del área no nodular.

CONCLUSIONES: Estos hallazgos sugieren que el inicio de la hiperplasia prostática puede ser un incremento homogéneo de la zona de transición, y que en algunos pacientes, probablemente por factores locales, se produce el desarrollo nodular, preferentemente glándulo-estromal, tanto por el aumento del número de nódulos como de su tamaño.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To find a morphologic model of the development of prostate hyperplasia.

METHODS: Study of the transitional zone in 60 patients (30 with infravesical obstruction, 30 with no obstructive symptoms) and quantification of the involved surface, number of pure stromal and glandular-stromal nodes, node area for each of them, and non-nodular area of the transitional zone, correlating each parameter to age based on clinical status.

RESULTS: The greater transitional zone area is seen in patients with obstruction: $1376.83 \pm 408.17 \text{ mm}^2$ vs $321.39 \pm 151.49 \text{ mm}^2$ in asymptomatic patients, mainly due to a higher number of glandular-stromal nodes (17 vs 2.2) and their size, with a correlation to age ($p = 0.03$). Moderate increases of non-nodular areas are also found.

CONCLUSIONS: These findings suggest that onset of prostate hyperplasia may be due to a consistent increase of the transitional area, and that in some patients, probably because of local factors, nodular development occurs as a result of both an increase in nodes number and size.

*Parcialmente patrocinado por "University Grant" de MSD

Apesar de que el agrandamiento de la próstata es ya conocido desde hace varios siglos¹, no es hasta la primera mitad del siglo XX cuando se empieza a constatar que la próstata es un órgano compuesto por diversas partes (*lóbulos, regiones o zonas*), y que este aumento corresponde a un proceso de hiperplasia (HP) (*incremento del número de células*) restringido a una sola área de la glándula²⁻⁵, concretamente a la zona de transición del modelo de McNeal³.

El aspecto morfológico característico de la HP es el arreglo nodular del tejido epitelial, conectivo y muscular, proliferados, pero esta transformación nodular ya está presente mucho antes de que aparezca la sintomatología (HP microscópica), por lo que el patólogo sólo dispone de muestras histológicas de procesos hiperplásicos muy evolucionados, lo que impide saber cuáles son los cambios iniciales, y la evolución de las lesiones.

La pretensión de este trabajo es la de detectar los cambios iniciales de la HP, e intentar definir cómo se llega a establecer su típico aspecto multinodular.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se han comparado 30 próstatas de pacientes afectos de cáncer vesical que han precisado cistoprostatectomía, y que en ningún momento refieren síntomas obstructivos, y 30 piezas de adenomectomía en pacientes con claros síntomas obstructivos infravesicales, procurando que el rango de edades sea lo más similar posible.

Método

Las próstatas de los pacientes no obstruidos, y las piezas de adenomectomía han sido fijadas, completas, en formol al 10%, tamponado, durante 24-48 horas. Una vez fijadas se han seccionado transversalmente, cada 3 mm, y se ha escogido en cada paciente una sección completa, correspondiente a la parte media, supra veru-montanum, de la zona de transición (pacientes asintomáticos) y la porción media de la pieza de adenomectomía, considerando que en ambos casos se está teniendo representación de una porción similar de la zona de transición.

De cada una de los cortes se ha realizado una sección panorámica teñida con hematoxilina-eosi-

na, se han identificado la zona de transición (en los enfermos asintomáticos) y se han identificado los nódulos, distinguiendo los estromales puros, de los que contienen elementos glandulares (nódulos glándulo-estromales).

Para la evaluación del área de transición se ha usado la fórmula de la elipse. Se ha determinado el diámetro promedio de los nódulos (estromales y glándulo-estromales por separado), con lo que en cada próstata se ha determinado: el número de nódulos, el diámetro promedio de los nódulos estromales y de los glándulo-estromales, y con la fórmula del círculo el área nodular estromal y el área nodular compuesta, y por consiguiente se ha podido determinar el área no nodular de la zona de transición (área total menos área nodular).

Asimismo se ha registrado la indemnidad o distorsión de la zona periuretral.

Análisis estadístico

Los parámetros mencionados se han agrupado según el paciente haya sido asintomático u obstructivo, y se ha buscado la relación, en cada uno de estos grupos, con la edad. Para ello se ha utilizado el software SPSS windows 5.0 (licencia 661741). Se ha utilizado el chi cuadrado con la corrección de Yates, el test paramétrico de Student y el test de Mann-Whitney.

RESULTADOS

En los pacientes asintomáticos la media de edad fue de $60,96 \pm 7,73$ (rango de 48 a 75), y en los sintomáticos de $71,73 \pm 6,97$ (rango 61 a 83) (Tabla I).

Área de la zona de transición (Fig. 1)

El área media de los casos asintomáticos fue de $321,39 \pm 151,49$ mm², sin relación con la edad ($p = 0,59$). En las próstatas de enfermos obstruidos el área fue de $1376,83 \pm 408,17$ mm² y tampoco había relación estadísticamente significativa con la edad ($p = 0,07$).

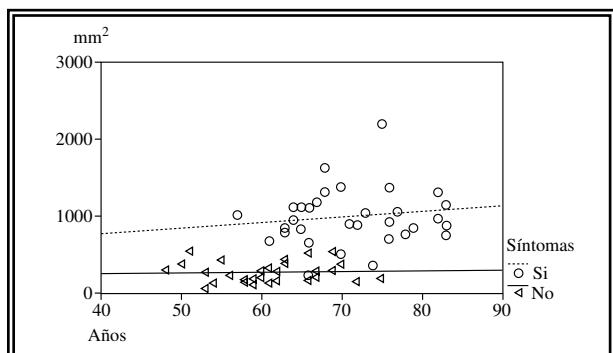
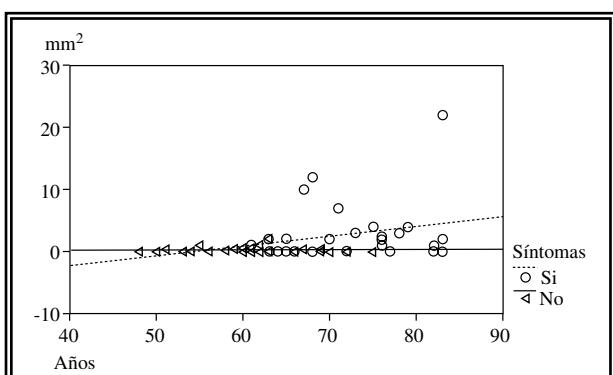
Nódulos estromales puros (Fig. 2)

El número de nódulos estromales puros varió de 0 a 2 en los enfermos asintomáticos ($0,25 \pm 0,44$), sin relación con la edad ($p = 0,8$), de un diámetro promedio de $0,7 \pm 1,17$ mm y un área nodular estromal de $1,20 \pm 2,89$ mm², sin

TABLA I

CUANTIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS

	Pacientes asintomáticos	Pacientes obstruidos
Área de la Zona de transición	$321,39 \pm 151,49 \text{ mm}^2$ (de 70,69 a 628,32 mm ²)	$1376,83 \pm 408,17 \text{ mm}^2$ (de 314,16 a 249,57 mm ²)
Número de nódulos estromales puros	$0,25 \pm 0,44$ (de 0 a 2)	$2,75 \pm 4,67$ (de 0 a 22)
Diámetro de los nódulos estromales puros	$0,7 \pm 1,17 \text{ mm}$ (de 0 a 3 mm)	$1,63 \pm 1,71 \text{ mm}$ (de 0 a 5,5 mm)
Área nodular estromal pura	$1,20 \pm 2,89 \text{ mm}^2$ (de 0 a 14,4 mm ²)	$15,20 \pm 21,93 \text{ mm}^2$ (de 0 a 70,69 mm ²)
Número de nódulos Glándulo-estromales	$2,32 \pm 2,25$ (de 0 a 8)	$17,28 \pm 7,72$ (de 3 a 34)
Diámetro de los nódulos Glándulo-estromales	$3,18 \pm 2,50 \text{ mm}$ (de 0 a 10 mm)	$5,36 \pm 1,96 \text{ mm}$ (de 3 a 12 mm)
Área glándulo-estromal Nodular	$35,77 \pm 52,8 \text{ mm}^2$ (de 0 a 251,12 mm ²)	$358 \pm 191,29 \text{ mm}^2$ (de 75,4 a 1006,27 mm ²)
Área no nodular de la zona de transición	$284,41 \pm 131,95 \text{ mm}^2$ (de 70,69 a 556,69 mm ²)	$1003,63 \pm 361,94 \text{ mm}^2$ (de 238,76 a 2195,97 mm ²)

**FIGURA 1.** Evolución del área de la zona de transición según edad.**FIGURA 2.** Número de nódulos estromales según edad.

relación con la edad ($p = 0,8$). En los enfermos obstruidos el número de estos nódulos varió de 0 a 22 ($2,75 \pm 4,67$), con un diámetro promedio de $1,63 \pm 1,71 \text{ mm}$, y un área nodular estromal de $15,20 \pm 21,93 \text{ mm}^2$, sin relación con la edad ($p = 0,2$).

Nódulos glándulo-estromales (Fig. 3)

La zona de transición de los pacientes asintomáticos tenía $2,32 \pm 2,25$ nódulos de este tipo, sin relación con la edad ($p = 0,6$), siendo su diámetro promedio de $3,18 \pm 2,50 \text{ mm}$, por lo que el área nodular media era de $35,77 \pm 52,81 \text{ mm}^2$, sin ninguna relación con la edad ($p = 0,2$). En los pacientes con obstrucción el número de nódulos fue de $17,28 \pm 7,72$, sin relación con la edad ($p = 0,2$), con un diámetro promedio de $5,36 \pm 1,96 \text{ mm}$ y un área nodular de $358 \pm 191,29 \text{ mm}^2$, habiendo una relación lineal entre el diámetro promedio y el área nodular y la edad ($p = 0,03$ y $p = 0,01$, respectivamente).

Área no nodular

El área no nodular de la zona de transición en los pacientes asintomáticos fue de $284,41 \pm 131,95 \text{ mm}^2$, sin ninguna relación con la edad

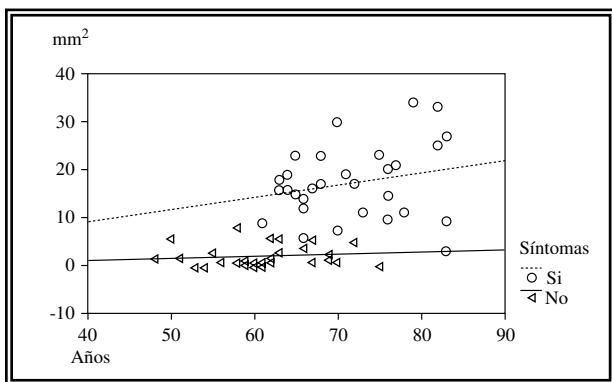


FIGURA 3A. Número nódulos glandulares según edad.

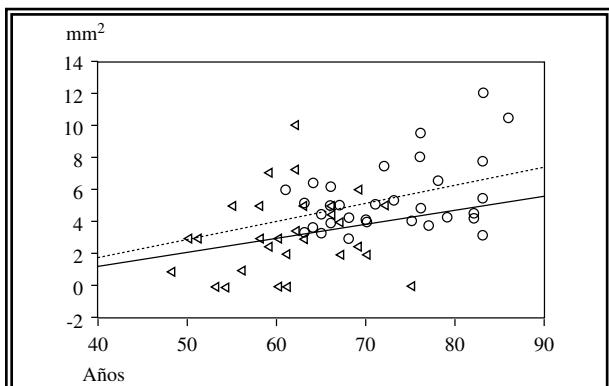


FIGURA 3B. Tamaño (diámetro) nódulos glandulares, según edad.

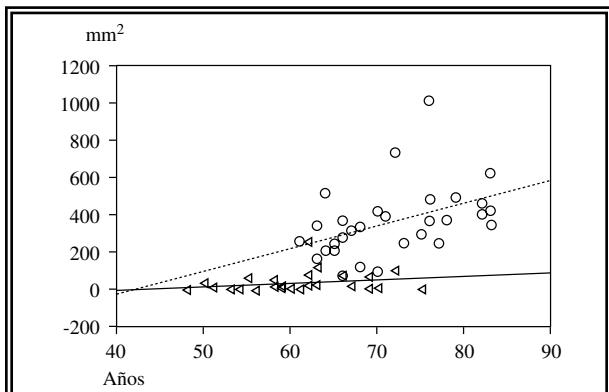


FIGURA 3C. Área nodular glandular según edad.

($p = 0,8$). En los enfermos con obstrucción fue de $1003,63 \pm 361,94 \text{ mm}^2$, y tampoco se demostró correlación con los grupos por edades ($p = 0,14$).

Zona periuretral

La estructura periuretral estaba más preservada en los pacientes asintomáticos, sin embargo al comparar los grupos por edades no se encontró diferencias entre ellos.

DISCUSIÓN

Aún con la reciente comunicación de que es posible encontrar esporádicamente nódulos prostáticos semejantes a los de la hiperplasia en la zona periférica⁷, los meticulosos estudios histológicos²⁻⁴, así como con microradiografías⁵ sustentan que el agrandamiento benigno de la próstata es un fenómeno exclusivo de la zona de transición (según el modelo de McNeal)³. Lo que no está tan establecido es la secuencia de los cambios histológicos, que condicionan el característico aspecto nodular a la HP.

A pesar de que es bien sabido que en el desarrollo de la HP intervienen tanto elementos celulares glandulares (epiteliales) como estromales (mesénquima) el inicio de la lesión se ha atribuido al componente epitelial (Albaran), al mesenquimal (Reischawer) o a ambos a la vez (McNeal)⁸. Esto denota el desconocimiento que tenemos de la evolución de la lesión, lo que dificulta la evaluación de las terapias farmacológicas, que suelen actuar sobre uno u otro de los componentes celulares.

Los estudios morfométricos han mostrado que en la HP predomina el tejido mesenquimal^{9,10}, e incluso se ha demostrado la preponderancia del tejido conectivo sobre el muscular liso¹¹, pero estos hallazgos no han aclarado la evolución morfológica de la lesión.

En este estudio hemos intentado cuantificar los nódulos, con el fin de ver la evolución morfológica de la HP.

De acuerdo con nuestros hallazgos vemos que el área de la zona de transición de los pacientes asintomáticos se mantiene prácticamente igual a lo largo del tiempo, mientras que en los enfermos con obstrucción ésta ya es mayor de entrada e incrementa de una forma más pronunciada con la edad del paciente. Este hallazgo corrobora lo ya constatado de un incremento progresivo del peso de la próstata^{12,13}, certificando que éste acontece, preferentemente, en los pacientes sintomáticos.

En cuanto a los nódulos vemos:

a) Los nódulos estromales puros son escasos, persisten prácticamente iguales, en número y tamaño, a lo largo de las diferentes décadas de la vida, tanto en varones asintomáticos como con obstrucción, y que es frecuente que estén ausentes en pacientes con HP obstructiva. Por lo que si

bien parece ser que la estroma juega un papel primordial en la inducción de la HP¹⁴, y constituye uno de los elementos histicos fundamentales¹¹, no es por el tejido conectivo en si que se desarrolla el típico aspecto nodular de la lesión.

b) Los nódulos con un componente epitelial (la mayoría en combinación con el estromal) son mucho más abundantes y mayores en los pacientes con síntomas, incrementando el área nodular paralelamente a la edad ($p = 0,03$).

El área no nodular de la zona de transición varía poco con la edad, pero es mucho mayor desde el inicio en los enfermos obstrutivos.

Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que, posiblemente, la zona de transición tiene primero un aumento armónico, con pequeños nódulos, tanto estromales puros, como compuestos, y que en los casos con HP sintomática el mayor volumen se alcanza a consecuencia del aumento en el número y tamaño de los nódulos con componente epitelial¹⁵, lo que justifica la búsqueda de factores locales que puedan inducir esta proliferación epitelial.

REFERENCIAS

1. STEG A: A chronicle of achievements in the history of benign prostatic hyperplasia. Oxford Clinical Communication 1992; 3-17. Oxford.
2. GIL VERNET S: Patología urogenital: biología y patología de la próstata. Madrid. Editorial Paz Montalvo 1953; 1 (2): 1-72.
3. McNEAL JE: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol 1978; 15: 340-345.
4. FRANKS LM: Benign nodular hyperplasia of the prostate: A review. Ann R Coll Surg Engl 1954; 14: 92-106.
5. JONES DR, PARKINSON MC, GRIFFITHS GJ, DAVIES RLI, PEELING WB: Origin and structure of benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1990; 66: 506-508.
6. SCHRÖDER FH, BLOM JHM: Natural history of benign prostatic hyperplasia (BPH). Prostate 1989 (suplemento 2): 17-22.
7. OHORI M, EGAWA S, WHEELER TM: Nodules resembling nodular hyperplasia in the peripheral zone of the prostate gland. J Urol Pathol 1994; 2: 223-233.
8. LAWSON RK: Etiology of benign prostatic hyperplasia. En Prostate diseases. Editor: Lepor, Lawson. lo 7, pag. 89-95. Editorial Sdaunders 1993; 7 (7): 89-95. Filadelfia.
9. BARTSCH G, MÜLLER HR, OBERHOLZER M, ROHR HP: Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and benign prostatic hyperplasia. J Urol 1979; 122: 489-491.
10. BARTSCH G, FRICK J, RUEGG I: Electron microscopic stereological analysis of the normal human prostate and benign prostatic hyperplasia. J Urol 1979; 122: 481-486.
11. COSTA P, ROBERT M, SARRAZIN B, MOTTE N, NAVRATIL H: Quantitative topographic distribution of epithelial and mesenchymal components in benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1993; 24: 120-123.
12. BERRY SJ, COFFEY DS, WALSH PC, EWING LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: 474-479.
13. KITAGAWA N, ICHIKAWA T, AKIMOTO S, SHIMAZAKI J: Natural course of human benign prostatic hyperplasia with relation to urinary disturbance. Prostate 1994; 24: 279-284.
14. CUNHA GR, LUNG B, REESE B: Glandular epithelial induction by embryonic mesenchyme in adult bladder epithelium of BAIB/c mice. Invest Urol 1980; 17: 302-304.
15. PRICE H, McNEAL JE, STAMEY TA: Evolving patterns of tissue composition in benign prostatic hyperplasia as a function of specimen size. Hum Pathol 1990; 21: 578-585.

Dr. F. Algaba Arrea
(Servicio de Patología)
Fundació Puigvert
C/ Cartagena, 340-350
08025 Barcelona

(Trabajo recibido el 28 Diciembre de 1999)