



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE UROLOGICHE CICLO XXII

*Utilizzo di Sildenafil citrato nella prevenzione della
fibrosi dei corpi cavernosi nella IPP e
nell'invecchiamento*

CANDIDATO

DOTT. MARIO DI MARTINO

TUTOR

PROF. VINCENZO ALTIERI

COORDINATORE DEL DOTTORATO

PROF. CARLO PAVONE

Anno Accademico 2010-2011

INDICE

INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO	1
CENNI DI ANATOMIA	1
RAZIONALE DELLO STUDIO	3
SCHEMA DELLO STUDIO	5
MATERIALI E METODI.....	7
CRITERI DI INCLUSIONE	7
METODI	8
RISULTATI	13
RACCOLTA DATI ANAMNESTICI.....	13
RACCOLTA DATI STRUMENTALE	14
DISCUSSIONE.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	21

INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio dell'utilizzo di Sildenafil citrato nella prevenzione della fibrosi dei corpi cavernosi non può prescindere da un'iniziale inquadramento delle strutture bersaglio e delle patologie che le modificano, alterandone, quindi, l'anatomia e la loro funzione.

CENNI DI ANATOMIA

L'integrità della muscolatura liscia cavernosa è sicuramente una condizione necessaria alla realizzazione dei fenomeni erettivi anche se non è da sola sufficiente a garantire l'erezione⁽¹⁾. Quest'ultima, infatti, potrà risultare impossibile qualora non sia supportata dalla integrità dello "scheletro fibroso" del pene costituito dalla tunica albuginea.

La tunica albuginea è una componente anatomica la cui conservazione è fondamentale per quel che concerne il fenomeno erettile: essa agisce comprimendo le venule dislocate sotto la tunica. Si assiste, in questo caso, ad una riduzione del flusso ematico in uscita favorendo l'espansione dei sinusoidi (dovuta al rilasciamento delle cellule muscolari lisce). Tale funzione è permessa dalla perfezione del reticolo elastico-collagenico. La microstruttura della

tunica albuginea è formata, infatti, da onde di fibre collageniche a cui si agganciano micro fibrille elastiche che vanno a mò di tiranti da un'onda all'altra. Tale struttura elastica fa sì che le venule trans-albuginee vengano compresse dalla tunica stessa in fase di tumescenza del pene. Si viene così a bloccare il ritorno venoso, momento essenziale per il mantenimento⁽¹⁾. La perdita di tale integrità, evidenziabile con microscopia ottica e Scanning Electron Microscopy (SEM) comporta un deficit della normale funzione erettile. Il microscopio elettronico, è un tipo di microscopio che non sfrutta la luce come sorgente di radiazioni ma un fascio di elettroni. Nel microscopio elettronico a scansione un fascio di elettroni colpisce il campione che si vuole osservare, e da questo vengono emesse numerose particelle fra le quali gli elettroni secondari. Questi elettroni vengono individuati da uno speciale rivelatore e convertiti in impulsi elettrici. Il fascio non è fisso ma viene fatto scandire: viene, cioè, fatto passare sul campione in una zona rettangolare, riga per riga, in sequenza⁽⁵⁾.

RAZIONALE DELLO STUDIO

A sostegno, inoltre, dell'importanza dell'integrità micro strutturale della tunica albuginea ai fini dei fenomeni erettili è significativo evidenziare come alterazioni della stessa sono presenti anche nell'invecchiamento e nella induratio penis plastica (IPP) associati a DE. La IPP è una patologia idiopatica caratterizzata da placche (fibrotiche prima, calcifiche poi) dovute ad un'eccessiva deposizione di fibre di collagene, ed una carenza di fibre elastiche, il cui decremento è paragonabile a quanto accade nei casi di deficit erettile dell'anziano. I controlli sani, invece, presentano un background di fibre elastiche assolutamente nella norma. La Induratio Penis Plastica (IPP) o malattia di La Peyronie, dal nome del chirurgo che la scoprì nel 1743, è una malattia del pene a causa non ancora ben nota, caratterizzata da una fibrosi circoscritta della tunica albuginea, la guaina scarsamente vascolarizzata che riveste i corpi cavernosi del pene. L'area di fibrosi, definita genericamente "placca", costituisce una limitazione alla elasticità del pene durante l'erezione determinando una curvatura verso il versante malato. Le cause, come già detto, non sono note. Il riscontro frequentissimo delle placche

sulla linea mediana del pene nella regione ventrale o dorsale di esso ha fatto ipotizzare che alla base della malattia vi siano traumi o microtraumi ripetuti nel tempo a carico del pene eretto che determinano lesioni, anche minime, di quell'area della tunica albuginea che si trova a livello del setto di separazione tra i due corpi cavernosi (setto intercavernoso). Infatti il rivestimento dei corpi cavernosi presenta fibre circolari intorno a ciascuno di essi e fibre a decorso longitudinale che li rivestono consensualmente. Sulla linea mediana queste fibre ad andamento ortogonale tra loro si incontrano nel setto intercavernoso. Un trauma a pene eretto può scollare questi due strati di fibre lacerandoli. A queste lacerazioni, uniche o ripetute, conseguono i normali processi riparativi dell'organismo che, all'inizio, producono fenomeni di infiammazione locale e, nel tempo, probabilmente, in individui predisposti, la formazione di una cicatrice. Questa costituisce la tipica "placca" della IPP. Col passare del tempo questi processi cicatriziali si stabilizzano, vi si depositano sali di calcio col risultato finale di placche calcifiche immodificabili, tipiche delle IPP stabilizzate⁽²⁾.

SCHEMA DELLO STUDIO

L'IPP e l'invecchiamento sono condizioni accomunate da una spiccata attività fibroblastica con una produzione abnorme di fibre di collagene a discapito di fibre elastiche. E', dunque, ipotizzabile che l'impiego di Sildenafil⁽³⁾, già utilizzato con successo nel trattamento preventivo della fibrosi cavernosa che si verifica dopo l'intervento di prostatectomia radicale, possa inibire il processo di "collagenizzazione" che si verifica nell'induratio penis plastica e nell'invecchiamento con conseguente alterazione micro strutturale della microarchitettura cavernosa e deficit erettile⁽⁴⁾. Il presente studio è finalizzato alla formulazione di un protocollo sperimentale per la valutazione del trattamento della IPP e dei fenomeni degenerativi dei corpi cavernosi legati all'invecchiamento con l'impiego di Sildenafil citrato. Lo studio è stato condotto su 3 gruppi di 20 pazienti per un periodo complessivo di 3 anni.

Inoltre, al di là dell'attenta osservazione dell'effetto del Sildenafil citrato sulla prevenzione della fibrosi dei corpi cavernosi nell'IPP o nella fibrosi diffusa documentata dell'anziano, obiettivo secondario è stato valutare se tale effetto è dose dipendente e gli eventuali

vantaggi clinici traslati dai risultati laboratoristici⁽⁶⁾. Quindi l'eventuale risposta e il miglioramento della disfunzione erettile sarà un endpoint secondario ma di interessante completamento.

MATERIALI E METODI

CRITERI DI INCLUSIONE

Da Gennaio 2008 a Novembre 2008 sono stati arruolati al nostro studio 60 pazienti con età compresa tra 50 e 78 anni. Tutti i pazienti arruolati risultano affetti da IPP o da fibrosi clinicamente rilevante e sono stati esclusi pazienti con patologie concomitanti cardiovascolari ed ormonali. E' stata studiata per tutti i pazienti l'attività sessuale anche se non presente quale criterio di inclusione per ottenere dati esaustivi sull'endpoint secondario e cioè il miglioramento dei pazienti con la terapia qualora fosse presente disfunzione erettile. Nello studio i pazienti sono stati classificati in tre differenti bracci. Nel braccio A sono stati inclusi 20 pazienti non sottoposti ad alcuna terapia farmacologica; nel braccio B, 20 in terapia con il Sildenafil 50 mg e nel braccio C 20 pazienti in terapia con il Sildenafil 100 mg⁽⁷⁾.

METODI

Tutti i pazienti, prima dell'eventuale trattamento, sono stati sottoposti al seguente studio:

- anamnesi e valutazione con questionari (IIEF)
- E.O.
- Rigiscan notturno
- Ecografia peniena dinamica
- Biopsia dei corpi cavernosi

Con un'accurata valutazione della storia clinica e con le 15 domande del questionario (International index of erectil function) abbiamo raccolto importanti dati su fattori scatenanti e patologie eventualmente concomitanti e sul ruolo della patologia di base sulla disfunzione erettile⁽⁸⁾.

Questionario IIEF:

Domanda 1: Quante volte durante l'attività sessuale ha ottenuto un'erezione?

Domanda 2: Quando ha avuto erezioni in seguito a stimoli sessuali, le sue erezioni sono state sufficientemente rigide per la penetrazione?

Domanda 3: Quando ha tentato un rapporto sessuale, quante volte è stato capace di entrare (penetrare) nel partner?

Domanda 4: Durante il rapporto sessuale, *quanto spesso* è stato capace di mantenere l'erezione dopo che era entrato (penetrato) nel partner?

Domanda 5: Durante il rapporto sessuale, *quanto difficile* le è risultato mantenere l'erezione fino al completamento del rapporto?

Domanda 6: Quante volte ha tentato un rapporto sessuale?

Domanda 7: Quando ha tentato di avere un rapporto sessuale, *quanto spesso* è risultato per lei soddisfacente?

Domanda 8: Quante volte ha goduto del suo rapporto sessuale?

Domanda 9: Quando ha avuto stimoli sessuali oppure un rapporto completo, quante volte ha eiaculato?

Domanda 10: Quando ha avuto stimoli sessuali, oppure un rapporto completo, quante volte ha provato la sensazione dell'orgasmo?

Domanda 11: Quante volte ha avvertito il desiderio sessuale?

Domanda 12: Come definirebbe il suo livello di desiderio sessuale?

Domanda 13: Quanto si è sentito soddisfatto complessivamente della sua *vita sessuale*?

Domanda 14: Quanto si è considerato soddisfatto relativamente alla *relazione sessuale* con il suo partner?

Domanda 15: Come valuta la *fiducia* nelle sue capacità di ottenere e mantenere l'erezione?

L'esame di importanza fondamentale nella valutazione della corretta fisiologia dell'erezione è rappresentato dal sistema Rigiscan, che monitorizza le eventuali erezioni peniene notturne.

Durante un sonno fisiologico di 6-8 ore si verificano dalle 3 alle 5 erezioni spontanee contemporaneamente alle fasi REM. In un soggetto normale con regolari fasi di sonno REM, gli episodi erettili raggiungono una rigidità compresa tra l'80 ed il 100% con una durata media di 30 minuti ciascuno. Con tale metodica possiamo discriminare i deficit erettili organici da quelli psicogeni. Infatti gli episodi notturni prescindono da qualsiasi influenza psicologica.

L'ecografia peniena è importante soprattutto per rilevare alterazioni dell'ecostruttura dei corpi cavernosi, la regolarità dello spessore delle guaine e del setto intracavernoso, la regolare morfologia ed ecostruttura del corpo spongioso dell'uretra, la localizzazione di alcuni tratti delle arterie cavernose.

L'Eco-Color-Doppler, ovvero, la parte dinamica è una metodica diagnostica che permette di combinare i dati dell'ecografia tradizionale con le informazioni derivanti dai flussi ematici.

L'esame inizia con lo studio delle strutture peniene e del tessuto erettile in condizioni basali. Dopo questa fase preliminare si procede

alla farmaco infusione di prostaglandine. Si osserverà successivamente la progressiva dilatazione delle arterie cavernose e delle loro collaterali documentandone la morfologia. L'esame viene eseguito con rilevazioni doppler ogni 5 minuti per circa 25 minuti.

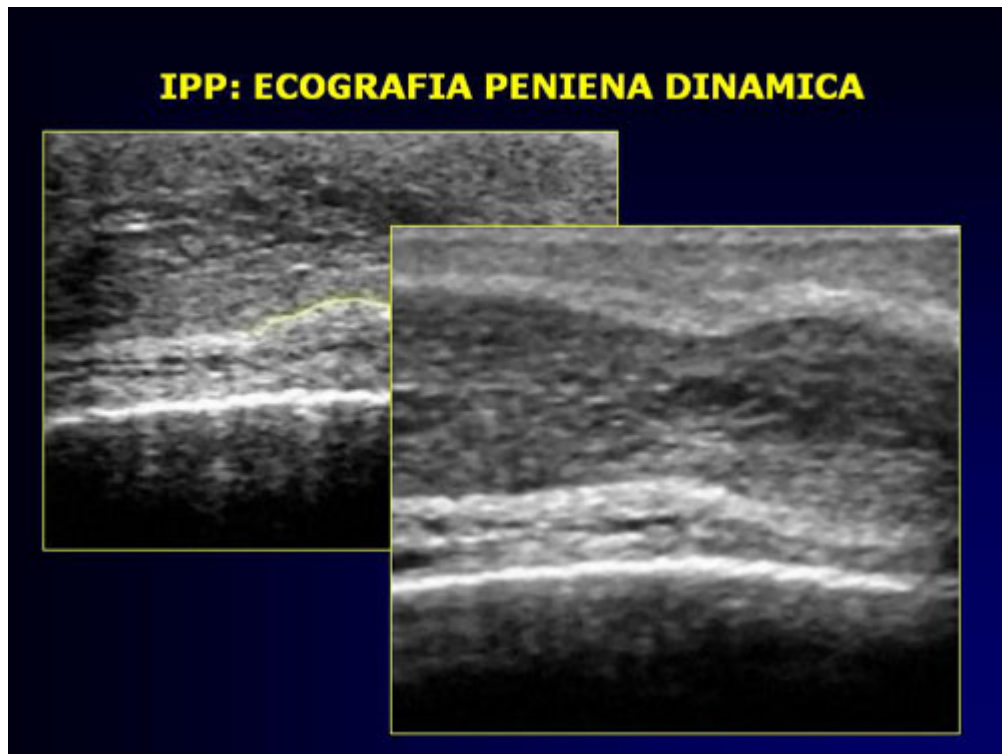


Immagine di fibrosi al doppler

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a biopsia dei corpi cavernosi. Il prelievo è fissato in formalina studiato con Masson's trichome method e valutato con Eureka interface system.

La terapia per tutti i pazienti è stata eseguita mediante l'assunzione del farmaco per tre volte la settimana per sei mesi. La valutazione clinica e laboratoristica è stata effettuata nel primo mese di

arruolamento prima della caratterizzazione del braccio (compresa la biopsia) e ripetuta a distanza di 1 anno e 2 anni per ottenere dati significativi e sui cambiamenti istologici e sui risvolti clinici.

RISULTATI

RACCOLTA DATI ANAMNESTICI

All'osservazione iniziale 40 pazienti erano affetti da IPP con presenza di placca i cui diametri variavano tra 1.5 mm e 20 mm. 20 pazienti erano affetti da fibrosi diffusa in assenza di calcificazione. Tutti i pazienti sono stati equamente distribuiti nei tre bracci.

In 30 casi era presente un associato disturbo dell'erezione con rigiscan significativo per disfunzione organica in 25 pazienti ed un punteggio medio all'IIEF di 10.

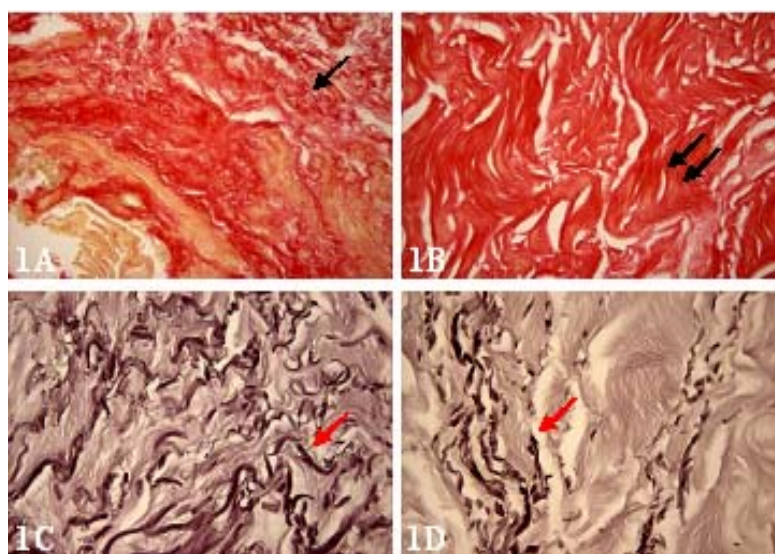
In 20 si presentava dolore in fase di erezione, solo in 10 incurvamento penieno che variava tra 10 e 70 gradi.

Tab.1 - RISULTATI OSSERVAZIONALI

	DISFUNZIONE ERETTILE	DOLORE	INCURVAMENTO
GRUPO A	10	5	3
GRUPPO B	10	5	3
GRUPPO C	10	10	4

RACCOLTA DATI STRUMENTALE

La percentuale di tessuto connettivo è stata osservata con microscopia elettronica (x400) e non è risultata particolare differenza tra i soggetti con IPP e fibrosi diffusa.



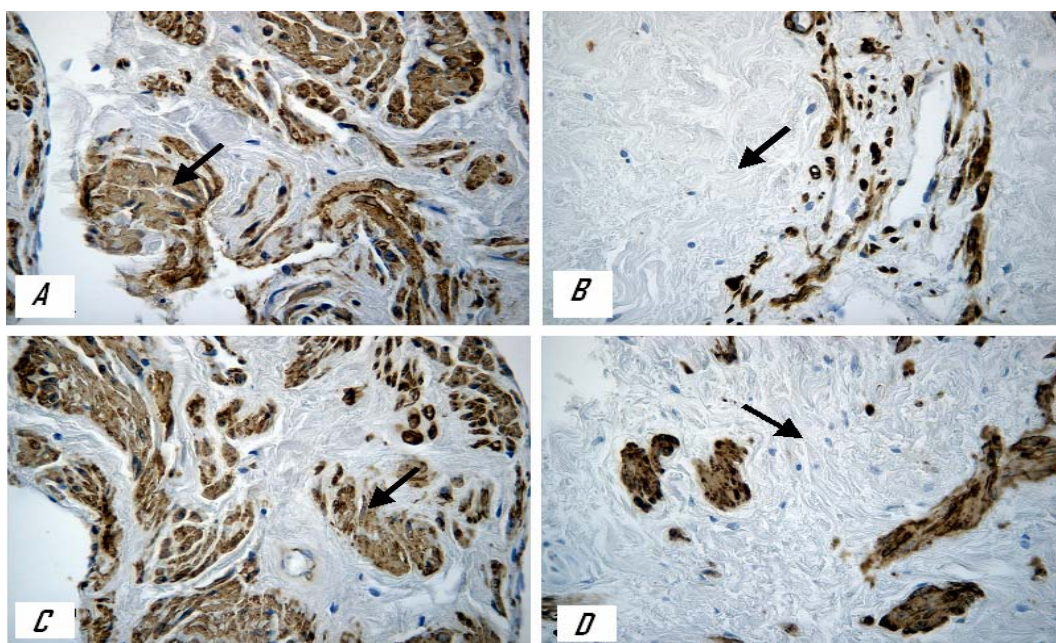
Biopsia dei corpi cavernosi- 1A e 1B cellule muscolari lisce in pazienti controllo. 1C e 1D sostituzione di tessuto fibrotico in IPP ed invecchiamento

Dopo il primo e il secondo anno di osservazione dei pazienti trattati non si sono verificate notevoli modifiche strutturali e, questo, per sottolineare che probabilmente è la precocità della terapia a determinarne i vantaggi più che la durata⁽⁹⁾.

Ai totali 60 pazienti tutti con alterazioni fibrotiche, sia come presenza di placche, sia come fibrosi diffusa sottoposti o meno a trattamento sono state eseguite tre biopsie: la prima all'arruolamento e poi ad 1 e

2 anni di distanza. Si è verificato un drop out di 10 pazienti che hanno rifiutato la seconda biopsia e ulteriori 7 che hanno rifiutato la terza.

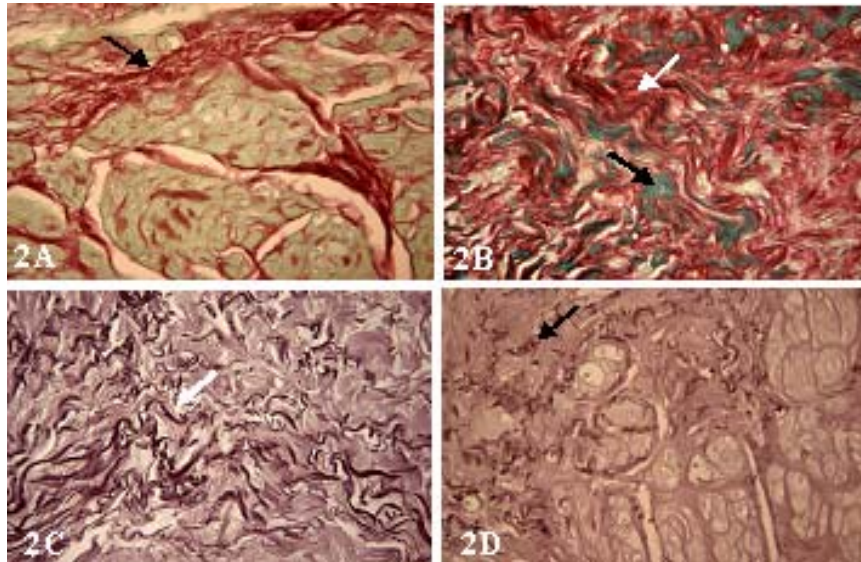
I dati a due anni, quindi, sono depauperati dell'osservazione di 17 pazienti sui sessanta iniziali di cui 7 del braccio A, 6 del braccio B e 4 del braccio C.



Biopsia dei corpi cavernosi- sovrvertimento fibrosi

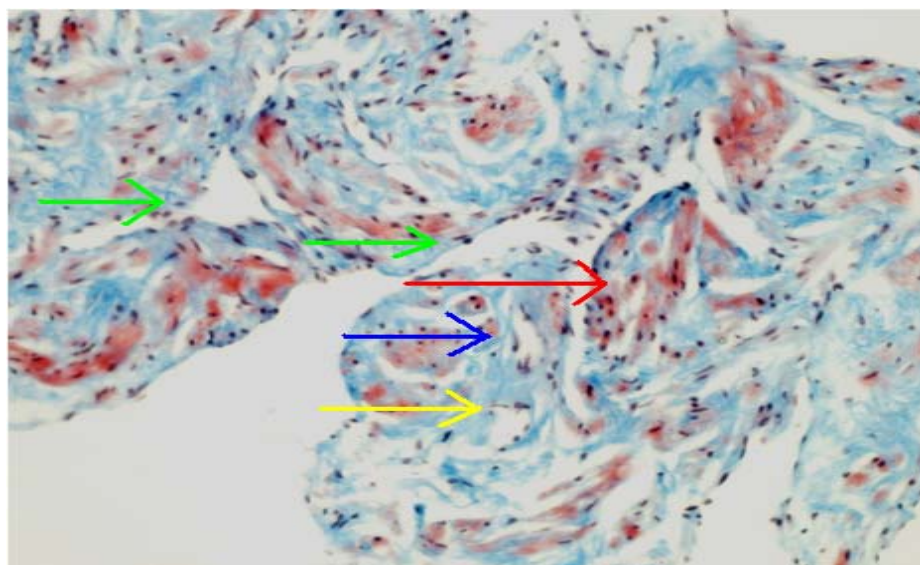
La percentuale di tessuto connettivo al secondo prelievo nei pazienti trattati indipendentemente con 50 o 100 mg presentava modifiche che alla terza biopsia rimanevano costanti. Quello che si è osservato, in particolare, è che nei pazienti sottoposti a trattamento rispetto ai non trattati è presente un'alterazione del rapporto tra le fibrocellule

muscolari lisce rispetto al tessuto connettivo. Tale rapporto a favore delle cellule muscolari rimane costante nel tempo.



Biopsia dei corpi cavernosi- struttura muscolare e collagene a 1 e 2 anni

All'osservazione con la microscopia elettronica non si rilevano modifiche né dell'endotelio né delle arterie elicine in tutti i partecipanti trattati nello studio.



Biopsia dei corpi cavernosi- struttura dell'endotelio

Tab.2 MICROSCOPIA ELETTRONICA

	TEMPO 0	1 ANNO	2 ANNI
GRUPPO A	Assenza strutture endoteliali. Rapporto tessuto connettivo-cellule muscolari lisce 3:1	Assenza strutture endoteliali. Rapporto tessuto connettivo-cellule muscolari lisce 3:1	Aumento del tessuto connettivo
GRUPPO B	Assenza strutture endoteliali. Rapporto tessuto connettivo-cellule muscolari lisce 3:1	Ricomparsa strutture endoteliali. Aumento non significativo delle cellule muscolari lisce	Nessuna modifica delle strutture endoteliali. Nessuna modifica del rapporto tessuto connettivo - cellule muscolari lisce
GRUPPO C	Assenza strutture endoteliali. Rapporto tessuto connettivo-cellule muscolari lisce 3:1	Ricomparsa strutture endoteliali. Rapporto tessuto connettivo-cellule muscolari lisce 2:2	Nessuna modifica delle strutture endoteliali. Rapporto tessuto connettivo - cellule muscolari lisce 2:2

Dei 30 pazienti che inizialmente presentavano D.E. organica 10 sono stati inseriti nel braccio A, 10 nel braccio B e 10 nel braccio C.

Nel primo gruppo non è stato rilevato alcun miglioramento né al rigiscan né all'anamnesi con l'utilizzo del questionario, mentre immediata e netta è la risposta del braccio B e del braccio C, sicuramente dose dipendente.

Il risultato è stato confortato dai questionari dove il punteggio medio dell'IIEF del braccio C era 21 , mentre nell'altro gruppo di pazienti era 16, e l'uso del rigiscan evidenziava una media di 2 erezioni notturne

nel gruppo trattato con 50 mg e 4 nel gruppo trattato con 100 mg, il tutto chiaramente legato al momento in cui è utilizzato il farmaco.

In totale 20 pazienti presentavano dolore in fase di erezione di cui 10 trattati e 10 no, si è riscontrato un miglioramento della sensazione dolorosa in 8/10 per i pazienti trattati, di cui 5 con 100 mg, 2/10 dei pazienti non trattati. Scarsi i risultati sull'incurvamento, nessuno ha presentato miglioramenti né funzionali né anatomici confortati in foto.

Tab.3 RISULTATI OSSERVAZIONALI A 2 ANNI

	DISFUNZIONE ERETTILE	DOLORE	INCURVAMENTO
GRUPPO A	2/10	Assente	Nessun miglioramento
GRUPPO B	1/5	Assente	Miglioramento 2/10 (Questionari - Rigiscan)
GRUPPO C	5/5	Lieve non significativo	Miglioramento 4/10 (Questionari - Rigiscan)

DISCUSSIONE

L'effetto di Sildenafil sul cambio strutturale è dimostrato. Più precoce è il trattamento meglio sembra essere bloccata l'inversione del rapporto tra cellule muscolari lisce e tessuto connettivo.

Dal punto di vista anatomopatologico utilizzando Eureka interface system sembra bloccarsi l'attivazione dell'attività fibroblastica, o meglio, sembra rallentare la partenza della cascata di attivazione di tali cellule responsabili di un deposito che determina una fibrosi poi irreversibile.

Non sembra dare vantaggio, invece, la dose come la durata prolungata del trattamento.

Quindi, l'immediata terapia e per gli effetti confortanti sulla funzione erettile e per il controllo del dolore (dato soggettivo e riferito dal paziente) e, soprattutto, per la rallentata progressione del deposito di fibre collageniche sembra essere consigliabile.

Ulteriori studi focalizzati sull'effetto biochimico del Sildenafil sui sistemi di attivazione fibroblastica sarebbero molto interessanti per

individuare e meglio sfruttare il punto preciso di azione su tali cascate e meglio traslare tali dati nella pratica clinica.

Per concludere con le nozioni derivate dalle nostre osservazioni, anche se non come terapia di scelta, l'utilizzo di Sildenafil rappresenta un'alternativa in combinazione con altri medicinali nella gestione dell'IPP e nelle fibrosi senili, problematiche di difficile risoluzione.

BIBLIOGRAFIA

1. J Sex Med. 2010 Mar;7(3):1316. **Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction.** Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG.
2. J SEX MED 2010 Oct 18. **Risk Factors of Peyronie's Disease. What Does Our Clinical Experience Show?** Casabé A, Bechara A, Cheliz G, De Bonis W, Rey H
3. 2010 Jun;23(3):215-21. Epub 2009 Nov 27. **Phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil citrate in a rat model of bleomycin-induced lung fibrosis.** Yildirim A, Ersoy Y, Ercan F, Atukeren P, Gumustas K, Uslu U, Alican I.
4. UROL INT 2008;80(3):249-52. Epub 2008 May 14. **Histopathologically proven prevention of post-prostatectomy cavernosal fibrosis with sildenafil.** Iacono F, Prezioso D, Somma P, Chierchia S, Galasso R, Micheli P.
5. INT BRAZ JOURN UROL 2007 Nov-Dec;33(6):785-90; discussion 790-4. **Cavernous body reduction in four patients with erectile dysfunction due to insufficient venous occlusion and a deficit of elastic fibers in the tunica albuginea.** Iacono F, Prezioso D, Chierchia S, Galasso R, Iapicca G, Di Martino M.
6. UROLOGIA 2009 Mar-Apr;(2):46-51. **Modern aspects of pathophysiology and prevention of erectile dysfunction and cavernous fibrosis after radical prostatectomy.** Veliev EI, Vanin AF, Kotov SV, Shiahlo VK.
7. NAT REV UROL 2010 Apr;7(4):215-21. Epub 2010 Mar 9. **Treatment of Peyronie's disease with PDE5 inhibitors: an antifibrotic strategy.** Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J.
8. INT JOURN REUMAT 2010;2010:708067. Epub 2010 Oct 5. **Penile involvement in Systemic Sclerosis: New Diagnostic and Therapeutic Aspects.** Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosato E, Salsano F, Spera G.
9. PROG UROL 2010 Feb;20(2):91-100. Epub 2009 Jul 3. **Pathophysiology and management of Peyronie's disease in adult patients: an update.** Alenda O, Beley S, Ferhi K, Cour F, Chartier-Kastler E, Haertig A, Richard F, Rouprêt M.