



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

Dottorato di ricerca in

"SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE"

24° CICLO - INDIRIZZO UROLOGICO

**UTILIZZO DI TADALAFIL NELLA PREVENZIONE DELLA FIBROSI DEI
CORPI CAVERNOSI NELLA IPP E NELL'INVECCHIAMENTO**

CANDIDATO

DOTT. GENNARO IAPICCA

TUTOR

PROF. VINCENZO ALTIERI

COORDINATORE DEL DOTTORATO

PROF. ANDREA RENDA

Anno Accademico 2010-2011

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CENNI DI ANATOMIA.....	6
ASPETTI MORFO-FUNZIONALI E MOLECOLARI	17
SCOPO DELLO STUDIO	21
RAZIONALE DELLO STUDIO.....	22
SCHEMA DELLO STUDIO	23
MATERIALI E METODI	24
RISULTATI.....	29
DISCUSSIONE	34
BIBLIOGRAFIA.....	35

INTRODUZIONE

L'invecchiamento dell'uomo causa alterazioni sia per quanto riguarda la libido che per quanto riguarda la funzione erettile. Anche se la maggior parte degli uomini dopo i 50 anni è ancora interessata al sesso, la prevalenza dell'attività sessuale decresce con l'età : 73% dai 57 ai 64 anni hanno ancora un'attività sessuale, (53% di quelli dai 65 ai 74 anni e solo il 26% di quelli tra i 75 e gli 85 anni) (1). Una delle maggiori cause che scatenano questa diminuzione dell'attività sessuale è l'elevata incidenza di disfunzione erettile che si presenta nella sesta e settima decade di vita.

La disfunzione erettile colpisce più di 100 milioni di uomini al mondo e 35 milioni solo in Europa anche se si ritiene che questi dati siano gravati da una notevole sottostima in quanto imbarazzo, paura ed ignoranza impediscono ad una percentuale non bene identificata di casi, di afferire alle opportune strutture sanitarie. L'erezione è un complesso fenomeno fisiologico che riguarda l'interazione del sistema nervoso autonomo, cardiocircolatorio, ormonale e dei neurotrasmettitori a livello locale. Lo stimolo sessuale fa arrivare il flusso di sangue all'interno dei corpi cavernosi e la conseguente rigidità del pene è mantenuta grazie a un meccanismo veno-occlusivo. Questo è dato dalla particolare micro-architettura

dei corpi cavernosi la quale consente un sofisticato meccanismo emodinamico. Dunque, la funzione erettile, regolata, a monte, dal sistema nervoso e dalla trama vascolare, e realizzata, a valle, dai sinusoidi cavernosi con il supporto della tunica albuginea, può essere inficiata da anomalie in uno qualunque di questi distretti. Da ciò si capisce che come le cause responsabili di un deficit erettivo possono essere tante ed eterogenee a seconda del compartimento interessato (tab. I e II).

(Tab. I)

Cause più frequenti di deficit erettile

Cause di deficit erettile				
Psicologiche	Vascolari emodinamiche	Neurogene	Endocrine	Farmacol.
Ansia	Aterosclerosi	Trauma (Spinale o Pelvico)	Deficit androgenico	Vedi TABELLA III
Depressione	Iperlipidemia	Chirurgia pelvica radicale	Iperprolattinemia	
Problemi di coppia	Fumo	Sclerosi multipla	Disfunzioni tiroidee	
	Diabete	Ernia del Disco		
	Iperensione	Diabete		
		Consumo di alcolici		

(Tab. II)

Farmaci associati a deficit erettile.

Farmaci che possono essere causa di deficit erettile				
Forti sedativi	Antidepressivi	Sedativi	Antipertensivi	Altro
Fenotiazine	Triciclici	Benzodiazepine	Simpaticomimetici centrali	Antiandrogeni
Butirrofenoni	Inibitori della monoamminosidasi		Bloccanti gangliari	Cimetidina
Tioxantene	Fluoxetina		Beta bloccanti	Clofibrato
			Vasodilatatori	Digossina
			Diuretici	Indometacina

Lo studio dell'utilizzo di Tadalafil 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

Le più importanti strutture anatomiche che permettono l'erezione sono i sinusoidi, contenuti nei corpi cavernosi, e la tunica albuginea con la complessa trama nervosa e vascolare (capace a seconda dei casi di cambiare la sua resistenza e la sua capacità). Ciascuna delle componenti svolge un ruolo indispensabile per la buona riuscita del fenomeno erettile, dunque, qualsiasi alterazione microstrutturale che si stabilisca a livello di questi distretti anatomici potrebbe riflettersi sulla funzione erettile (1).

I corpi cavernosi sono due cilindri spugnosi rivestiti dalla tunica albuginea. Al loro interno sono alloggiati sinusoidi interconnessi, tappezzati da cellule muscolari lisce (*fig. 1.1*), immersi in una matrice di fibre elastiche e collageniche. Il rilasciamento e la contrazione di queste fibrocellule muscolari consente ai sinusoidi cavernosi di dilatarsi (riempiendosi di sangue), e collabire (rispettivamente durante l'erezione e durante la detumescenza) permettendo il fenomeno erettile con un meccanismo simil-pneumatico. In effetti, è proprio il rilassamento delle cellule muscolari lisce sinusoidali, il fattore responsabile della dilatazione sinusoidale e vascolare del microcircolo penieno: ne consegue, quindi, un calo della resistenza ed un aumento della capacità di tale circolo (per l'incremento di conduttanza dei vasi

afferenti), la cui risultante è una fase di “pressione relativa negativa intracavernosa”, da ciò ne deriva, dunque, una naturale aspirazione di sangue (proveniente dalle arterie cavernose) quivi indirizzato dalla bassa resistenza.

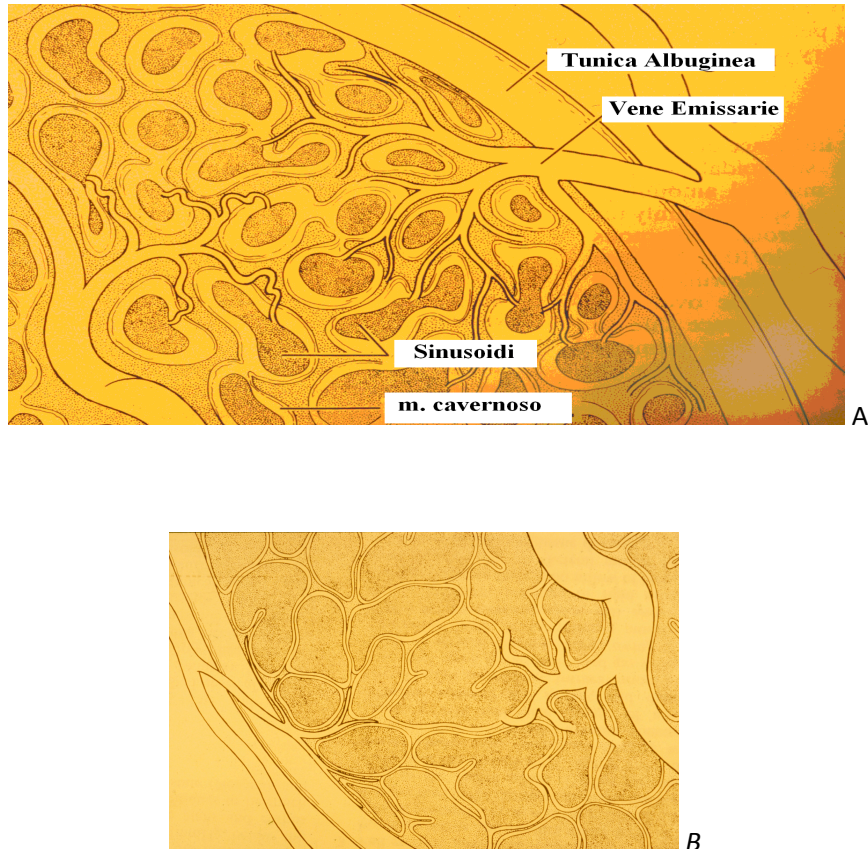


Fig. 1.1. Corpi cavernosi. In *A* si apprezza la struttura erettile in fase di detumescenza: muscolatura liscia cavernosa contratta, sinusoidi non dilatati, tunica albuginea non stirata e deflusso venoso significativo. In *B*, si può apprezzare la stessa struttura in fase di rigidità: muscolatura liscia rilasciata, sinusoidi dilatati, tunica albuginea stirata e ridotto efflusso venoso.

Al contrario, durante lo stato di detumescenza lo stato contratto delle cellule muscolari lisce conferisce al microcircolo arteriolare cavernoso una alta resistenza ed una bassa capacità e, come conseguenza naturale, lo shuntaggio di sangue attraverso anastomosi artero-venose. Da ciò si evince il ruolo di primo piano, nel sofisticato meccanismo erettile, svolto dalle cellule muscolari lisce (1).

In effetti è stato messo in evidenza che i pazienti con deficit erettile, *responders* alla iniezione intracavernosa di Papaverina (inibitore non specifico di PDE) erano caratterizzati sempre da una integrità delle cellule muscolari lisce, mentre pazienti con DE *non responders* alla Papaverina potevano presentare anomalie a livello di tali cellule: da un aumento di vacuoli citoplasmatici ed aberrazioni mitocondriali, ai casi più gravi in cui si poteva mettere in evidenza un calo numerico, anche severo, delle fibrocellule muscolari lisce, associato o meno ad un aumento della trama connettivale ed un assottigliamento della membrana basale.(1) Dunque, si deduce che l'integrità della muscolatura liscia cavernosa è sicuramente una condizione necessaria alla realizzazione dei fenomeni erettili anche se non è da sola sufficiente a garantire l'erezione, questa infatti, potrà risultare impossibile qualora non sia supportata dalla integrità dello "scheletro fibroso" del pene, costituito dalla tunica albuginea, o in caso di anomalie vascolari o nervose.

La **tunica albuginea** (*fig. 1.2*) è la guaina che riveste i corpi cavernosi.

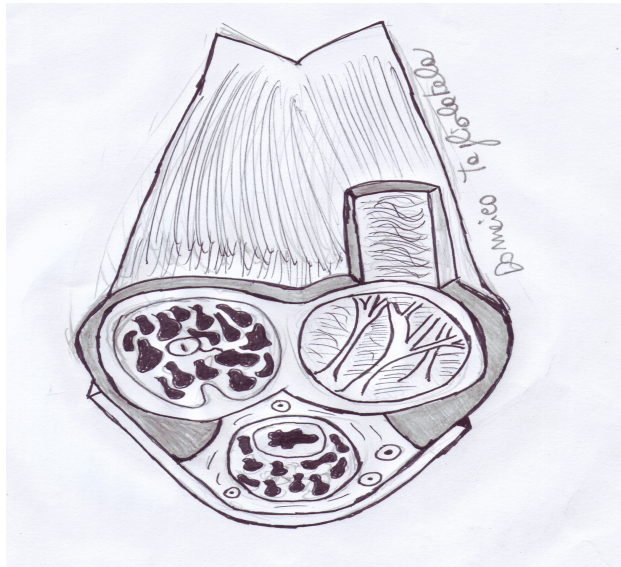


Fig 1.2. Schema di sezione di corpo cavernoso in grafico.

Questa è costituita da fibre elastiche che le conferiscono quella resistenza allo stiramento che si registra durante la fase erettiva, e, la compressione del reticolo venulare sub-albugineo, promuovendo il mantenimento della erezione. Tali fibre formano un reticolo a maglie molto fitte su cui si inseriscono tralci di fibre di collagene. Le fibre elastiche della tunica sono tipicamente dislocate in due strati: uno interno ed uno esterno. Il primo presenta fibre disposte in senso circolare da cui si irradiano pilastri che si approfondano nei corpi, i pilastri intracavernosi appunto, fondamentali nella costituzione dello scheletro fibroso dei *corpora cavernosa*. Lo strato esterno presenta fibre orientate in senso longitudinale per tutta la lunghezza dei corpi cavernosi. Tra i due strati decorrono vasi ematici: le vene emissarie, che attraversano la tonaca esterna con un tragitto obliquo, l'arteria

cavernosa e i rami dell'arteria dorsale del pene (che prediligono un tragitto perpendicolare). La tunica albuginea è una componente anatomica la cui integrità è fondamentale per quel che concerne il fenomeno erettile (1): essa agisce comprimendo le venule dislocate sotto la tunica, riducendo in tal modo il flusso ematico in uscita, e favorendo l'espansione, in atto, dei sinusoidi (dovuta al rilasciamento delle cellule muscolari lisce). Tale funzione è consentita dalla integrità del reticolo elastico-collagenico. La microstruttura della tunica albuginea è formata, infatti, da onde di fibre collageniche a cui si agganciano microfibrille elastiche che vanno a mò di tiranti da un'onda all'altra (*fig.1.3*). 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 dell'erezione.

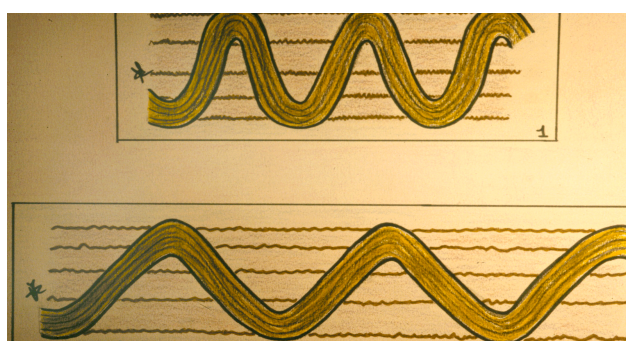
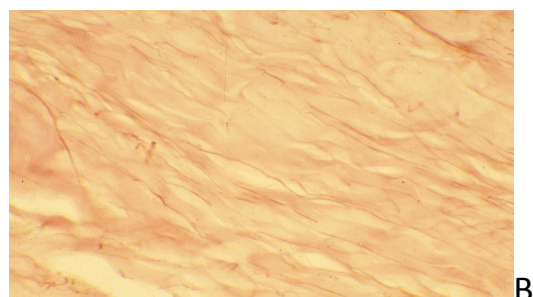
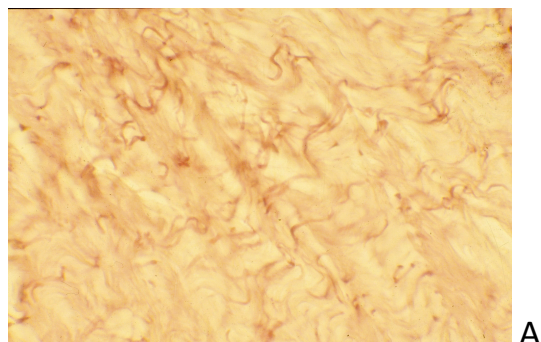


Fig.1.3. Schema della microstruttura della tunica albuginea: onde collageniche a cui si ancorano microfibrille elastiche tra un'onda e l'altra.

La perdita di tale integrità,(1) evidenziabile con microscopia ottica (*fig. 1.4*) e

scanning electron microscopy (SEM) (*fig. 1.5*) comporta un deficit della normale funzione erettile.(1) Le alterazioni microstrutturali che coinvolgono le fibre di collagene sembrerebbero essere alla base dei deficit erettili anche in quei soggetti sottoposti ad intervento di prostatectomia radicale sia con tecnica non *nerve-sparing* che con la tecnica *nerve-sparing* (monolaterale e bilaterale): in questi pazienti è, infatti, possibile individuare un riarrangiamento di fibre elastiche, collageniche ed actina muscolo specifica,(1) con un severo aumento di collagene I e III (1) ed una rarefazione di fibre elastiche con una conseguente perdita di elasticità. Tuttavia, c'è da considerare che la procedura *nerve-sparing* (specialmente se bilaterale) è gravata da un impatto sulla tunica albuginea minore rispetto alla tecnica non *nerve-sparing* (1) in effetti questo è un discorso che andrebbe esteso a quasi tutta la chirurgia pelvica nel sesso maschile)(1).



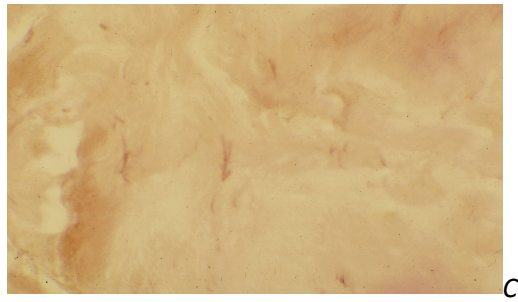


Fig. 1.4. Biopsia di corpi cavernosi. In *A* (controllo sano), si evidenzia l'integrità microstrutturale cavernosa. In *B* e *C* (pazienti con DE), si evidenzia un depauperamento di fibre leastiche (sino ad una rarefazione quasi totale delle stesse) ed una neodeposizione di fibre di collagene moderati in *B* e severi in *C*.

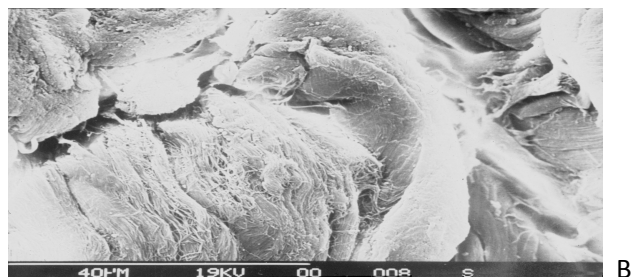
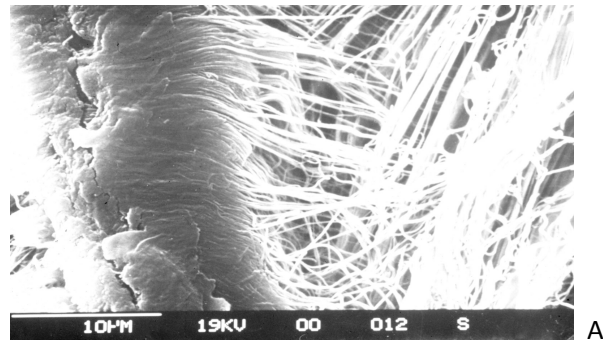


Fig. 1.5. Tunica albuginea in SME. *A*, è possibile evidenziare l'integrità del reticolo elastico in un controllo sano: si evidenzia in modo chiaro come le fibre elastiche si agganciano alle onde di fibre collageniche a "mò di tiranti" e conferiscono la giusta elasticità alla tunica albuginea. *B*, in questa immagine si evidenzia la rarefazione e l'assenza del reticolo elastico nella tunica albuginea di paziente affetto da DE.

La **vascolarizzazione peniena** è sicuramente una delle più complesse dell'intero organismo e, il suo buon funzionamento è una *conditio sine qua non* affinché sia possibile il fenomeno erettile. Le arterie (*fig. 1.6*) che irrorano il pene sono rami dell'arteria pudenda interna.⁽¹⁾ I rami che derivano dall'arteria pudenda interna sono l'arteria dorsale del pene, la bulbouretrale e le cavernose (da cui originano le arterie elicine, miliardi di vasi che offrono nella fattispecie il supporto ematico ai sinusoidi ed al tessuto trabecolare intracavernoso). Le arterie cavernose del pene (destra e sinistra) sono i vasi più importanti per quanto concerne la funzione erettile:⁽¹⁾ una valutazione di tali vasi effettuata con la flussimetria *ecocolordoppler* ha infatti evidenziato un incremento significativo della velocità di flusso, sistolico e diastolico, durante la fase erettiva nei controlli e nei casi in cui il DE non è di origine vascolare a differenza di quanto avviene nei casi in cui il deficit erettivo è di origine vascolare. Peraltro l'assenza di tali vasi, per agenesia o per aplasia, o anche anomalie significative, sono associate a deficit erettivi. Un calo della velocità di (1) flusso ematico lungo le arterie cavernose nei vari segmenti (*a, b, e c*) (*fig. 1.7*) del pene dislocati in senso prossimo-distale, è un evento fisiologico, dovuto ad una riduzione del calibro dei vasi sempre più a valle e quindi non deve essere erroneamente interpretato in fase diagnostica come un segno di DE su base vascolare. Infine, si consideri che è stato evidenziato come il flusso sia sistolico che

diastolico nell'arteria dorsale del pene è minore nei casi di DE su base psicogena rispetto ai controlli sani: in tali soggetti lo stimolo adrenergico potrebbe essere causa di vasocostrizione e ridotto flusso. Ciò potrebbe essere alla base del determinismo del DE di natura psicogena.(1) Di minore importanza ai fini erettivi sono le arterie dorsali del pene che contribuiscono al 10% della portata ematica in fase di tumescenza/erezione e svolgono quindi, per lo più, un ruolo nutrizio.(1)

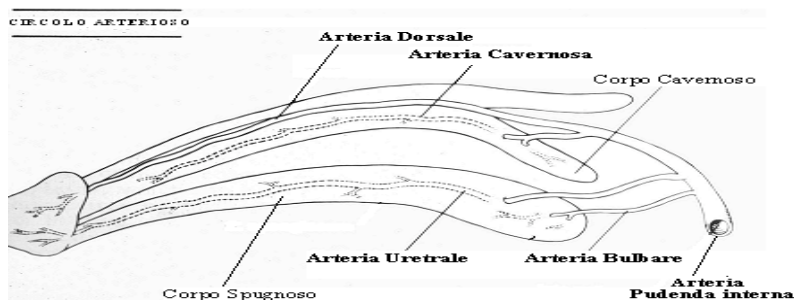


Fig. 1.6. Vascolarizzazione arteriosa del pene.

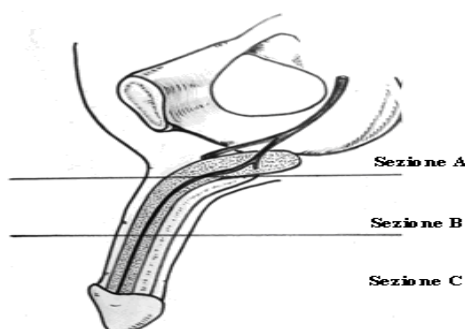
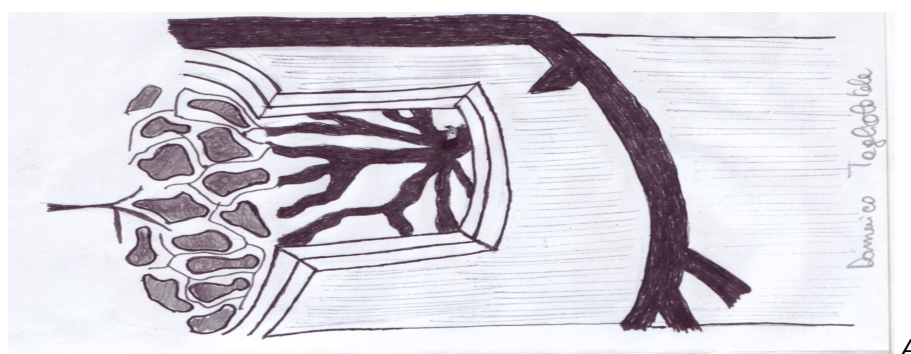


Fig. 1.7. Sezioni a, b e c del pene e relativa vascolarizzazione. (Da Iacono F., Barra S.: *Assessment of Blood Flow in Different Segments of the Penis by Duplex Sonography in the Subjects with Normal Erectile Potency.* Eur J Rad, 1994, n. 19).

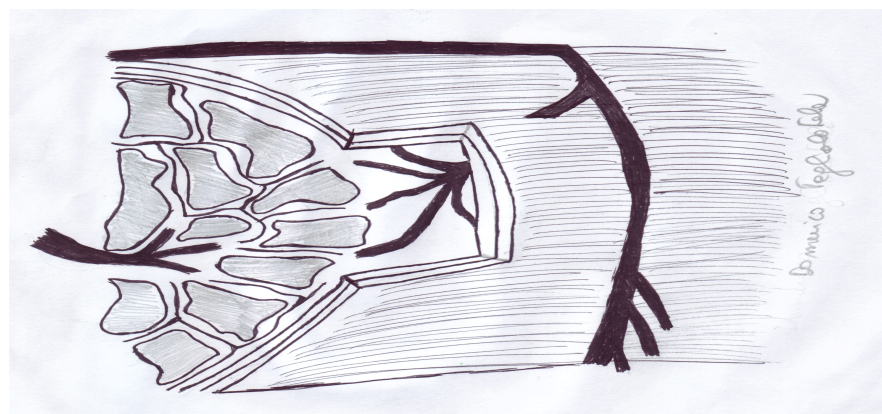
Il sistema venoso è parimenti importante, se non di più, di quello arterioso per il mantenimento della funzione erettile (*fig. 1.8*). Le vene, infatti, che drenano i due cilindri spugnosi del pene originano da venule presso i sinusoidi periferici immediatamente sotto la tunica albuginea. Tali vasi decorrono nelle trabecole tra la tunica e i sinusoidi periferici a formare il plesso venoso sub-albugineo prima di confluire nelle vene emissarie. E' proprio la compressione meccanica da parte della tunica albuginea con conseguente chiusura delle vene sub-albuginee, che consente l'aumento della pressione intrasinusoidale fino a valori oltre i 90 mmHg pari ad una buona rigidità.

L'innervazione del pene, infine, gioca un ruolo anch'essa fondamentale nei fenomeni erettivi. Ricordiamo che il pene riceve una innervazione sia autonoma - simpatica (dall'XI segmento toracico al II lombare, inducente flaccidità) e parasimpatica (S2 - S4, responsabile dell'erezione) - che somatica sensitiva e motoria (fascio spino-talamico). Tuttavia, i due *pathways* agiscono in modo sinergico per la attività erettile, infatti, è stato evidenziato (1) che i nervi dorsali del pene sono dati da una commistione di fibre sia somatiche che periferiche (c'è comunque da tenere sempre presente che altre strutture neuroanatomiche partecipano al meccanismo dell'erezione: l'ipotalamo, con i nuclei paraventricolari e l'area pre-ottica mediale, e l'ippocampo (1) responsabili di una erezione psicogena -

risultato di stimoli visivi e fantasie sessuali - riflessogena - da stimoli soprattutto tattili agli organi genitali - e notturna - in modo particolare durante la fase REM del sonno).



A



B

Fig. 1.8. Meccanismo dell'erezione. *A*, nello stato flaccido le cellule muscolari lisce di arterie, arteriole e sinusoidi sono contratte, il microcircolo ha un'alta resistenza, la tunica non è strirata per cui c'è un importante flusso ematico in uscita verso le vene emissarie. *B*, nello stato tumefatto le cellule muscolari lisce sinusoidali e arteriolari sono rilassate, il microcircolo ha una bassa resistenza, le vene dei plessi venosi sono compressi per cui il flusso in uscita è ostacolato ed i sinusoidi si dilatano.

ASPETTI MORFO-FUNZIONALI E MOLECOLARI

L'erezione è una complessa risposta fisiologica per il cui buon funzionamento è necessaria una perfetta integrazione di meccanismi vascolari, endocrini e neurologici. Fino a qualche anno fa si riteneva che circa il 90% dei deficit erettivi (DE) fosse di origine prevalentemente psicologica, tuttavia, recenti studi in campo neurofisiologico, emodinamico e farmacologico hanno aiutato a meglio comprendere i più intimi meccanismi erettivi, dimostrando una causa organica in oltre il 50% dei casi valutati (1). D'altra parte, anche la DE di origine cosiddetta psicogena potrebbe essere la conseguenza di un aumento di tono adrenergico ed avere quindi anch'essa un substrato organico (1).

MECCANISMO DELL'EREZIONE E DELLA DETUMESCENZA

Il meccanismo erettile avviene grazie al rilasciamento della muscolatura liscia sinusoidale, alla dilatazione arteriolare ed alla compressione venosa. Ciò si verifica solo se è rispettata l'integrità anatomica della muscolatura liscia sinusoidale, del microcircolo arteriolare cavernoso e della tunica albuginea.

NEUROTRASMETTITORI E MECCANISMI MOLECOLARI DEL FENOMENO DI CONTRAZIONE E RILASSAMENTO DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE

I neurotrasmettitori (*fig. 1.9*) implicati nel meccanismo dell' erezione sono tanti e diversi per origine, struttura molecolare e funzione. Per quel che concerne la funzione detumescente nonché il mantenimento dello stato flaccido, ruolo chiave è svolto dalla **noradrenalina**(1), mediatore del sistema ortosimpatico, e dall'**endotelina** (2),

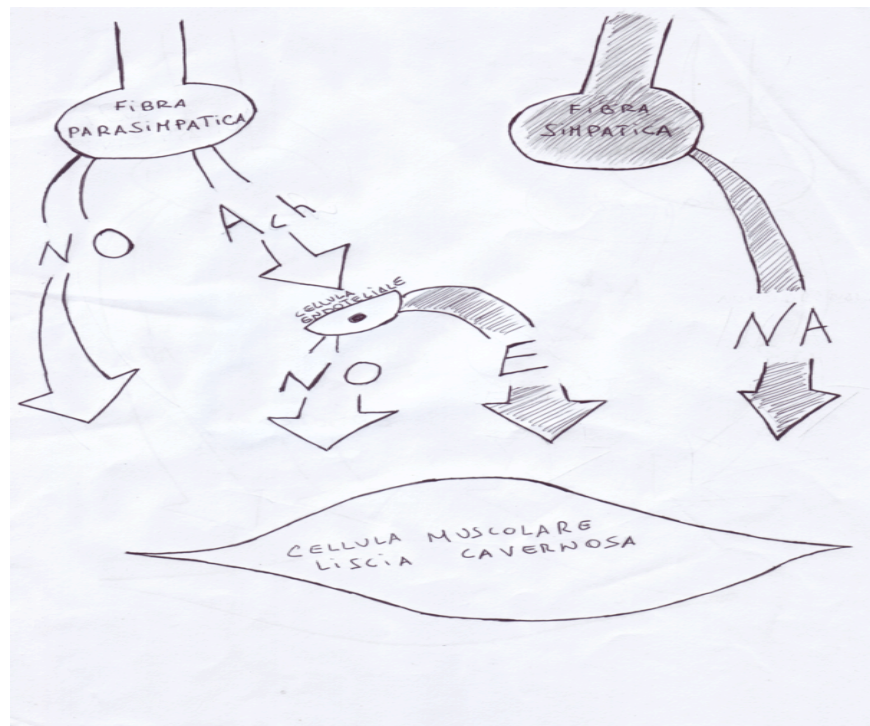


Fig. 1.9. Meccanismo di neurotrasmissione. NO, ossido nitrico; Ach, acetilcolina; NA, noradrenalina; E, endotelina; freccia piena, neuromediatrici stimolanti la contrazione nella cellula muscolare con funzione detumescente; freccia non piena, neuromediatrici inducenti un rilassamento nella cellula

muscolare con funzione tumescente.

La noradrenalina agirebbe inducendo una contrazione nelle cellule muscolari lisce attivando gli α 1a-, α 1b- e α 1c-recettori adrenergici post-sinaptici (attraverso le *G-protein*, ed il ciclo dell'inositolo trifosfato, con attivazione della catena leggera della miosina, tramite la calmodulina ed una chinasi, e, formazione di ponti *cross* acto-miosinici) mentre l'endotelina che è altresì un potente vasocostrittore prodotto dall'endotelio, in tale contesto svolge una funzione analoga a quella della norepinefrina sulle cellule muscolari lisce. Il sistema nervoso parasimpatico, che utilizza come neuromediatore l'**acetilcolina**, è il distretto nervoso impegnato nei fenomeni di tumescenza. Tale molecola, infatti, stimola la cellula endoteliale al rilascio di **ossido nitrico (NO)**. Oggi l'NO è ritenuto in modo univoco il mediatore più importante nel fenomeno erettile (anche se non l'unico), stimolando le cellule muscolari lisce alla produzione di cGMP, infatti, induce rilassamento miocellulare. L'NO è prodotto dalla ossido nitrico sintetasi (NOS) che nell'uomo è presente in tre varianti NOS-1 o nNOS (*neuronal*), NOS-2 o iNOS (*immune cells*) e NOS-3 o eNOS (*endothelial*). NOS-1 e NOS-3 sono attivati dall'incremento intracitoplasmatico da ioni calcio bivalente, dall'acetilcolina e dalla bradichinina mentre iNOS è stimolata da citochine infiammatorie. Nel pene l'NO di origine endoteliale e neuronale penetra nelle cellule muscolari lisce e attiva la guanilato ciclasi: l'enzima converte

GTP in cGMP, che a sua volta è il substrato di una proteina chinasi cGMP-specifica che fosforila inattivando una chinasi della catena leggera della miosina inducendo la dissociazione acto-miosinica responsabile del rilassamento muscolare (1) e quindi la tumefazione peniena. È, tuttavia, fondamentale sottolineare come le fibrocellule muscolari lisce dei corpi cavernosi siano in comunicazione tra loro tramite *gap junctions* (1) che consentono il passaggio di ioni come il calcio e secondi messaggeri molecolari. Tale fitta trama di connessioni è indispensabile affinché le cellule muscolari intracavernose possano contrarsi e rilasciarsi in modo sincrono realizzando una erezione ed un tumescenza completamente performante ed omogenea. Il cGMP, durante la detumescenza, viene idrolizzato a GMP dalle fosfodiesterasi (1) (PDE): una famiglia di enzimi, che annovera 11 isoforme enzimatiche. Di queste solo le PDE5, -6 e -9 hanno come substrato specifico il cGMP (PDE1, -2, -3, -10 E -11 idrolizzano sia cAMP che cGMP mentre PDE4, -7, -8 hanno come substrato il solo cAMP). Questo è il meccanismo molecolare su cui esercitano la loro funzione i più recenti ed efficaci farmaci contro il DE: **gli inibitori selettivi di PDE5** (in effetti sebbene a livello dei corpi cavernosi sia stata evidenziata anche la presenza di PDE2, -3, -4, sembra che sia la sola PDE5 a giocare un ruolo chiave nel ripristino della flaccidità). Tali molecole come Tadalafil (Cialis®) determinano un accumulo intracellulare di cGMP con un conseguente effetto miorilassante sulla

muscolatura liscia intracavernosa ed un potenziamento della funzione erettile.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è l'attenta osservazione dell'effetto del Tadalafil sulla prevenzione della fibrosi dei corpi cavernosi nell'IPP o nella fibrosi diffusa documentata dell'anziano. Inoltre obiettivo non secondario è valutare se tale effetto è dose dipendente e valutare i vantaggi clinici di eventuali risultati riscontrati con l'anatomia patologica.

RAZIONALE DELLO STUDIO

A sostegno, inoltre, dell'importanza dell'integrità micro strutturale della tunica albuginea ai fini dei fenomeni erettile 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 Tadalafil 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 Tadalafil. Lo studio è stato condotto su 75 pazienti per un periodo complessivo di 3 anni. Inoltre, al di là dell'attenta osservazione dell'effetto del Tadalafil 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

Da Gennaio 2009 a Settembre 2009 sono stati arruolati al nostro studio 75 pazienti con età compresa tra 40 e 75 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. Lo studio prevede la divisione in 2 bracci. Il braccio A in terapia con il Tadalafil 10 mg. Il braccio B in terapia con il Tadalafil 20 mg (7).

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).

International Index of Erectile Function

- Far precedere a tutte le domande la frase "Nell'ultimo mese ..."

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?

International Index of Erectile Function - Assegnazione punteggi

DOMANDE 1, 2, 3, 4, 7, 9, 19

0 = Nessuna attività sessuale; **1** = Quasi mai/mai; **2** = Poche volte; **3** = Talvolta; **4** = Il più delle volte; **5** = Quasi sempre/sempr

Domanda 5

0 = Non ho tentato il rapporto; **1** = Estremamente difficile; **2** = Molto difficile; **3** = Difficile; **4** = Lievemente difficile; **5** = Non difficile

Domanda 6

0 = Nessun tentativo; **1** = 1 o 2 tentativi; **2** = 3 o 4 tentativi; **3** = 5 o 6 tentativi; **4** = Da 7 a 10 tentativi; **5** = 11 tentativi o anche più

Domanda 8

0 = Nessun rapporto; **1** = Nessun piacere; **2** = Non molto piacevole; **3** = Discretamente piacevole; **4** = Molto piacevole; **5** = Estremamente piacevole

Domanda 11

1 = Quasi mai; **2** = Poche volte; **3** = Talvolta; **4** = Il più delle volte; **5** = Quasi sempre/sempr

Domande 12, 15

1 = Molto basso o praticamente nullo; **2** = Basso; **3** = Moderato; **4** = Forte; **5** = Molto forte

Domande 13, 14

1 = Molto insoddisfatto; **2** = Abbastanza insoddisfatto; **3** = Egualmente soddisfatto e insoddisfatto; **4** = Abbastanza soddisfatto; **5** = Molto soddisfatto

Punteggio: grave (6-10), moderato (11-16), lieve (17-25) o assente (26-30).

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

Alcuni pazienti sono stati sottoposti a biopsia dei corpi cavernosi. Il prelievo è stato 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.

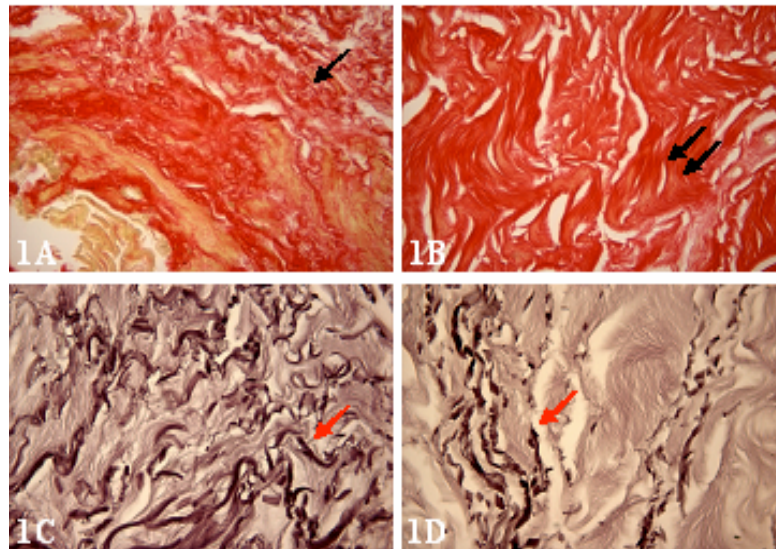
RISULTATI

RACCOLTA DATI ANAMNESTICI

All'osservazione iniziale 45 pazienti erano affetti da IPP con presenza di placca i cui diametri variavano tra 1.5 mm e 20 mm. 30 pazienti erano affetti da fibrosi diffusa in assenza di calcificazione. Tutti i pazienti sono stati equamente distribuiti nei due bracci. 45 pazienti fumatori e 30 pazienti non fumatori. In 25 (33%) pazienti era presente un associato disturbo dell'erezione con rigiscan significativo per disfunzione organica ed in 35 pazienti un punteggio medio all'IIEF di 10 (DE di grado severo) mentre in 40 pazienti il punteggio medio all'IIEF era di 23 (DE di grado moderato). In 20 pazienti all'ecografia peniena dinamica è stato osservato una riduzione del picco di flusso dopo iniezione di prostaglandine (IIEF=10). 25 pazienti presentavano dolore in fase di erezione, solo in 15 era presente incurvamento penieno che variava tra 10 e 70 gradi.

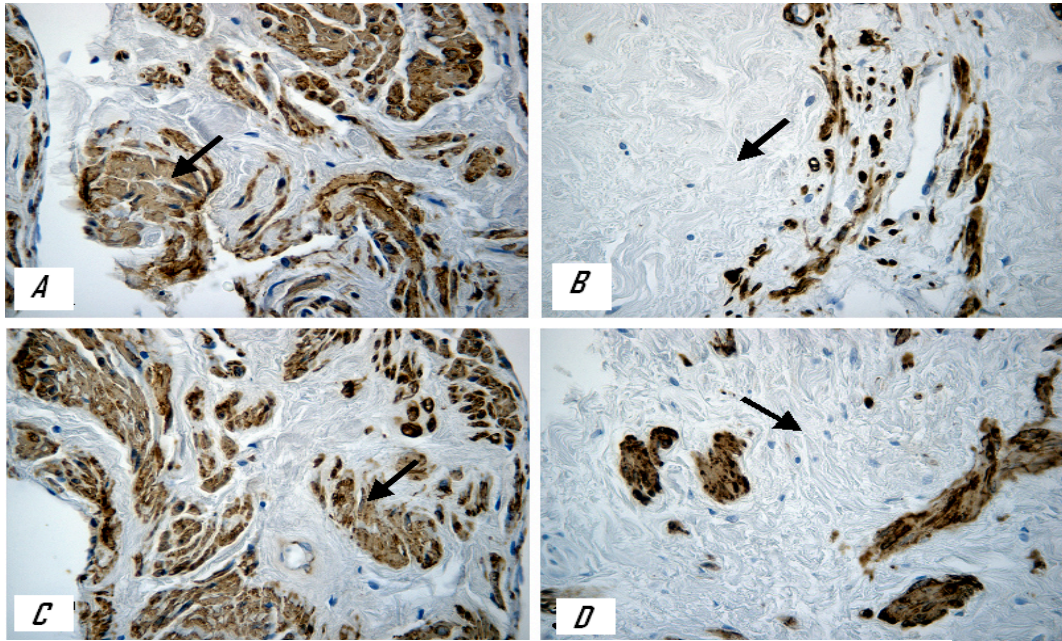
RACCOLTA DATI STRUMENTALE

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.



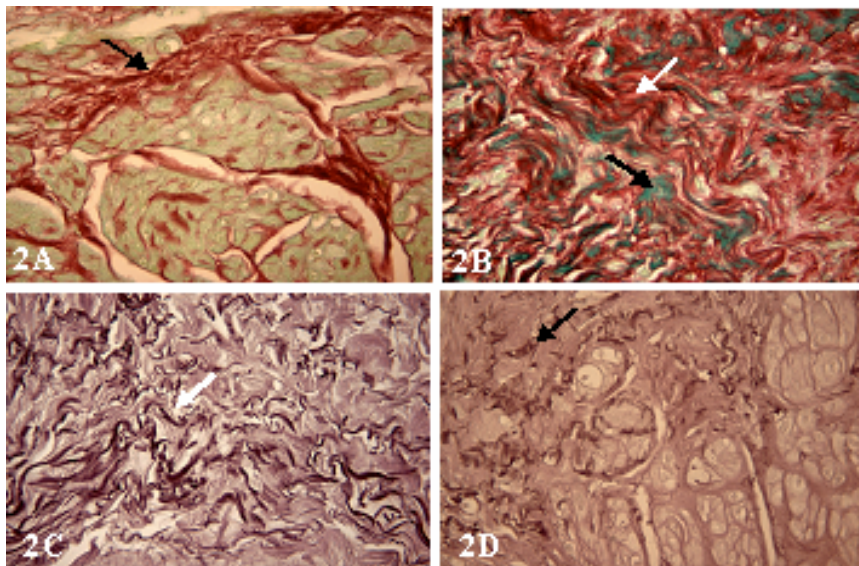
Biopsia dei corpi cavernosi- 1A e 1B cellule muscolari lisce in pazienti controllo. 1C e 1D sostituzione di tessuto fibrotico in IPP ed invecchiamento

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). Di tutti i pazienti arruolati con alterazioni fibrotiche, sia come presenza di placche, sia come fibrosi diffusa e sottoposti al trattamento solo 10 pazienti sono stati sottoposti a tre biopsie: la prima all'arruolamento e poi ad 1 e 2 anni di distanza. Si è verificato un drop out di 3 pazienti che hanno rifiutato la seconda biopsia.



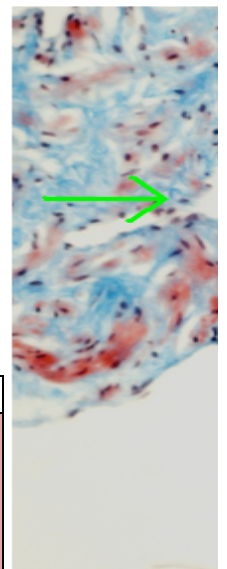
Biopsia dei corpi cavernosi- sovrvertimento fibrosi

La percentuale di tessuto connettivo al secondo prelievo nei pazienti trattati indipendentemente con 10 o 20 mg presentava modifiche che alla terza biopsia rimanevano costanti . Quello che si è osservato, in particolare, è un'alterazione del rapporto tra le fibrocellule muscolari lisce rispetto al tessuto connettivo, a favore delle cellule muscolari, 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 elastiche in tutti i partecipanti trattati nello studio.



Biop

Tab.2 MICROSCOPIA ELETTRONICA

	TEMPO 0	1 ANNO	2 ANNI
GRUPPO A	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 B	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 25 pazienti che inizialmente presentavano D.E. organica 10 sono stati inseriti nel braccio A, 15 nel braccio B. Nei due gruppi è stato osservato un netto miglioramento sia al rigiscan che al questionario IIEF, sicuramente dose dipendente.

Il risultato è stato confortato dai questionari dove il punteggio medio dell'IIEF del braccio B 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 10 mg e 4 nel gruppo trattato con 20 mg, il tutto chiaramente legato al momento in cui è utilizzato il farmaco.

DISCUSSIONE

L'effetto di Tadalafil 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 per la rallentata progressione del deposito di fibre collageniche sembra essere consigliabile. Ulteriori studi focalizzati sull'effetto biochimico del Tadalafil 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 Tadalafil 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](#).