SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Modulo:
La chirurgia del pene, dall'indicazione alla soddisfazione

Capitolo:
Malattia di La Peyronie:
dalle terapie farmaco-fisiche alla chirurgia

Indice

ef nizione e Presentazione Clinica

stopatologia

ziopatogenesi

omorbidità e fattori di rischio

toria Naturale

Def nizione e Presentazione Clinic

La malattia di La Peyronie è una **alterazione del tessuto connettivo** che interessa la **tunica albuginea** dei corpi cavernosi del pene, con possibile estensione al setto e/o al tessuto di sostegno intracavernoso.

Incidenza annuale (corretta per l'età) = 25,7 per 100.000 casi

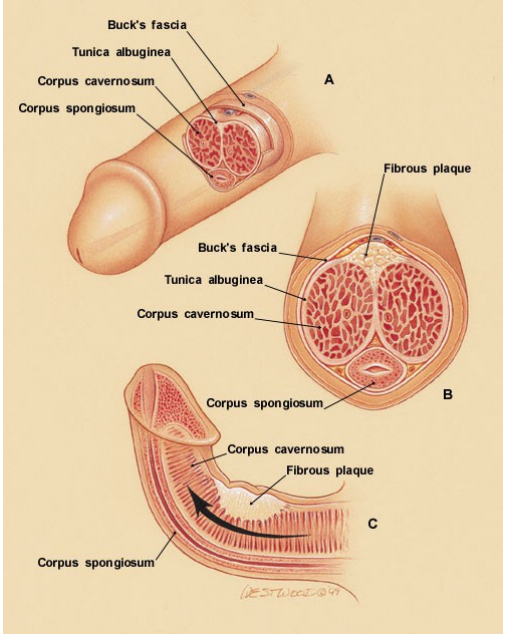
La patologia porta alla formazione di una **placca f brotica** che può determinare:

- **Deformità peniene**:
- incurvamento
- deformità a clessidra
- accorciamento

- **Dolore**

- **Disfunzione erettile**

- **Deterioramento della qualità della vita**



Hatzimouratidis 2012

Istopatologia

L’analisi microscopica della Tunica Albuginea ha dimostrato un’alterazione del rapporto tra f bre elastiche e collagene e alterazioni ultrastrutturali:

- Fibre elastiche di numero ridotto, frammentate o assenti nella placca
- Le f bre di collagene mostrano assenza di ondulazione e sono spesse e raggruppate

Davis 1997, Brock 1997, Akkus,1997

Eziopatogenesi

Ancora ad oggi **sconosciuta**.
Esistono diverse teorie:

- Genetica: Trisomie Ch 7 e 8; perdita Ch Y, HLA B27
- Immunologica: Autoimmunità (associazione con M. Dupuyten, Psoriasi)
- Traumatica: eccessiva risposta infiammatoria e riparativa ai traumi sull'albuginea
- Stress ossidativo: iperproduzione di ROS
- Ipotesi infettiva: riscontro di frammenti batterici nelle placche
- Iatrogena: farmaci che favoriscono degenerazione tunica albuginea (carbamazepine, fenobarbital)

Mulhall 2004

Comorbidità e fattori di rischi

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Fattori di Rischio:

- Ipogonadismo
- Diabete
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Cardiopatia ischemica
- Fumo
- Consumo di alcol

La malattia di La Peyronie si associa spesso con Disfunzione Erettile attraverso i seguenti meccanismi:

- Fattori di rischio comuni
- Disfunzione veno-occlusiva da alterazione dell'albuginea
- Psicogena (ansia > ipertono adrenergico)

Storia naturale

Processo progressivo nel quale possono essere distinte **due fasi**:

- INIZIALE (**acuta o infiammatoria**) - durata fino a 6 mesi

Dolore penieno in fase di acciditàa ed erezione, noduli o placche peniene non consolidate e in evoluzione, deformità peniene in peggioramento.

- TARDIVA (**cronica**).

Remissione del dolore, nodulazioni organizzate di consistenza fibrotica talora calcifica, deformità peniene.

Storia naturale

•DEFORMITA' PENIENE

Peggioramento progressivo :	30 – 50 %
Stabilizzazione :	47 – 67 %
Remissione spontanea :	3 - 13 %

•DOLORE

Presente in fase precoce :	35 – 45 %
Risoluzione (a 12 mesi dalla comparsa) :	90 %

•DEPRESSIONE PSICHICA

Presente in forma lieve o moderata: 48 %

Hatzimouratidis 2012

Diagnosi

Valutazione anamnestica:

- SEGNI E SINTOMI:

- sintomi e segni di presentazione
- cronologia e durata degli eventi
- trauma coitale
- Presenza/assenza di DE

- FATTORI DI RISCHIO

- - diabete
- - obesità
- - ipertensione
- - dislipidemia
- - fumo
- - ipogonadismo
- - chirurgia pelvica

- VALUTAZIONE DELLO STRESS PSICOLOGICO CORRELATO ALLA MALATTIA

- deterioramento della propria immagine corporea
- ridotta autostima
- ridotta confidenza e soddisfazione sessuale
- depressione del tono dell'umore, depressione
- difficoltà nei rapporti interpersonali

Diagnosi

Esame obiettivo

- Esame di mani e piedi (contratture alle mani nel M.Dupuytren o cicatrici della fascia plantare nel M. Ledderhose).

- Placche palpabili su albuginea o a livello del setto intercavernoso (Presenza, numero e dimensioni)

- Lunghezza del pene in stato di stiramento e/o lunghezza di lato lungo e corto in erezione farmacoindotta

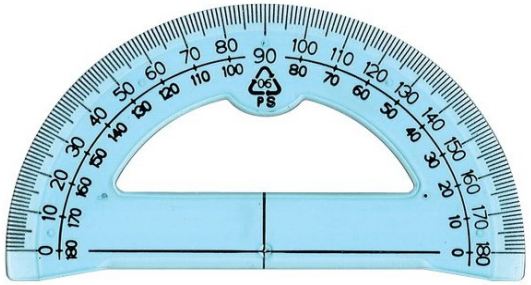
- Tipo (semplice / complessa) e grado di curvatura del pene eretto

- Sensibilità genitale (biotesiometria opzionale)

Diagnosi

Valutazione del grado di curvatura:

- Autofotografia
- Erezione Farmaco indotta + documentazione fotografica



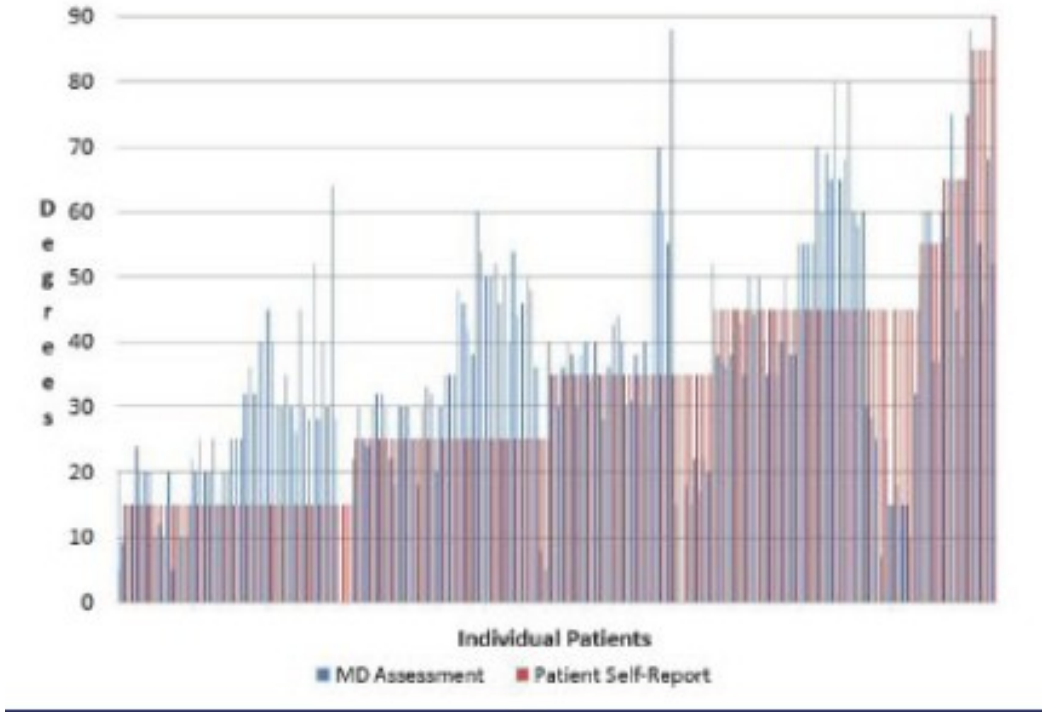
Implicazioni medico legali

Implicazioni per la scelta dell'iter terapeutico

Diagnosi

Valutazione del grado di curvatura

Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature.



Solo il 49% ha valutato correttamente la curvatura.
Il 35% l'ha sottostimata anche di 15°
Il 16% l'ha sovrastimata anche di 15°

I soggetti con curvature maggiori ed erezioni meno valide tendono a sottostimare l'entità della curvatura.

Matsushita K, et al. J Sex Med 2014;11:205–210

Diagnosi

Grado di curvatura: perché è importante una corretta valutazione

How curved is too curved? The severity of penile deformity may predict sexual disability among men with Peyronie's disease.

Walsh TJ et al. Int J Imp Res 2013; 25: 109-12

DISABILITA' SESSUALE: impossibilità ad avere rapporti sessuali penetrativi

L'unico fattore predittivo di disabilità è la curvatura peniena

Comparison group / Reference group	Unadjusted Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio* (95% CI)
< 30°	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
30° to 60°	1.4 (0.7, 2.9)	0.83 (0.3, 2.4)
>60°	**6.0 (3.0, 12.1)**	**3.2 (1.1, 9.7)**

Figure 2. Odds of sexual disability in men with PD.

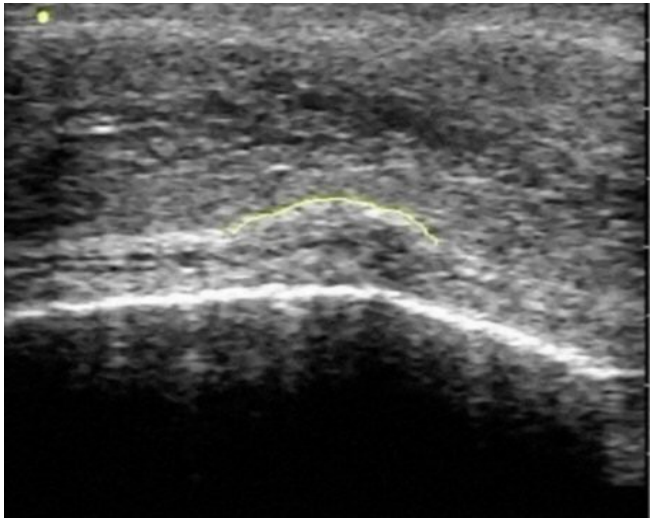
Diagnosi

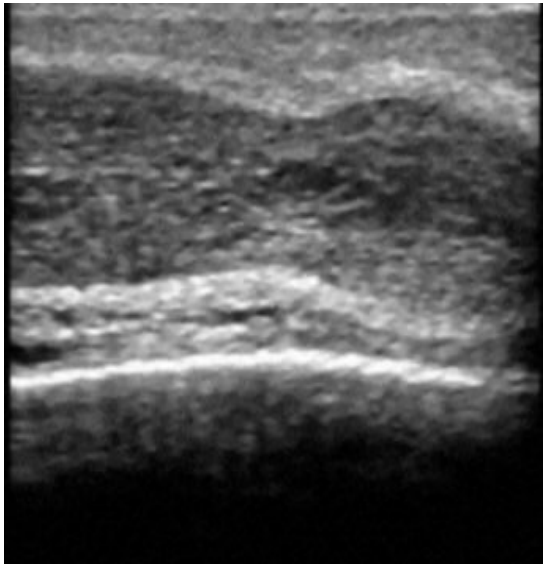
Diagnostica strumentale:

EcoColor Doppler Dinamico del Pene

L'erezione farmaco indotta permette:

- Visualizzazione più precisa delle caratteristiche strutturali delle placche
- Valutazione dell'interessamento delle strutture contigue
- Studio dei parametri funzionali erettili
- Valutazione obiettiva della curvatura (misurazione del lato lungo e corso e il grado di curvatura)





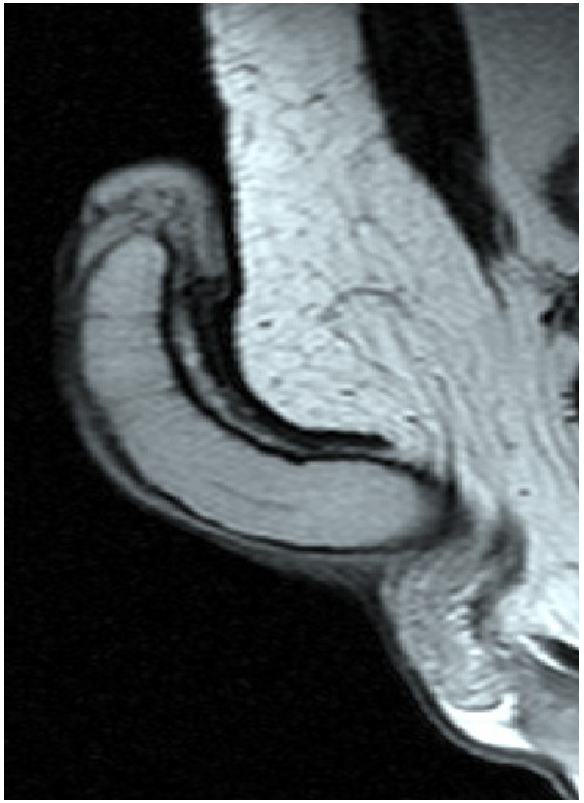
Diagnosi

Diagnostica strumentale:

Risonanza Magnetica Peniena Dinamica:

PRO
- operatore indipendente (metodica riproducibile)
- panoramicita' / multiplanarita'
- risoluzione di contrasto
- non radiazioni ionizzanti
- utile nella valutazione preoperatoria della f brosi cavernosa associata (lesioni post-traumatiche Peyronie's Like)

CONTRO
- alto costo / scarsa disponibilità
- pace maker e protesi metalliche
- claustrofobia
- metodica non standardizzata



Terapia

Malattia in Fase Attiva
(dolore, peggioramento della curvatura in atto o comparsa di nuove deformità, non calcificazioni alla valutazione ecografica)

↓

Trattamento Conservativo

Malattia in Fase Stabile
(non dolore, non peggioramento della curvatura nè comparsa di nuove deformità, calcificazioni alla valutazione ecografica)

↓

Curvatura <30°
Non deformità severe
No Disfunzione Erettile

↓

Non ulteriori trattamenti

↓

Curvatura >30°
Deformità severe
Disfunzione Erettile

↓

Trattamento Chirurgico

Terapia

Trattamento Medico

Terapie orali

- Vitamina E
- Potassio amino benzoato (POTABA)
- Tamoxifene
- Acetil-L-Carnitina
- PDE5-I

Terapie iniettive intralesionali

- Verapamil
- Collagenasi clostridium histolyticum
- Interferone

Trattamenti topici-locali

- Iontoforesi
- LiESWT
- Terapia di stretching

EAU Guidelines on Penile Curvature

Terapie orali

• Vitamina E: attività di riduzione dei radicali liberi O2.

Studi in doppio cieco placebo controllati hanno dimostrato l'assenza di signif cative differenze fra gruppi trattati e gruppi placebo nel modif care la sintomatologia dolorosa, la curvatura o la placca peniena.

•Tamoxifene: antagonista non-steroideo dei recettori estrogenici. Modulazione della secrezione di TGF-beta da parte dei f broblasti.

Sebbene alcune evidenze abbiano descritto un possibile benef cio nella fase precoce della PD, altri studi non hanno dimostrato alcuna eff cacia rispetto al placebo.

•Colchicina: effetto antinf ammatorio.

Risultati contraddittori.

Descritta la possibile associazione con Vitamina E con miglioramento di tutti i parametri clinici correlati alle manifestazioni precoci della PD ("time from onset of the disease < 6 months and they had penile deformity of < 30°").

Terapie orali

•Acetil-L-Carnitina: soppressione della proliferazione fibroblastica e della produzione di collagene con riduzione della fibrosi attraverso la modulazione della concentrazione intracellulare di ioni Ca.

Descritta la possibile associazione con la somministrazione intralesionale di Verapamil che ha dimostrato rispetto al braccio controllo (tamoxifene + verapamil intralesionale) di migliorare significativamente i parametri clinici della malattia (curvatura, volume placca) riducendo il ricorso alla correzione chirurgica e riattivando la funzione erettile.

•Pentossifillina (Trental): inibitore non specifico delle fosfodiesterasi. Possibile ruolo nell'apoptosi dei fibroblasti e nella remissione dei processi fibrotici. L'aumentata concentrazione tissutale di ossido nitrico e GMPc/AMPc si associerebbe a riduzione delle citochine infiammatorie, aumentata attività fibrinolitica, regolazione TGF1.

Studi di associazione con pentosifillina per os e verapamil intraplacca hanno evidenziato migliori risultati rispetto alla somministrazione delle singole molecole.

Terapie orali

• Inibitori delle Fosfodiesterasi 5 – PDE5i: aumento apoptosi cellulare, riduzione del rapporto collagene/cellule muscolari lisce, del rapporto collagene tipo III / tipo I intraplacca e dei fenomeni infiammatori correlati a stress ossidativo.

La somministrazione giornaliera di tadalafil a basse dosi (2.5 mg/die) ha dimostrato in valutazioni retrospettive la riduzione delle cicatrici settali ed il miglioramento della funzione erettile.

Uno studio più recente randomizzato di associazione fra tadalafil (5mg/die) ed ESWL della placca non ha mostrato efficacia nella riduzione della curvatura peniena e del volume della placca.

•Potassio amminobenzoato (Potaba): effetto antifibrotico mediato da incremento della captazione tissutale di O2 e della secrezione di glicosoaminoglicani. Aumentata attività delle monoaminossidasi.

Studi in doppio cieco placebo controllati hanno confermato una moderata efficacia nella riduzione della sintomatologia correlata alla PD in particolare stabilizzando la malattia senza significativa efficacia sul dolore e la curvatura peniena.

Terapie intralesionali

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

• Interferone alpha-2b: riduzione della proliferazione fibroblastica, della produzione di matrice extracellulare e di collagene.

Migliora i parametri di curvatura e funzionalità erettile correlati a PD oltre che riduzione del dolore e diminuzione delle dimensioni della placca.

• Verapamil: promuove il rimodellamento e la degradazione della matrice extracellulare nei tessuti, inibendo allo stesso tempo la proliferazione fibroblastica.

Iniezione più dolorosa delle altre molecole, ma la risoluzione del dolore da placca è più rapida ed efficace, senza permanenza di dolore residuo nei giorni successivi la seduta.

Risulta pertanto una scelta terapeutica maggiormente indicata in soggetti che presentino una spiccata sintomatologia dolorosa, casi di recente insorgenza e placche soffici piuttosto che placche stabili e calcifiche

Terapie Fisiche

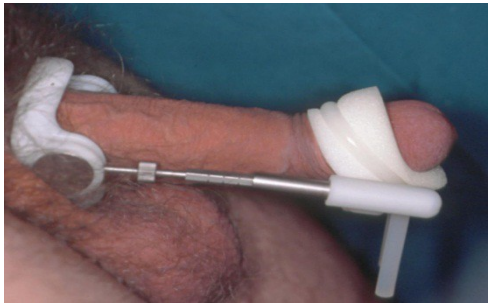
Penile Traction Therapy - PTT

Lo "schear stress" induce una riduzione complessiva di fattori di crescita tissutali con downregulation dell'espressione genica per TGF-b2, TGF-b3, TGF-R1 e TGF-RII.

Parallelamente si verifica un upregulation dell'espressione di geni antifibrotici.

Penis Extender: applicato per 2 ore con intervalli di rimozione del device per 15' ripetendo il ciclo 3-4 volte al giorno per 6 mesi

Vacuum device : applicato per 10' x 2 / die



Terapie Fisiche

Ionoforesi (EMDA – electromotive drug administration): trasporto attivo nei tessuti di molecole ionizzate attraverso l'applicazione di corrente elettrica a mezzo di una soluzione contenente ioni.

Low-intensity extracorporeal shock wave therapy (LiESWT)
Si ipotizza agisca danneggiando e rimodellando la placca.

Un altro meccanismo proposto ipotizza l'incremento della vascolarizzazione e dell'attività macrofagica con lisi e riassorbimento della placca.

Studi comparativi con altre modalità di trattamento non hanno documentato la superiorità della LiESWT rispetto ad altre opzioni.

La Letteratura corrente supporta l'efficacia della LiESWT nel trattamento del dolore e nella stabilizzazione della malattia. Incerte sono le evidenze di beneficio sul volume della placca e la riduzione delle deformità peniene.

Terapie farmaco-f ɨsiche: linee guida

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Guidelines recommendations on non-operative treatment for Peyronie's disease	LE	GR
Conservative treatment for Peyronie's disease is primarily aimed at treating patients in the early stage of disease. It is an option in patients not fit for surgery or when surgery is not acceptable to the patient.	3	C
Oral treatment with potassium para-aminobenzoate may result in a significant reduction in penile plaque size and penile pain as well as penile curvature stabilisation.	1b	B
Intralesional treatment with verapamil may induce a significant reduction in penile curvature and plaque volume.	1b	C
Intralesional treatment with clostridial collagenase showed significant decreases in the deviation angle, plaque width and plaque length.	2b	C
Intralesional treatment with interferon may improve penile curvature, plaque size and density, and pain.	1b	B
Topical verapamil gel 15% may improve penile curvature and plaque size.	1b	B
Iontophoresis with verapamil 5 mg and dexamethasone 8 mg may improve penile curvature and plaque size.	1b	B
Extracorporeal shock-wave treatment fails to improve penile curvature and plaque size, and should not be used with this intent but may be beneficial for penile pain.	1b	B
Penile traction devices and vacuum devices may reduce penile deformity and increase penile length.	3	C
Recommendations AGAINST		
Intralesional treatment with steroids is not associated with significant reduction in penile curvature, plaque size or penile pain. Therefore intralesional treatment with steroids cannot be recommended.	1b	B
Oral treatment with vitamin E and tamoxifen are not associated with significant reduction in penile curvature, plaque size or penile pain thus should not be used with this intent.	2b	B
Other oral treatments (acetyl esters of carnitine, pentoxifylline) are not recommended.	3	C

Terapia intralesionale con Collagenasi

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Collagenasi clostridium histolyticum (approvato FDA, EMA):

Azione riduttiva sulle placche mediata dalla degradazione del collagene tipo I e III, con preservazione delle fibre elastiche, delle fibrocellule muscolari, vascolari e delle fibre nervose

Downregulation dei miofibroblasti mediata dal disaccoppiamento fra attività dei miofibroblasti e sollecitazioni meccaniche tissutali.

Si associa al **rischio di ematomi o fratture peniene** per assottigliamento-indebolimento della tunica albuginea.

Indispensabili manovre di **rimodellamento-stretching** seguenti la procedura iniettiva.

Terapia intralesionale con Collagenasi

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Indicazioni

PD clinicamente stabile

Placca palpabile – densa

Curvatura peniena > 30° < 90°

PD con funzione erettile conservata

Controindicazioni

Deformità complesse / a clessidra

Placche calcifiche

Placche alla base del pene o laterali (rischio rottura albuginea)

Pregresse reazioni allergiche alle collagenasi.

PD con placca coinvolgente l'uretra (controindicazione relativa)

Alterazioni della coagulazione o terapia anticoagulante non sospendibile (controindicazione relativa)

Terapia intralesionale con Collagenasi

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Meccanismo d'azione e ambito di utilizzo

- L'iniezione di collagenasi potrebbe trasformare una curvatura che ostacoli il coito in una condizione morfologica peniena compatibile con il rapporto sessuale penetrativo.

- Una riduzione media della curvatura di 18°in soggetti con curvature peniene più severe, normalmente trattate con procedure chirurgiche complesse (grafting), può essere sufficiente per consentire l'esecuzione di procedure di correzione chirurgica meno invasive.

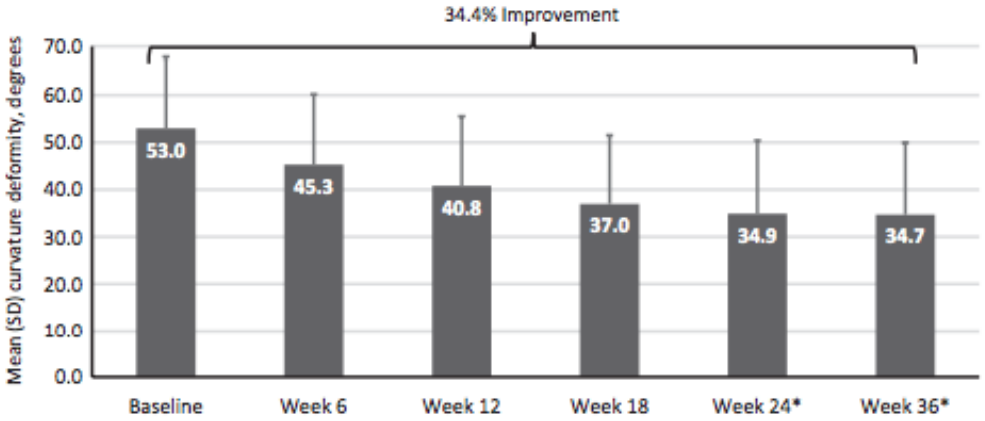
Terapia intralesionale con Collagenasi

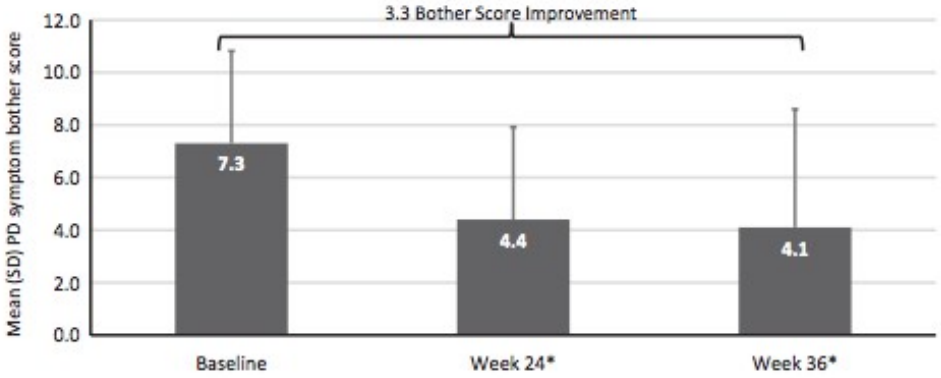
Efficacia

Riduzione media di curvatura peniena di **18° INDIPENDENTE dalla severità della curvatura iniziale**

Efficacia iniziale dopo 6 settimane e rimane fino alla 36 settimana

- Miglioramento significativo dei parametri psicometrici del PDQ (fastidio, dolore)





Terapie Chirurgiche

A causa della scarsità di studi randomizzati controllati su larghe serie riguardanti le terapie chirurgiche, la maggior parte delle raccomandazioni vengono fornite come principi clinici e pareri di esperti.

Indicazioni alla chirurgia:

- Deformità peniena condizionante incapacità / difficoltà coitale
- Disfunzione Erettile non responsiva a terapia medica

Elementi critici:

- competenza tecnica
- accurata valutazione preoperatoria morfologica e funzionale erettile
- appropriata selezione dei pazienti
- indicazione chirurgica ricostruttiva individualizzata
- esauriente counselling

Terapie Chirurgiche

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Opzioni chirurgiche

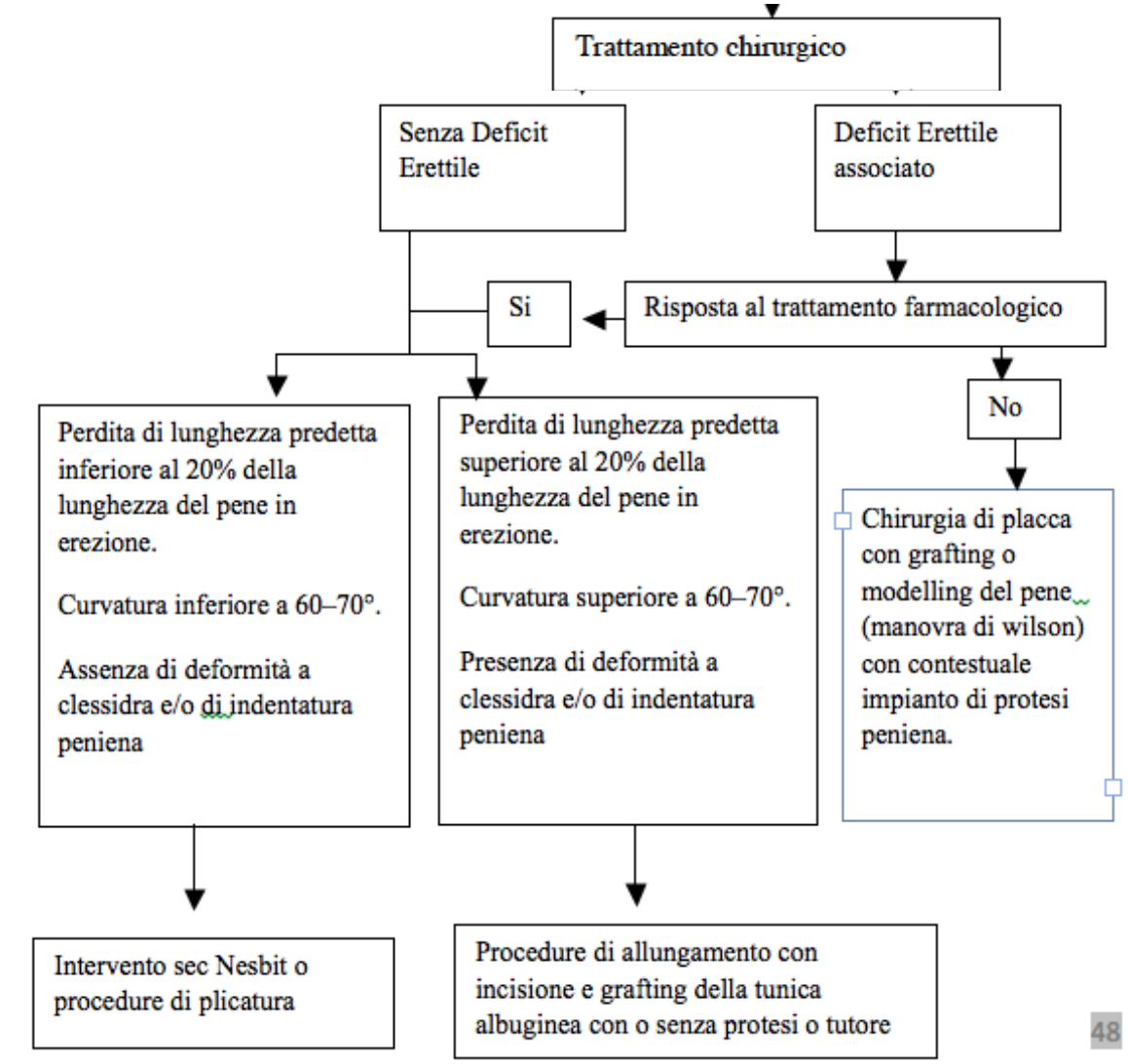
TECNICHE DI ACCORCIAMENTO DELLA PORZIONE CONVESSA
plicatura / escissione della tunica albuginea

TECNICHE DI ALLUNGAMENTO DELLA PORZIONE CONCAVA
chirurgia di placca + grafting (con o senza protesi)

IMPIANTI PROTESICI E TECNICHE DI RIMODELLAMENTO
in presenza di DE refrattario a terapia farmacologica

Terapie Chirurgiche

Algoritmo Chirurgico



Terapie Chirurgiche

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

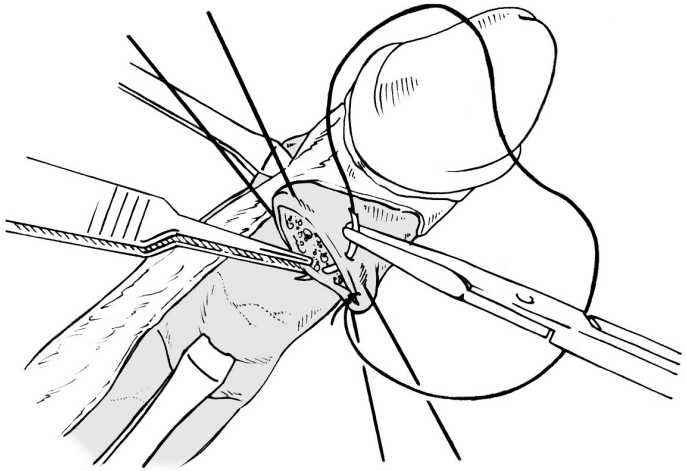
<u>Tecniche in accorciamento</u>: NESBIT/PLICATURA

- Indicate per curvature < 60° e deformità semplici
- Procedure minimamente invasive
- Creano accorciamento del pene
- Minimo o nullo peggioramento della funzione erettile (teorico miglioramento su base geometrica)
- Possono peggiorare la deformazione a “clessidra”
- Recidiva in caso di progressione di malattia

Le tecniche in accorciamento sono trattate nel capitolo «incurvamenti congeniti»

Terapie Chirurgiche

TECNICHE IN ACCORCIAMENTO: NESBIT

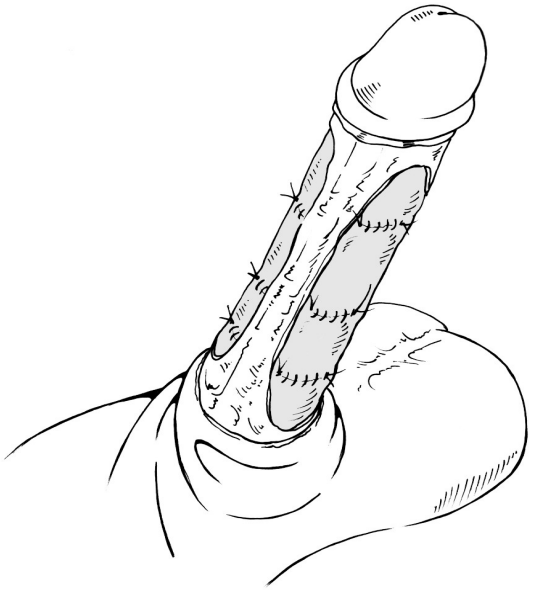


Escissione e sutura di ellissi di tonaca albuginea dal lato più lungo (convesso) dei corpi cavernosi

Correzione ottimale: 79%e100%

Accorciamento dell'asta : 1 – 3 cm

DE post-operatorio: < 2%



Terapie Chirurgiche

Tecniche in allungamento: chirurgia di placca

- Indicate per curvature >60°, deformità complesse (clessidra…), importante perdita di lunghezza del pene
- Maggior invasività, ma oggi interventi codificati e sperimentati
- In caso di funzione erettile preoperatoria valida eseguibili anche senza contestuale impianto protesico, ma con maggiori rischi di retrazione e DE

	Senza Protesi	Con Protesi
Raddrizzamento	63 – 98%	100%
Soddisfazione	40 – 51%	84 – 100%
Disfunzione Erettile	30 – 32%	-
Ipoestesia del glande	2 – 16%	2 – 9%
Retrazione	17 – 33%	-

Levine 2013

Per la trattazione delle tecniche di chirurgia di placca si rimnda al capitolo dedicato

Terapie Chirurgiche

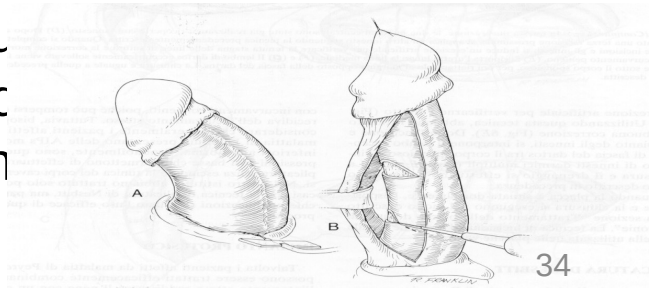
SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Impianto di protesi ed eventuale rimodellamento

Il semplice posizionamento di impianto protesico può già essere sufficiente nel risolvere casi con DE e lieve incurvamento

Se l'incurvamento persiste all'attivazione della protesi, si esegue una manovra di "modelling" (manovra di Wilson) sul pene con la protesi attivata, determinando manualmente un incurvamento opposto a quello conseguente alla patologia e mantenendolo per 90 secondi.

- Se residua un incurvamento <30 gradi non sono richieste ulteriori procedure,
- Se l'incurvamento residuo è >30 gradi è necessario eseguire delle incisioni di scarico sul lato concavo della curvatura per correggerla definitivamente.
- Se queste incisioni determinano un difetto nella tu maggiore di 2 cm è necessario ricoprire la perdita c patch per ridurre il rischio di ematomi e di erniazion



SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Materiale didattico a cura della Commissione Certif cazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA
. Carlo Ceruti
. Danilo Di Trapani

AREA MEDICA
. Giorgio Piubello
. Paolo Turchi

Collaboratori:
. Luca Boeri
. Chiara Sabbadin
. Mirko Preto
. Mattia Barbot

Supervisor:
. Vincenzo Gentile

.