

Novità terapeutica nella gestione dell'Induratio Penis Plastica: la collagenasi di *Clostridium histolyticum*

Nicola Mondaini

Dirigente Medico Unità di Uro-Andrologia, Ospedale Nuovo San Giovanni Di Dio, Firenze

New therapeutic management of Induratio Penis Plastica: collagenase *Clostridium histolyticum*

Summary. *Induratio Penis Plastica* (IPP) is an idiopathic disease of penile connective tissue. It is a localized fibrosis of tunica albuginea, the sheath covering cavernous bodies. In Italy the prevalence is 7.1% in the age range of 50-69. The currently accepted hypothesis is that the IPP originates from an abnormal wound repair process in response to a penile microtrauma, which typically occurs during sexual intercourse. The plaque formation on the tunica albuginea in addition to penile curvature results in penile deformity also characterized by narrowing and shortening. This often results in psychological alterations that make even partner relationships difficult. The disease is often characterized by a phase of pain in erection that usually regresses in about 3 months. The disease may be a cause of erectile dysfunction.

IPP treatment is both medical and surgical; there are also other forms of non-surgical (mechanical and radiation) treatments. Medical treatment involves oral, topical and intralesional therapies. No treatment is approved by FDA. Surgery is an option when the disease is stable for 3 months after the acute phase. *Clostridium histolyticum* collagenase (XIAPEX) is the new and only drug approved by the Food and Drug Administration (FDA) in the United States since December 2013, as well as by the European Medicines Agency (EMA), for the treatment of adult men with IPP which have a palpable plaque and a curvature of at least 30 degrees at the beginning of therapy. Xiapex injection in a plaque, which is primarily composed of collagen, can determine the enzymatic break of the plaque, with reduction in the curvature of the penis. Using this method there is an improvement in 78% of patients, quantifiable in an average improvement of 34% of the curvature corresponding to 17 degrees. In our personal experience of 85 patients, an objective improvement was observed in 96.4%, and 85% patients declared to be satisfied, whereas 15% considered the increase below expectations. The average improvement was 19.3° degrees.

Introduzione

La *Induratio Penis Plastica* (IPP), detta anche malattia di La Peyronie dal chirurgo francese François de La Peyronie, chirurgo dell'esercito di Luigi XV nel 1743, che per primo la descrisse, è una malattia idiopatica del tessuto connettivo del pene. Si tratta di una fibrosi localizzata della tunica albuginea del pene, ovvero della guaina che riveste i suoi corpi cavernosi ¹.

Epidemiologia

Il dato di incidenza reale della malattia di La Peyronie non è conosciuto. Un maggior tasso di incidenza è riscontrato nel gruppo di età compresa tra 50 e 59 anni. In Italia la prevalenza è del 7,1% nella fascia di età 50-69. Fattori associati alla malattia sono le procedure invasive del pene come

la caterizzazione, la cistoscopia; il diabete con disfunzione erettile (20% pazienti), bassi livelli di testosterone e la malattia di Dupuytren (6%) ².

Fisiopatologia ed eziopatogenesi

L'ipotesi attualmente più accettata è che l'IPP si origini da un processo anomalo di riparazione delle ferite in risposta a un microtrauma penieno, che tipicamente avviene durante i rapporti sessuali. Secondo Devine et al. ³ un trauma acuto o ripetuto a un pene completamente o parzialmente eretto durante il rapporto sessuale può causare una "delaminazione" tra gli strati della tunica albuginea. Si forma tessuto cicatriziale fibroso.

Tale delaminazione si verifica generalmente al punto di congiunzione tra i filamenti

setnali della linea mediana e gli strati circolari dorsali e ventrali della tunica albuginea. Questo porta a una lesione microvascolare con emorragia all'interno dello spazio intralaminare. Quando il coagulo viene riassorbito, la fibrina rimasta nel tessuto leso rilascia fattori di risposta e attiva i fibroblasti, i quali causano proliferazione cellulare e reazione infiammatoria. In queste condizioni di ipossia locale vengono rilasciati anche specie reattive dell'ossigeno (ROS), i quali attivano conseguentemente il *Transforming grow factor* (TGF- β 1), in grado di stimolare la proliferazione dei fibroblasti e promuovere la trasformazione dei fibroblasti in miofibroblasti. Fibroblasti e miofibroblasti sono le cellule che generano maggiormente il collagene nel corpo. A livello del pene il collagene che si forma è quello di tipo I e III. Esiste una predisposizione genetica ⁴.

Presentazione clinica

La formazione della placca sulla tunica albuginea, oltre alla curvatura peniena, determina una deformità del pene caratterizzata anche da restringimento e accorciamento, che rappresentano i segni classici che spesso i pazienti riferiscono per primi. Tutto ciò determina spesso alterazioni psicologiche che rendono difficili anche le relazioni col partner. La malattia è caratterizzata spesso anche da una fase di dolore in erezione, che solitamente regredisce in circa 3 mesi. La patologia può essere causa di disfunzione erettile ¹.

La maggior parte delle placche si forma sul lato dorsale (superiore) del pene, determina un incurvamento del pene all'insù. Le placche che si formano sul lato ventrale (inferiore) del pene causano invece un incurvamento del pene verso il basso. Le placche che si formano su ambedue i lati del pene causano un accorciamento dello stesso o altri tipi di malformazione, noti come "incisioni" o deformità "a clessidra". La malattia di La Peyronie è dunque una malattia progressiva e cronica per la maggior parte dei pazienti, con bassa probabilità di risoluzione spontanea (13%) ⁵.

La maggior parte degli uomini si fa visitare durante la fase acuta che dura fino a un massimo di 18 mesi, ma circa un 33% non ricorre a una visita medica fino alla fase stabile della malattia ⁶.

La curvatura peniena viene classificata col sistema di Kelami in lieve ($\leq 30^\circ$), moderata ($31-60^\circ$), o severa ($> 60^\circ$) ⁷.

Diagnosi

La diagnosi di IPP si ottiene dalla storia clinica del paziente e dalla valutazione del pene. L'anamnesi deve essere accurata e comprendere informazioni circa l'inizio dei sintomi e la possibile relazione con un trauma penieno durante il coito, la progressione o la stabilità delle deformazioni peniene e se queste interferiscono con il rapporto sessuale. Va indagata inoltre la presenza di disfunzione erettile. Poiché si tratta di un quadro morboso con forte impatto psico-sociale, vanno indagati il tono dell'umore e lo stato relazionale del paziente, anche in previsione di un approccio terapeutico multi-disciplinare ¹. È stato validato a questo proposito un questionario di valutazione, in

grado di misurare gli effetti psico-sessuali della presenza di IPP e della risposta al trattamento, il PDQ ⁸.

L'esame del pene comprende:

- la localizzazione delle placche e della loro consistenza (soffice o calcifica);
- le deformazioni (pene a clessidra, a cerniera) e l'angolo di curvatura del pene, meglio durante erezione, mediante iniezione intra-cavernosa di sostanza vaso-attiva o, in alternativa, utilizzando documentazione fotografica portata dal paziente;
- la misura della lunghezza del pene, anche in previsione di un trattamento chirurgico, in modo che il paziente comprenda che la perdita di lunghezza del pene dipende da IPP e non dall'atto chirurgico;
- la valutazione della disfunzione erettile mediante questionario IIEF;
- eventualmente, se presente, esecuzione di eco-doppler penieno, per la valutazione dell'assetto vascolare. L'ecografia del pene permette inoltre la localizzazione esatta delle placche, la loro misura e grado di calcificazione.

Vanno valutate, in corso di esame obiettivo, anche le altre possibili sedi di fibrosi: palmo delle mani e pianta dei piedi.

Non sono necessari esami di laboratorio per la diagnosi, tranne che per confermare la presenza degli altri fattori di rischio per IPP, come diabete e malattie cardiovascolari.

Trattamento

Il trattamento dell'IPP è sia medico che chirurgico; esistono inoltre altre forme di trattamento non chirurgico (meccanica e radiante). Il trattamento medico prevede terapie orali, topiche e intralesionali. Nessun trattamento è approvato da FDA e gli studi presenti al momento sono contrastanti. La chirurgia è un'opzione quando la malattia è oramai stabile da 3 mesi dopo la fase acuta. Per le curvature sotto i 60 gradi si procede a tecniche che agiscono sulla parte convessa del pene (opposta alla placca) con conseguente accorciamento, per curvature maggiori escissione di placca (parte concava del pene) e riempimento della tunica con materiale di innesto con elevati rischi sulla capacità erettile. Nel caso di malattia in presenza di disfunzione erettile la chirurgia protesica è il gold standard ¹.

Nuova opzione terapeutica

La collagenasi di *Clostridium histolyticum* (Xiapex[®]) è il nuovo e unico farmaco approvato da dicembre 2013 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti e dal 2015 dall'*European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento di uomini adulti affetti da IPP, che presentino una placca palpabile e una curvatura di almeno 30 gradi all'inizio della terapia ⁹. Xiapex[®] è costituito da due diversi tipi di collagenasi (AUX-I e AUX-III) ¹⁰. L'iniezione di Xiapex[®] in una placca che è composta principalmente da collagene può determinare la rottura enzimatica della placca, con riduzione della curvatura del pene ¹¹. Un trattamento completo prevede fino a un massimo di 4 cicli. Ogni ciclo prevede due iniezioni e una procedura di modellamento del pene. La seconda iniezione si effettua da 24 a 72 ore dopo la prima. Il modellamento va iniziato da 24 a 72 ore dopo la seconda iniezione. L'intervallo tra i cicli di trattamento è 6 settimane, durante le quali il paziente dovrà svolgere, in autonomia a casa, alcuni esercizi di modeling sul pene, che il medico gli illustrerà. La metodica deve essere eseguita da un medico adeguatamente addestrato alla corretta somministrazione del farmaco. Con tale metodica si ottiene un miglioramento nel 78% dei pazienti, quantificabile in un miglioramento medio del 34% della curvatura, corrispondenti a 17 gradi (836 pazienti reclutati in USA e Australia) ¹². In tutti l'effetto collaterale più presente è stato edema ed ematoma penieno riscontrabile in circa il 50% dei pazienti. La capacità erettiva valutata con l'*International index erectile function* risulta migliorata, come le dimensioni del pene in stretching passate da 12,9 a 13,3 cm. In un recente studio si è valutato tramite questionario *Female sexual functional index* la sessualità femminile delle partner dei pazienti sottoposti a tale protocollo, con riscontro di un miglioramento della funzione sessuale anche nelle partners di tali pazienti ¹³.

Modeling

Il risultato è ottenuto mediante il modeling del pene effettuato dal paziente a domicilio con una serie di esercizi da ripetere più volte al giorno come da Figura 1. Utile risulta nella ginnastica l'ausilio del vacuum device.

FIGURA 1.
Modeling del pene eseguito dal paziente.



Esperienza personale

Recentemente è stato introdotto un protocollo che prevede 3 cicli ognuno con singola iniezione per ciclo a un dosaggio superiore rispetto a quanto indicato dalla scheda tecnica e con inizio del modeling dopo 48 ore. I risultati di efficacia e sicurezza appaiono sovrapponibili a quelli derivanti dall'utilizzo del protocollo standard precedentemente illustrato, ma tiene conto dei costi del farmaco ¹⁴ e del numero di accessi presso la struttura ospedaliera (Fig. 2). I risultati ottenuti sono stati miglioramento del 31,4 % della curvatura corrispondente a 17,36 gradi ¹⁴.

Seguendo tale protocollo da novembre 2016 a settembre 2017 sono stati trattati 85 pazienti di età media 54,3 anni (range 23-74) con partner di età media 49,8 anni (range 28-80). La curvatura secondo la classificazione di Kelami rientrava nei 30° per il 51,7%; 31-60° per il 25,8% e 60-90° per il 22,3%. Nel 96,4% dei pazienti si è avuto un miglioramento oggettivo, per il quale l'85% pazienti si sono considerati soddisfatti mentre il 15% ha considerato l'incremento sotto le proprie aspettative. Si è avuto un miglioramento medio di 19,3° gradi (range 0-40). Il protocollo utilizzato è stato quello di tre

FIGURA 2.
I due protocolli per la gestione della collagenasi-ref 14.

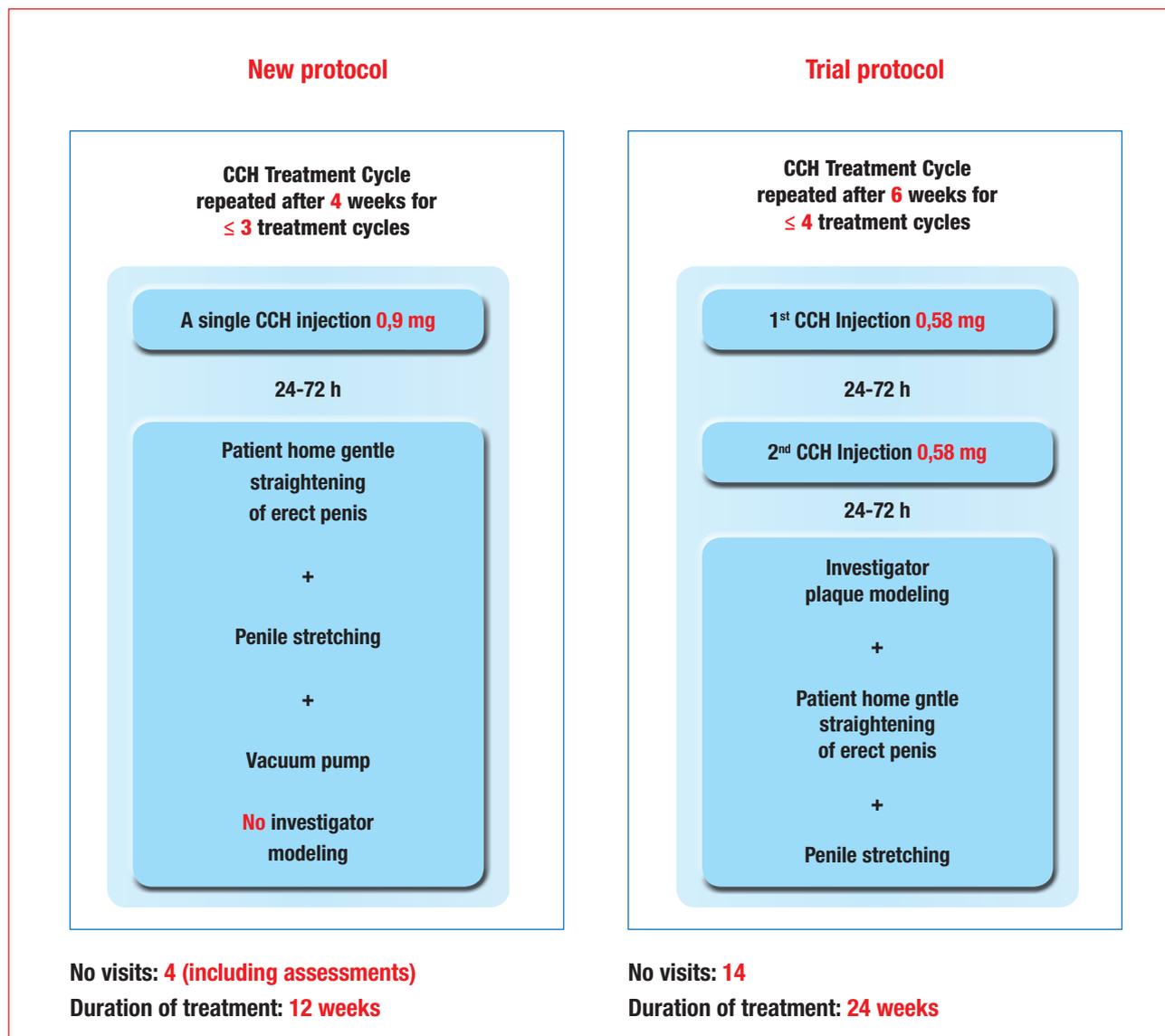


FIGURA 3.

Risultato su un paziente dopo ciclo di collagenasi-autofotografia.



Cosa deve sapere il medico di medicina generale

- La comparsa di anomalie anatomiche a livello penieno come curvatura, restringimento, accorciamento e/o dolore specialmente in erezione devono far sospettare l'*Induratio Penis Plastica*
- L'esame da richiedere deve essere un ecocolordoppler penieno basale e dinamico, la sola ecografia può risultare non sufficiente per porre diagnosi
- La terapia orale a oggi ha solamente una funzione palliativa e non ci si può aspettare miglioramenti sulla curvatura
- L'intervento chirurgico deve essere considerato nei casi estremi, dove la curvatura non permetta un'attività sessuale
- La collagenasi di *Clostridium Histolyticum* è l'unico trattamento con indicazione FDA ed EMA per il trattamento dell'*Induratio Penis Plastica*, da cui ci possiamo aspettare un miglioramento della curvatura di circa 20 gradi

cicli modificato dalla nostra équipe, anche per quanto riguarda il modellamento del pene che viene fatto immediatamente dal chirurgo e iniziato dal paziente 48 ore dopo.

Bibliografia

¹ Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, et al.; European Association of Urology. *EAU guidelines on penile curvature*. Eur Urol 2012;62:543-52.

² La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, et al.; SIMONA Study Group. *Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years*. Eur Urol 2001;40:525-30.

³ Devine CJ Jr, Somers KD, Jordan SG, et al. *Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion*. J Urol 1997;157:285-90.

⁴ Herati AS, Pastuszak AW. *The genetic basis of Peyronie disease: a review*. Sex Med Rev 2016;4:85-94.

⁵ Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. *An analysis of the natural history of Peyronie's disease*. J Urol 2006;175: 2115-8.

⁶ Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA. *Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening*. J Urol 2004;171:2350-3.

⁷ Kelâmi A. *Classification of congenital and acquired penile deviation*. Urol Int 1983;38:229-33.

⁸ Karin S, Coyne MPH, Brooke M, et al. *The test-retest reliability of the Peyronie's disease questionnaire*. J Sex Med 2015;12:543-8.

⁹ Dhillon S. *Collagenase clostridium histolyticum: a review in Peyronie's disease*. Drugs 2015;75:1405-12.

¹⁰ Somers KD, Sismour EN, Wright GL Jr, et al. *Isolation and characterization of collagen in Peyronie's disease*. J Urol 1989;141:629-31.

¹¹ Xiapex Summary of Product Information. 2015.

¹² Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, et al. *Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies*. J Urol 2013;190:199-207.

¹³ Goldstein I, Knoll LD, Lipshultz LI, et al. *Changes in the effects of Peyronie's disease after treatment with collagenase clostridium histolyticum: male patients and their female partners*. Sex Med 2017;5:e124-e130.

¹⁴ Abdel Raheem A, Capece M, Kalejaiye O, et al. *Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol*. BJU Int 2017 Jun 14.