

SOUČASNÝ STAV LÉČBY PEYRONIEHO CHOROBY

MUDr. Vladimír Kubiček, CSc.

Centrum andrologické péče, České Budějovice

GEST – Centrum reprodukční medicíny, Praha

Plastická indurace penisu (morbus Peyronie) je onemocnění, které postihuje muže nejčastěji ve věku od třiceti let výše. S věkem jeho četnost stoupá. Nemocnému způsobuje často značné fyzické i psychické utrpení. Léčba vyžaduje trpělivost pacienta i lékaře, znalosti o limitech účinnosti jednotlivých léčebných metod a umění správné indikace léčby u konkrétního pacienta. Článek je zaměřen zejména na medikamentózní možnosti terapie morbus Peyronie, zmiňuje také možnosti fyzikální a operační léčby. **Klíčová slova:** morbus Peyronie, medikamentózní terapie, princip účinku léku, efektivita terapie.

CURRENT STATE OF THERAPY OF PEYRONIE'S DISEASE

Plastic penile induration (morbus Peyronie) is a disease occurring in men from age of 30 and higher. Its prevalence rises with age. Patients often suffer physically and emotionally. Treatment requires patience both from a physician and a patient, knowledge about limitations of particular therapeutic method and art of proper indications to treat an individual patient. The paper gives attention especially to pharmacotherapy of morbus Peyronie, possibilities of physical and surgical therapy are mentioned as well.

Key words: morbus Peyronie, pharmacotherapy, principle of drug effect, efficacy of therapy.

Induratio penis plastica je benigní onemocnění, pojmenované podle francouzského chirurga Françoise Gigota de la Peyronie. Ten v roce 1743 popsal tři pacienty s jizevnatou tkání penisu, způsobující jeho ohnutí směrem vzhůru během erekce.

Fibrotická neelastická tkáň, prostupující zejména tunica albuginea kavernózních těles, způsobuje typické symptomy:

- hmatné ložisko, nazývané někdy Peyronieho plak
- bolest při erekci
- abnormální zahnutí penisu při erekci dle lokalizace ložiska dorzálně, ventrálně či laterálně
- erektilní dysfunkci.

Plak kolem celého obvodu penisu (cirkumferenciálně) může vést k zúžení penisu se snížením rigidity penisu erekci distálně od plaku:

- při erekci nabývá penis tvaru lahve s širokou bází a úzkým hrdlem („bottlenecking“)
- penis při erekci připomíná přesýpací hodiny („hourglass deformity“).

Podobně jako u jiných onemocnění existuje několik **klasifikací** plastické indurace penisu. Pro příklad uvádím modifikovaný **Kelâmiho systém**, vycházející z klinického hodnocení.

- 1. stupeň: angulace do 30° nebo palpovatelný plak o průměru do 2 cm
- 2. stupeň: angulace mezi 30° až 60° nebo palpovatelný plak 2–4 cm velký
- 3. stupeň: angulace více než 60° stupňů nebo palpovatelný plak více než 4 cm v průměru.

Etiopatogeneze Peyronieovy choroby není zcela jasná. Devanova teorie z roku 1988 vychází z předpokladu navození tvorby plaku mechanickým poraněním tkáně. Předpoklad je založen na skutečnosti, že většina plaků je lokalizována na dorzální či ventrální ploše a vždy je spojena se septem kavernózních těles. U geneticky predis-

ponovaných mužů, kde může být snižena elasticita vláken tunica albuginea, může tlak na ni vést k odloučení či prasknutí cirkulární vrstvy vláken uvnitř tunica albuginea. U mužů s morbus Peyronie bylo prokázáno kvalitativní i kvantitativní snížení produkce elastinu uvnitř tunica albuginea. Snížení elasticity může vést ke snížení odolnosti k mechanické zátěži.

Po poranění tkáně je proces hojení provázen proliferací fibroblastů a depozity extracelulární matrix. To je okamžik ztráty rovnováhy mezi tvorbou a remodelací jizvy. Tvorba jizvy či tvorba extracelulární matrix převyší degradaci v důsledku abnormální aktivity fibroblastů, změny procesu remodelace či obojího. Peyronieova choroba proto může být považována za postižení hojivosti rány, podobně jako tvorba hypertrofických jizev či keloidů, kde je mechanické poranění také epigenetickým faktorem aktivujícím onemocnění tkáně. V jizvě může docházet k ukládání kalcia, onemocnění se pak stává rezistentním ke konzervativní terapii.

Léčbu plastické indurace penisu lze dělit na medikamentózní a operační.

I. Medikamentózní terapie

Historie: lázeňské kúry v Barége, rtuťové masti, v 18. století jód, arzén, kafr.

Současnost: transfer energie různého charakteru – ionizační záření, ultrazvuková energie, krátkovlnná diatermie, laserová terapie, terapie extrakorporálními rázovými vlnami.

V praxi se většinou začíná perorální terapií.

V roce 1948 popsali Scott a Scardino efekt *tokoferolu* (vitamin E), založený na jeho antioxidačních účincích.

Terapie byla pro nízké náklady a minimální rizika široce akceptována, i když nikdy nebyla k dispozici kontrolní skupina, srovnávající výsledek léčby s přirozeným průběhem nemoci.

V roce 1959 Zarafonitis a Horrax studovali efekt draselného aminobenzoátu (*POTABA*) jako systémově působícího léku. Substance byla FDA označena jako lék

„s možným efektem“ na Peyronieho chorobu, sklerodermii, dermatomyositis a pemfigus. Mechanismus účinku spočívá patrně ve zvýšení utilizace kyslíku ve tkáni a zvýšení účinku monoaminoxidázy se současným poklesem serotoninu, který je považován za příčinu fibrogenese. Relativně vysoké náklady, vedlejší účinky (zejm. gastrointestinální) snižovaly compliance léčby a tím i nadšení pro další používání léku.

V roce 1992 popsal Ralph své zkušenosti s perorálně podávaným *tamoxifenem*. Dobré výsledky byly zejména u pacientů s méně rozsáhlými nálezy. Předpoklad účinku léku byl v usnadnění uvolňování TGF-beta faktoru („transforming growth factor“) z fibroblastů. Tento faktor hraje ústřední roli v regulaci imunitní zánětlivé odpovědi a reparaci tkáně po deaktivaci makrofágů a T lymfocytů. Tento typ terapie je zejména zajímavý ve světle lepšího pochopení tvorby plaků. Výsledky dlouhodobé léčby u větších skupin pacientů nejsou ještě k dispozici.

Léčba *prokarbazinem* nepřinesla očekávané výsledky. Tento lék je užíván k léčbě Hodgkinova lymfomu, jde o toxické alkylující agens. Oproti počátečním dobrým výsledkům při terapii Dupuytrenovy kontraktury nebyl prokázán efekt u pacientů s morbus Peyronie.

Perorální terapie *kolchicinem* byla prezentována v nekontrolovaných studiích. Lék indukuje aktivitu kolagenázy a snižuje syntézu kolagenu. Svou vazbou na tubulin jej depolymerizuje a inhibuje motilitu a adhezivitu leukocytů. Inhibuje mitózu přerušováním vláken mitotických vřetének a blokuje metabolismus kyseliny arachidonové, čímž snižuje chemotaxi a zánětlivou odpověď tkáně. Interferuje také s transcelulárním pohybem protokolagenu. Po terapii bylo v jedné studii (Akkus 1994) popsáno sonograficky definovatelné zmenšení plaků o 50 % u skupiny 19 pacientů.

Injekční podání steroidů (*dexametazon*) do plaku popsali Winter a Khanna již v roce 1954. Předpoklad protizánětlivých účinků a snížení syntézy kolagenu byl příčinou používání této terapie, která vedla ke zmenšení plaku a snížení bolesti při styku, ale bez statisticky významných rozdílů oproti kontrolní skupině pacientů bez terapie. Podobně byl užíván též *triamcinolon*, se zlepšením u 33 % pacientů (skupina 45 pacientů).

Opět je nutno říci, že nejlépe reagovali pacienti věku do 50 let, s malými, diskrétními a ohraničenými plakami.

Dalším hormonem, který byl užíván k injekční léčbě do plaku byl parathormon. Racionálním zdůvodněním léčby bylo zvýšení produkce kolagenolytického faktoru v kosti po tomto hormonu. Předpoklad snížení syntézy kolagenu a podpory jeho degradace v plaku se klinicky nepotvrdil.

Purifikovaná *klostridiová kolagenáza* byla studována in vitro Gelbardem v roce 1982 na excidovaných placích. V roce 1993 byla publikována studie s kolagenázou in vivo se skupinou 49 mužů. Dle Kalamioho klasifikace pacienti s 1. stupněm postižení zaznamenali zlepšení ve 100 %, s 2. stupněm 36 % zlepšení, s 3. stupněm 13 % zlepšení. Nebyly popisovány žádné vedlejší účinky. Tento typ terapie se zdá být slibný a prošel multicentrickými studiemi FDA, ovšem v českých podmínkách – dávky kolagenázy od 6000 j. (1. stupeň) po 14000 j. (3. stupeň) bude asi rutinně obtížně dostupný.

Orgotein – protizánětlivý metalloprotein s předpokládanou aktivitou superoxidové dismutázy byl studován v Evropě. Lék byl podáván injekčně do plaku, zlepšoval sexuální funkce a zmenšoval plak. Byl také podáván pomocí iontoforézy. Pro toxicitu bylo však jeho používání zastaveno.

Verapamil – antagonist Ca byl použit injekčně do plaku v roce 1994. Bylo zaznamenáno zlepšení bolestivých symptomů, mírné zlepšení deformity, zlepšení sexuálních funkcí asi u 75 % pacientů a nebyly zaznamenány akutní či chronické vedlejší účinky. Teoretický podklad pro užití Verapamilu spočívá v experimentech, které prokázaly, že exocytóza extracelulárních molekul matrix včetně kolagenu, fibronektinu a glykosaminoglykanů – primárních komponent Peyronieových plaků, je proces dependentní na kalciových iontech. Jsou-li fibroblasty vystaveny antitubulárně působícímu agens a kalciovému antagonistovi in vitro, dochází ke změně tvaru buňky, a tato morfogenetická změna vede ke změně fenotypu sekrece proteinů. To se manifestuje zvýšenou sekrecí kolagenázy v extracelulární matrix, sníženou syntézou a sekrecí kolagenu i fibronektinu. U studií na menších počtech pacientů (27 mužů) byly prokázány dobré efekty zejména na snížení bolestivosti (96 %), zlepšení deformity (85 %), zlepšení rigidity penisu distálně od plaku (74 %) a zkvalitnění koitu u 89 % mužů.

Před a po terapii bylo provedeno dopplerovské farmakodynamické duplexní vyšetření s hodnocením perfúze penisu a rozsahu a denzity plaku. Tato vyšetření lze doporučit k objektivnímu hodnocení stavu pacienta před léčbou i k hodnocení výsledků léčby obecně.

Dalším lékem, použitým k terapii morbus Peyronie, byl *beta-aminopropionitril*, silný kolagen „cross link“ inhibitor. Váže se ireverzibilně na enzym lysil oxidázu, která odpovídá za křížení fibril kolagenu a tím brání normální kolagenové fibrogenезi. Výsledky léčby však nebyly signifikantní.

Potenciální využití *interferonů* k injekční léčbě do plaků při morbus Peyronie bylo demonstrováno poprvé ve studii z roku 1991 (Duncan et al.) in vitro, kdy byly kultivovány fibroblasty z plaků spolu s interferony alfa-2B, beta-Ser17 a gama. In vitro studie ukázaly, že interferony normalizují aktivitu fibroblastů u pacientů s keloidy a sklerodermií. U fibroblastů z Peyronieových plaků interferony snižovaly jejich proliferaci v závislosti na dávce, snižovaly produkci extracelulárního kolagenu a zvyšovaly produkci kolagenázy.

Dalšími možnostmi, které mohou terapeuticky ovlivnit průběh Peyronieovy choroby jsou kombinace kolchicinu, vinblastinu, interferonů, verapamilu a nifedipinu, které byly testovány in vitro. Tato „multimodalita“ terapie (např. kombinace verapamilu a kolagenázy, kombinace perorální a injekční léčby do plaku) mohou být indikovány jako postup, který může přinést zlepšení nebo alespoň stabilizaci postižení.

II. Operační terapie

Pokud medikamentózní, případná fyzikální léčba a doba léčení ukazují, že konzervativní terapie nemá odezvu, je nutno zvážit operační řešení morbus Peyronie.

Velmi důležité je podrobné vysvětlení možností operační léčby u konkrétního pacienta a důkladné zvážení všech

jejich pozitiv a negativ. Je to nejlepší prevence nespokojenosti pacienta, který si často od operačního výkonu slibuje nereálné výsledky.

Před operačním výkonem je třeba zvážit zejména tato kritéria:

1. Onemocnění není v akutní zánětlivé fázi a je stabilizováno nejméně po dobu jednoho roku.
2. Není přítomna progresivní deformace, sexuální dysfunkce či obojího po dobu nejméně posledních tří měsíců.
3. Je evidentní sexuální dysfunkce při koitu či již při imisi.

Výše zmíněné diagnostické metody – farmakodynamická dopplerovská sonografie, ev. RTG vyšetření mamografickou technikou, mohou přinést velmi užitečné informace. U pacienta s jednoznačně kalcifikovanými plakami je konzervativní terapie často jen dobou čekání na operaci.

Literatura

1. Devine CJ, et al. A working model for the genesis of Peyronie's disease derived from its pathobiology. *J Urol* 1988, 139 (part 2): 286 A, abstract 495.
2. Scott WW, et al. A new concept in the treatment of Peyronie's disease. *South Med J* 1948, 41: 173–177.
3. Zafonotis CJD, Horrax TM. Treatment of Peyronie's disease with POTABA. *J Urol* 1959, 81: 770–772.
4. Ralph DJ, et al. The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen. *Br J Urol* 1992, 70: 648–651.
5. Akkus E, Carrier S, Rehman J, et al. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994, 44: 291–295.

Operačních postupů je celá řada, jmenují se často podle autorů: Nesbitova operace, modifikovaná Nesbitova operace s plikací, excize plaku a náhrada autologním štěpem, operace podle Yachii, modifikovaná operace podle Yachii s užitím autologního štěpu, incize či excize plaku s náhradou syntetickým štěpem a nakonec implantace penilní protézy (implantátu) s manuální modelací penisu („cracking“).

Vzhledem k zaměření časopisu není podrobný popis výkonů a indikací účelný. Případný zájemce najde podrobné informace v literatuře.

Závěrem lze říci, že základním přístupem k nemocnému s morbus Peyronie v ambulantní praxi by mělo být jeho trpělivé vyslechnutí, pečlivé klinické vyšetření a zvážení dalších diagnostických a terapeutických možností se znalostí věci a při individuálním přístupu k pacientovi.

6. Kelami A. Classification of congenital and acquired penile deviation. *Urol Int* 1983, 38: 229–233.
7. Primus G. Orgotein in the treatment of plastic induration of the penis (Peyronie's disease). *Int Urol Nephrol* 1993, 25: 169–172.
8. Levine LA, et al. Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*, 1994, 151: 1522–1524.
9. Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons- α , β , γ . *Scand. J Urol Nephrol*. 1991, 25: 89–94.