

Fisiopatología del priapismo en el paciente con anemia drepanocítica

Physiopathology of priapism in sickle cell anaemia patients

Dr. Wilfredo Roque García

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La anemia drepanocítica es una enfermedad con un alto índice de morbilidad que afecta la calidad de vida de los pacientes que la padecen. El priapismo es una complicación frecuente de la enfermedad y se define como una erección dolorosa, prolongada y persistente del pene de más de 4 h de duración, sin estimulación sexual asociada. El 95 % de las crisis de priapismo en el paciente con anemia drepanocítica son de tipo isquémico o de bajo flujo. En este trabajo se revisan los nuevos mecanismos moleculares que explican la patogenia del priapismo isquémico y que son la base de futuras posibles dianas terapéuticas para su tratamiento.

Palabras clave: anemia drepanocítica; priapismo; óxido nítrico; fosfodiesterasa 5; RhoA/Rho kinasa; adenosina.

ABSTRACT

Sickle cell anaemia (SCD) is a disorder with a high index of morbidity, affecting the quality of life of these patients. Priapism is a common complication of SCD and it is characterized by a prolonged and persistent erection of the penis lasting more than 4 hours without associated sexual stimulation. The 95 % of priapism crisis in SCD patients are ischemic type. In this paper we review the new molecular mechanisms implicated in the pathogenesis of ischemic priapism and provide the basis for potential future therapies.

Keywords: sickle cell disease; priapism; nitric oxide; 5 phosphodiesterase; RhoA/Rho kinase; adenosine.

INTRODUCCIÓN

La anemiadrepanocítica (AD) es uno de los desórdenes hereditarios monogénicos más comunes del mundo con alrededor de 300 000 nuevos casos por año.¹ La enfermedad afecta la calidad de vida de los pacientes y se caracteriza por crisis recurrentes de vasoclusión e inflamación que resultan en daño progresivo de múltiples órganos como el cerebro, los pulmones, el corazón, los huesos, el hígado y el bazo.²

El priapismo ha sido bien documentado desde hace más de 2000 años; sin embargo, solo en las últimas tres décadas se ha entendido mejor su fisiopatología. Es una complicación común, aunque poco estudiada en el paciente con AD y se define como una erección dolorosa, prolongada y persistente del pene, de más de 4 h de duración, sin estimulación sexual asociada. Esta condición debe su nombre al rey de la fertilidad Príapo que se representa en la mitología griega exhibiendo un enorme falo y fue descrita por primera vez en la literatura médica en 1914 por Hinman.³⁻⁵

Se clasifica en isquémico o de bajo flujo y no isquémico o de alto flujo. El 95 % de los episodios de priapismo en pacientes con AD son de tipo isquémico y se asocian a reducción o ausencia de flujo sanguíneo en el interior de los cuerpos cavernosos con rigidez dolorosa provocada por el estancamiento de sangre dentro de estas estructuras lo que provoca un síndrome compartimental caracterizado por hipoxia, acidosis e incremento de la presión dentro de los cuerpos cavernosos.⁶

El priapismo de alto flujo que se caracteriza por un incremento del flujo sanguíneo a nivel de las arterias del pene, generalmente secundario a algún traumatismo, no representa un mayor riesgo en los pacientes con AD.

El priapismo recurrente es una variedad del tipo isquémico, típicamente autolimitado, donde ocurren erecciones dolorosas e indeseadas con periodos de desentumescencia. Generalmente dura menos de 3 h, aunque en ocasiones la duración, la frecuencia y la gravedad del episodio van en aumento y anteceden a un episodio mayor de priapismo que necesita atención médica de urgencia. Alrededor del 30 % de los pacientes con priapismo recurrente isquémico (PRI) progresa a un episodio mayor (más de 4 h de duración) y entre el 29 y el 48 % tienen un riesgo asociado de fibrosis y disfunción eréctil (DE).^{7,8}

EPIDEMIOLOGIA DEL PRIAPISMO EN PACIENTES CON AD

Diferentes estudios han demostrado que la prevalencia de priapismo en los pacientes con AD es mucho mayor que la comunicada en las investigaciones iniciales (alrededor del 5% en los adolescentes y adultos jóvenes).^{9,10} Estudios de cohorte en la población de pacientes con AD demuestran una prevalencia del 28 % y que el 42 % de los adultos y el 64 % de los niños desarrollaron un episodio de priapismo, la mayoría de

ellos de bajo flujo.^{11,12} Un estudio multicéntrico internacional encontró una prevalencia de priapismo de 35 % y de ellos, el 72 % tuvo algún episodio de PRI.¹³

Aunque el priapismo es más común en los pacientes con AD, también puede aparecer en los pacientes portadores de hemoglobina S: S β talasemia y hemoglobinopatía SC.¹⁴

Se ha descrito un pico bimodal en la incidencia, con una edad de comienzo entre 5 y 10 años en los niños y entre 20 y 50 años en los adultos. Hasta un tercio de los hombres con AD y priapismo pueden desarrollar DE¹⁵.

En la mayoría de los casos los episodios ocurrieron temprano en la mañana, mientras que en el 15 % ocurrió mientras el paciente dormía o en relación con algún tipo de actividad sexual. La hipoxemia nocturna producida por la apnea del sueño y la relativa deshidratación y acidosis se citan entre las causas de priapismo en pacientes con AD.¹⁶

El exceso de alcohol puede exacerbar los deseos sexuales y provocar priapismo ¹⁶. Algunos medicamentos pueden desencadenar episodios de priapismo entre los que se incluyen antipsicóticos y antidepresivos (risperidona, clorpromazina),¹⁷ anticoagulantes (heparina, warfarina)¹⁸ y drogas como la cocaína y las anfetaminas.¹⁹

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA ERECCIÓN NORMAL DEL PENE

El pene está conformado por 3 cuerpos, un par de estructuras dorso laterales llamadas cuerpos cavernosos que se encuentran rodeados de la capa albugínea consistente en musculo liso y sinusoides endoteliales capaces de expandir significativamente su volumen con la consecuente erección o desentumescencia del pene y, una estructura única ventral denominada cuerpo esponjoso que rodea la uretra peneana y se extiende hasta el glande. La irrigación del pene es aportada por la arteria peneana que se divide en tres ramas: la arteria bulbar para el cuerpo esponjoso y las arterias dorsal y cavernosa para los cuerpos cavernosos.²⁰

La erección del pene es un fenómeno fisiológico que depende de un control exacto de la entrada y la salida del flujo sanguíneo y del tono de la musculatura lisa dentro de los cuerpos cavernosos. La dilatación de las arterias que lo irrigan (incrementan el flujo sanguíneo) y la relajación de la musculatura lisa (produce distensión de los cuerpos cavernosos) permiten su erección mientras que la vasoconstricción mantiene el estado de flacidez.²¹

El sistema simpático controla el estado de flacidez a través de la liberación de noradrenalina lo que provoca un estado basal de contracción de los cuerpos cavernosos, responsable del estado de flacidez del pene durante casi 23 h del día. Entre otros mediadores que favorecen la flacidez se incluyen neuropéptidogamma, prostanoïdes, angiotensina II y endotelina I.²²

El sistema parasimpático regula la erección fundamentalmente a través de la liberación de óxido nítrico (ON) por las células neuronales y endoteliales dentro de los cuerpos cavernosos.²²

FISIOPATOLOGÍA DEL PRIAPISMO ISQUÉMICO

La fisiopatología del priapismo isquémico en el paciente con drepanocitosis es multifactorial. Investigaciones recientes han demostrado que diversos factores que afectan el metabolismo del ON, la reactividad vascular, la adhesión celular y la coagulación están envueltos en su fisiopatogenia.²²

Hasta hace pocos años el paradigma de la crisis vasoclusiva explicaba el priapismo en los pacientes con AD. Según esta teoría el priapismo era la consecuencia de la polimerización de la hemoglobina S con reducción de la deformabilidad de los eritrocitos en la microcirculación que provocan estasis e incremento de la viscosidad sanguínea con oclusión del flujo venoso en los cuerpos cavernosos y un ambiente de acidosis e hipoxia que provoca muerte celular a nivel de la musculatura lisa, con la consiguiente pérdida de la capacidad de contractilidad.²²

Sin embargo, esta teoría no explica el priapismo no asociado a AD y en la actualidad han surgido varias hipótesis que tratan de explicar este fenómeno a nivel molecular.

La disminución de diversos neurotransmisores como el ON, la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), y el sistema RhoA/Rho kinasa y el aumento en la expresión de adenosina contribuyen a la relajación mantenida de la musculatura lisa del pene, que resultan en priapismo.²³⁻²⁵

Más recientemente se le ha atribuido una función a las opiorfinas, la hemoxigenasa (HO) y el estrés oxidativo en el desarrollo de priapismo.²⁶

ON Y PDE-5 en el priapismo del paciente con AD

La erección del pene depende del sistema parasimpático y de la generación, mediada por acetil colina, de su principal neurotransmisor que es el ON.

El ON es una molécula gaseosa, producida a partir de L-arginina por las células endoteliales de los cuerpos cavernosos, por la acción catalítica de las enzimas ON endotelial sintetasa (eNOS) y ON neuronal sintetasa (nNOS).²⁷

Una vez liberado por las terminaciones nerviosas del sistema parasimpático, el ON activa una cascada de señales que estimula la enzima guanilatociclasa para convertir la 5' guanosina trifosfato (*GMP*) en 3'5' guanosina monofosfato cíclico (*GMPc*). Este nucleótido cíclico a su vez activa a la proteína kinasa I (*PKG*) que disminuye el calcio citosólico por estimulación de Ca^{2+} ATPasa en el retículo sarcoplásmico y la membrana plasmática reduciendo el influjo de calcio, provocando relajación muscular y erección. La respuesta eréctil termina cuando la PDE-5 hidroliza la *GMPc* retornando el pene a su estado flácido.²¹

En el paciente con drepanocitosis los bajos niveles de PDE-5 no pueden inhibir los efectos vasodilatadores mediados por el *GMPc* y se produce una erección incontrolada del pene que resulta en priapismo.

Sistema RHOA/RHO kinasa

Otro de los mecanismos que intervienen en el delicado balance entre erección y flacidez es el sistema RhoA/Rho kinasa, que es una vía vasoconstrictora importante

que opera a nivel del pene, modulando el nivel de fosforilación de la cadena ligera de miosina (*MLC*, por sus siglas en inglés).²⁸

RhoA es un miembro de la familia de los genes RAS que una vez activado por PKG activa a su efector Rho kinasa (de la cual existen dos isoformas ROCK 1 y ROCK 2) y fosforilaa la *MLC*, que inhibe a la enzima fosfatasa de la cadena ligera de miosina (*MLCP*, siglas en inglés) lo que provoca elevados niveles de miosina y contracción del músculo liso a nivel del pene manteniéndolo en estado de reposo.^{29,30}

Diversos estudios han demostrado reducidos niveles de expresión del sistema RhoA/Rho kinasa en el tejido del pene de pacientes con AD y en monos con AD transgénicamente inducida.^{23,31}

Adenosina

La adenosina es un potente vasodilatador que incrementa los niveles de 2,3-bisfosfoglicerato (2,3 BPG) mediante la activación del receptor A₂B (ADORA₂B), que sugiere una función aun no bien conocido a en los eritrocitos normales que promueve la liberación de oxígeno y evita la isquemia. Sin embargo, en el paciente con AD los elevados niveles de adenosina inducidos por la hipoxia promueven la falciformación del eritrocito provocando priapismo y otras complicaciones vasculares.^{25,32}

La activación del receptor ADORA₂B activa la enzima adenilato ciclasa e incrementa los niveles de AMPc, lo que resulta en disminución de los niveles de calcio intracelular y relajación de la musculatura lisa a nivel de los cuerpos cavernosos. De igual manera la activación de esta vía de señales incrementa la producción de ON a través de la activación de eNOS mediada por fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K). El resultado es un efecto sinérgico que contribuye a la erección mantenida del pene.³³

La activación de los receptores ADORA₁ reduce la liberación de norepinefrina a nivel de las terminaciones nerviosas del sistema simpático que reduce la contracción de la musculatura lisa del pene y favorece la erección.³⁴

La adenosina es convertida a inosina a través de un proceso de desaminación mediado por la enzima adenosin desaminasa.

Un estudio reciente en tejido del pene en dos diferentes modelos de ratas (fenotipo AD y déficit de la enzima adenosin desaminasa) demostró que los elevados niveles de adenosina producen reducción significativa de la expresión del gen y de los niveles de PDE5, que contribuyen a la prolongación de la respuesta eréctil.³⁵

Otros autores han publicado que el remplazo de la enzima adenosin desaminasa resolvió las crisis de priapismo, lo que sugiere la participación de la adenosina en el priapismo.^{36,37}

Opiorfinas

Las opiorfinas son una familia de pentapéptidos, cuya participación en la regulación de la musculatura lisa del pene y en el desarrollo de priapismo recién se ha demostrado. Los genes de las opiorfinas se encuentran a nivel de las glándulas submandibulares, próstata y músculos lisos del pene.^{29,38}

En una investigación reciente se encontraron elevados niveles de expresión en los genes que codifican para las opiorfinas en condiciones de hipoxia, como las que se producen en los pacientes con AD y una relajación sostenida de los músculos lisos a nivel de los cuerpos cavernosos que resultó en priapismo.³⁹

La sobreexpresión estos genes provocó altos niveles de descarboxilasa de ornitina (*ODC*, siglas en inglés), enzima que participa en la síntesis de poliamina. La inhibición de *ODC* impidió el desarrollo de priapismo en ratas, lo que sugiere que actúa como mediador.⁴⁰ La desregulación en la vía de señales de las opiorfinas actuaría disminuyendo la biodisponibilidad de ON e incrementando los niveles de c AMP.³⁹

Hemoxigenasa (HO)

La HO es una enzima que cataliza la degradación del grupo hemo en biliverdina, hierro y monóxido de carbono. Existen tres isoformas, de ellas la HO 1 que se expresa en el musculo liso tiene propiedades antioxidantes demostradas, al elevarse en condiciones de hipoxia.⁴¹

En modelos de animales con priapismo artificialmente inducido se observa sobrerregulación de HO 1 y el monóxido de carbono resultante de la degradación del hemo incrementa los niveles de AMP en un contexto de disminución de ON lo que provoca relajación de la musculatura lisa en los cuerpos cavernosos y priapismo.⁴¹

Estrés oxidativo crónico

En estado fisiológico las enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa mantienen un estricto control sobre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)(radicales hidroxilos, superóxido y peróxido de hidrogeno); sin embargo, en condiciones de estrés oxidativo crónico como el que ocurre en los pacientes con AD, este control se pierde, con el consiguiente incremento de ROS lo que provoca daño a nivel de los cuerpos cavernosos y priapismo.⁴³

El incremento de las ROS disminuye la disponibilidad de ON al aumentar la formación de peroxinitrito que provoca la oxidación de tetrahidrobiopterin, un cofactor esencial en la producción de ON a nivel endotelial, produciendo superóxido en vez de ON lo que perpetúa el ambiente oxidativo y el consiguiente daño endotelial.⁴³

El conocimiento de los mecanismos involucrados a nivel molecular en la fisiopatología del priapismo permitirá el surgimiento de potenciales agentes terapéuticos, algunos de los cuales ya se ensayan en humanos, para mejorar la calidad de vida de los pacientes con AD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weatherall D. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. *Indian J Med Res.* 2011 Oct;134:493-7.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle cell disease. *The Lancet.* 2010 Dec;376(9757):2018-31.
3. Labanaris AP, Zugor V, Wagner C, Witt JH. From Priapus to priapism. *J Urol.* 2012;187(4)Suppl:e421.

4. Burnett AL. Pathophysiology of priapism: dysregulatory erection physiology thesis. *J Urol.* 2003 Jul;170(1):26-34.
5. Hinman F. Priapism: report of cases and a clinical study of the literature with references to its pathogenesis and surgical treatment. *Ann Surg.* 1914;60:689-716.
6. Broderick GA. Priapism and sickle cell anemia: diagnosis and non surgical therapy. *J Sex Med.* 2012 Jan;9(1):88-103.
7. Olujohungbe AB, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;160(6):754-65.
8. Anele UA, Burnett AL. Erectile dysfunction after sickle cell disease-associated priapism: profile and risk factors. *J Sex Med.* 2015 Mar;12(3):713-9.
9. Miller ST, Rao SP, Dunn EK, Glassberg KI. Priapism in children with sickle cell disease. *J Urol.* 1995 Aug;154(2 pt2):844-7.
10. SharpsteenJR Jr, Powars D, Johnson C, Rogers ZR, Williams WD, Posch RJ. Multisystem damage associated with tricephalic priapism in sickle cell disease. *Am J Med.* 1993 Mar;94(3):289-95.
11. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999 Nov-Dec;21(6):518-22.
12. Ramos CE, Park JS, Ritchey ML, Benson GS. High flow priapism associated sickle cell disease. *J Urol.* 1995 May;153(5):1619-21.
13. Adeyoju AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle cell disease; incidence, risk factors, and complications-an international multicenter study. *BJU Int.* 2002 Dec;90(9):898-902.
14. Furtado PS, Costa MP, Valladares F, Ribeiro do Prado, Oliveira da Silva L, Lordelo M, et al. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. *Int J Hematol.* 2012 Jun;95(6):648-51.
15. Cherian J, Rao AR, Thwaini A, Kapasi F, Shergill IS, Samman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J.* 2006 Feb;82(964):89-94.
16. Hagebeuk EE, Bijlmer RP, Koelman JH, Poll-The BT. Respiratory disturbances in Rett syndrome: don't forget to evaluate upper airway obstruction. *J Child Neurol.* 2012 Jul;27(7):888-92.
17. Sinkeviciute I, Kroken RA, Johnsen E. Priapism in Antipsychotic Drug Use: A Rare but Important Side Effect. *Case Rep Psychiatry.* 2012,2012: 496364. doi:10.1155/2012/496364.
18. Nagathan DS, Pahwa HS, Kumar A, Goel A. Anticoagulant induced priapism progressing to penile gangrene: a devastating complication. *BMJ Case Rep.* 2012 Nov; 2012. doi:10.1136/bcr-2012-007073.
19. Diaz G, Yanes R, Bhandari A, Nieder A. High risk of priapism of recreation alintracavernosal drug abusers. *J Urol.* 2015;193(4)Suppl:e43.

20. Halls JE, Patel DV, Walkden M, Patel U. Priapism: Pathophysiology and role of the radiologist. *Br J Radiol.* 2012 Nov;85(1):S79-85.
21. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai Y, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010 Nov;7(1Pt 2):445-75.
22. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med.* 2010 Jan;7(1 Pt 2):476-500.
23. Lagoda J, Sezen SF, Cabrini MR, Musicki B, Burnett AL. Molecular Analysis of Erection Regulatory Factors in Sickle Cell Disease Associated Priapism in the Human Penis. *J Urol* 2013;189(2):762-68.
24. Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K. Rho-Rho kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *Trends Pharmacol Sci.* 2001 Jan;22(1):32-9.
25. Dai Y, Zhang Y, Phatarpekar P, Mi T, Zhang H, Blackburn MR, et al. Adenosine signaling, priapism and novel therapies. *J Sex Med.* 2009 Mar;6 (Suppl 3):292:301.
26. Anele UA, Morrison BF, Burnett AL. Molecular pathophysiology of priapism: Emerging targets. *Curr Drugs Targets.* 2015;16(5):474-83.
27. Kovac JR, Mak SK, Garcia MM, Lue TF. A pathophysiology-based approach to the management of early priapism. *Asian J Androl.* 2013 Jan;15(1):20-6.
28. Somlyo AP, Somlyo AV. Ca²⁺ sensitization in erectile function. *J Biol Chem.* 2002;277:30614-21.
29. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease- associated priapism. *J Sex Med.* 2012 Jan;9 (1):79-87.
30. Ernst R Schwa red. *Erectil dysfunction.* New York: Oxford University Press; 2013.
31. Bivalacqua TJ, Ross AE, Strong TD, Gebbska MA, Musicki B, Champion HC. Attenuated RhoA/Rho kinase signaling in penis in transgenic sickle cell mice. *Urology.* 2010 Aug;76(2):510.e7-510.e12.
32. Zhang Y, Xia Y. Adenosine signalling in normal and sickle erythrocytes and beyond. *Microbes Infect.* 2012 Aug;14(10):863-73.
33. Wen J, Grenz A, Zhang Y, Dai Y, Kellems RE, Blackburn MR, et al. A₂B adenosine receptor contribute to penile erection via PIK3/AKT signalling cascade-mediated eNOS activation. *FASEB J.* 2011 Aug;25:2823-30.
34. Ning C, Qi L, Wen J, Zhang Y, Zhang W, Wang W, et al. Excessive penile norepinephrine levels underlie impaired erectile function in adenosine A₁ receptor deficient mice. *J Sex Med.* 2012 Oct;9(10):2552-61.
35. Ning C, Wen J, Zhang Y, Dai Y, Wang W, Zhang W, et al. Excess adenosine A₂B receptor signaling contributes to priapism through HIF 1 mediated reduction of PDE5 gene expression. *FASEB J.* 2014 Jun;28(6):2725-35.

36. Dai Y, Zhang Y, Phatarpekar P, Mi T, Zhang H, Blackburn MR, et al. Adenosin signaling, priapism and novel therapies. *J Sex Med.* 2009 Mar;6(Suppl 3):203-301. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01187.x
37. Wen J, Jiang X, Dai Y, Zhang Y, Tang Y, Sun H, et al. Adenosine deaminase enzymotherapy prevents and reverses the heightened cavernosal relaxation in Priapism. *J Sex Med.* 2010 Sept;7(9):3011-22.
38. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Curr Urol Rep.* 2012 Aug;13(4):268-76.
39. Fu S, Tar M, Melman T, Davies KP. Opiorphin is a master regulator of the hypoxic response in corporal smooth muscle cells. *FASEB J.* 2014 Aug;28(8):3633-44.
40. Kanika ND, Tar M, Tong Y, Kuppam DS, Melman A, Davies KP. The mechanism of opiorphin-induced experimental priapism in rats involves activation of the polyamines synthetic pathway. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009 Oct;297(4):C916-27.
41. Shamloul R. The potential role of the heme oxygenase/carbon monoxide system in male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2009 Feb;6(2):324-33.
42. Jin YC, Gam SC, Jung JH, Hyun JS, Chang KC, Hyun JS. Expression and activity of heme oxygenase-1 in artificially induced low-flow priapism in rat penile tissues. *J Sex Med.* 2008 Aug;5(8):1876-82.
43. Kanika ND, Melman A, Davies KP. Experimental priapism is associated with increased oxidative stress and activation of protein degradation pathways in corporal tissue. *Int J Impot Res.* 2010 Nov-Dec;22(6):363-73.

Recibido: marzo 03, 2016.

Aceptado: junio 01, 2016.

Dr. Wilfredo Roque García . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Email: rchematologia@infomed.sld.cu