

Trabajos originales

Original articles

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DEL MÚSCULO CAVERNOSO CON MICROSCOPIA ÓPTICA EN HOMBRES POTENTES E IMPOTENTES

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS VIA OPTICAL MICROSCOPY IN THE CAVERNOSUM MUSCLE OF POTENT AND IMPOTENT MEN

Dres. Casabé, A. R.; Chemes, H.*; Bechara, A. J.; Cheliz, G.; Fredotovich, N.

RESUMEN: *Nuestro propósito fue correlacionar los hallazgos histopatológicos de muestras obtenidas del cuerpo cavernoso en 9 pacientes impotentes que fueron sometidos a un implante protésico peneano, y 3 pacientes potentes intervenidos quirúrgicamente por estrechez uretral en 2 casos y por tumor de uretra en 1.*

Las muestras fueron coloreadas con Hematoxilina-Eosina, Ácido Periódico de Schiff-Hematoxilina y Tricrómico de Masson para poder discriminar el tejido muscular del colágeno.

Las trabéculas musculares se hallaron alteradas en todos los pacientes impotentes estudiados, observándose un aumento relativo de la cantidad de tejido colágeno a expensas del tejido muscular. En 2 pacientes (22,2%) la fibrosis no provocó la disrupción de los haces musculares (fibrosis discreta), y en los 7 restantes (77,7%) se halló disrupción y fragmentación de los haces musculares (fibrosis moderada).

Además, 5 de nuestros 6 pacientes diabéticos (83%), presentaron degeneración o desaparición de las vainas mielínicas de las fibras nerviosas.

Nuestros próximos estudios mediante el análisis histomorfométrico computado, nos permitirán incluir a la biopsia muscular cavernosa en el protocolo diagnóstico de pacientes con disfunción sexual eréctil que pudieran ser sometidos a cirugía de revascularización o por insuficiencia corporo-oclusiva.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 60, Nº 3, Pág. 119, 1995)

Palabras clave: Pene; Impotencia; Cuerpo cavernoso; Biopsia.

SUMMARY: *Our purpose was to correlate the histopathological findings from samples obtained from the corpus cavernosum of 9 impotent patients subjected to a penile prosthetic implant, and 3 further non-dysfunctional patients who underwent surgery due to urethral stricture (2 cases) and urethral tumor in the remaining case.*

In order to be distinguish between the muscular and the collagenous tissues, samples were stained with Hematoxylin-Eosin, Schiff-Hematoxylin Acid and Masson Trichromic,

In all impotent patients, the muscle was altered and an increase in the collagenous tissue relative to the muscular tissue was observed.

*Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires

División Urología, Hospital Carlos G. Durand
Díaz Vélez 5044 - (1405) Buenos Aires - Argentina

Aceptado para su publicación en junio de 1995

In 2 patients (22 %) fibrosis did not alter the muscular fibers (low fibrosis). However, disruption and fragmentation of the muscular fibers (moderate fibrosis) was found in the remaining seven patients.

Five out of 6 of our diabetic patients presented a degeneration or disappearance of the myelin sheaths of the nerve fibers.

Finally diagnostic work-up of patients with sexual erectile dysfunction, before undergoing surgery due to either revascularization or corporo-occlusive insufficiency, should include histomorphometric analysis by means of cavernous muscular biopsy.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 60, Nº 3, Pág. 119, 1995)

Key words: Penis; Impotence; Corpora cavernosa; Biopsy.

INTRODUCCIÓN

Desde hace dos décadas, el músculo liso cavernoso ha sido motivo de constantes investigaciones con el objeto de conocer su participación en el proceso de flaccidez y erección⁽¹⁾.

Varios autores intentaron correlacionar los factores predisponentes y causales de impotencia sexual en los hallazgos estructurales y ultraestructurales del tejido cavernoso^(2,3).

Algunos trabajos concluyen que la hipoxia crónica muscular cavernosa secundaria a vasculopatías arteriales, sería la causa de sus alteraciones estructurales y responsables de los fracasos en las cirugías de revascularización^(4,5), afirmando además que las afecciones musculares cavernosas impedirían la completa relajación, no permitiendo que el mecanismo veno-oclusivo se complete, disminuyendo así los porcentajes de éxito en las cirugías que intentan impedir los escapes venosos⁽⁶⁾.

Este grupo de trabajo se propuso investigar los hallazgos anatómo-patológicos del tejido cavernoso en 9 pacientes con disfunción eréctil de causa orgánica y correlacionarlos con 3 muestras de pacientes potentes que fueron sometidos a cirugías de uretra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se tomaron para análisis histopatológico las muestras de tejido cavernoso de 9 pacientes impotentes con un promedio de edad de 64,1 años (58-72) que fueron tratados quirúrgicamente con un implante de prótesis penénea indicada por una disfunción sexual eréctil de causa orgánica, y de 3 pacientes potentes con un promedio de edad de 57 años (54-72), a quienes durante la corrección quirúrgica de una estrechez de uretra (2 casos) y por la exéresis de un tumor de uretra (1 caso), se les tomó una muestra del cuerpo cavernoso.

De los 9 implantes efectuados, 8 se realizaron con prótesis maleables, y un caso con una prótesis autocomponente inflable.

Los antecedentes relacionados con la disfunción fueron diabetes en 6 (66,6 %), hipercolesterolemia en 4

(44,4 %), hipertensión arterial en 3 (33,3 %), enfermedad coronaria en 2 (22,2 %), enfermedad neurológica en 2 (22,2 %), tabaquismo en 2 (22,2 %), etilismo en 1 (11,1 %) y enfermedad de Peyrone en 1 (11,1 %).

Las muestras fueron fijadas en glutaraldehído al 2,5 % en buffer de fosfato pH 7,4, 0.1 M, incluidas en Parafina y seccionadas en cortes de 5 micrones, las que fueron coloreadas con Hematoxilina Eosina, Ácido Periódico de Schiff-Hematoxilina y Tricrómico de Masson, usando verde luz para coloración del colágeno. Las observaciones microscópicas y microfotográficas fueron realizadas en un Fotomicroscopio Zeiss.

Para el estudio histológico se tuvieron en cuenta las características del tejido cavernoso normal, tal como aparecen en la literatura pertinente y en el estudio de las 3 biopsias de pacientes potentes incluidas en esta serie. Se estudiaron en detalle: características de la albugínea y de los grandes vasos arteriales y venosos que aparecen en el tejido peri y subalbugíneo, los troncos nerviosos y las trabéculas del tejido eréctil, relacionando riqueza y características de las células musculares lisas, el tejido colágeno y los vasos arteriales y venosos observados en el espesor del tejido trabecular.

RESULTADOS

En las 3 biopsias de hombres potentes la representatividad del cuerpo cavernoso fue adecuada para su estudio histopatológico.

La capa más periférica de las biopsias estuvo constituida por la albugínea del cuerpo cavernoso. Esta capa está formada por tejido conectivo colágeno denso, laminar, en donde las fibras colágenas estuvieron densamente dispuestas y regimentadas en haces paralelos, formando una cápsula fuerte con escasas células interfasciculares. En el tejido conectivo peri-albugínea, de tipo laxo, se observaron gruesos vasos sanguíneos arteriales y venosos. Las arterias mostraron típicamente gruesas capas medias de tipo muscular y fibras elásticas en las limitantes internas y externas. Los vasos venosos tenían paredes más finas, con escaso músculo y presencia en alguna de ellas de las características válvulas venosas. Se visualizaron, asimismo, múltiples

troncos nerviosos y su típica estructura de numerosas fibras.

Por debajo de la albugínea se observó el tejido eréctil del cuerpo cavernoso. Éste estuvo formado por trabéculas de diferentes tamaños y formas, con una amplia variabilidad individual en las diferentes muestras estudiadas. El espesor de las trabéculas fue variable, ricas en células musculares lisas que se tiñeron típicamente rojas con el Tricrómico de Masson. La disposición de estas células musculares fue de diferente orientación y estuvieron agrupadas en finos fascículos separados por delgados tabiques de tejido conectivo que se coloreó verde con el Tricrómico de Masson, indicando su naturaleza colágena. Dentro de los fascículos se pudieron ver asimismo finas fibras colágenas intrafasciculares. En el espesor de algunas de estas trabéculas se pudo evidenciar la presencia de vasos arteriales y venosos de calibre mediano, así como de numerosos filetes nerviosos. Las cavidades del tejido eréctil se observaron en general colapsadas, como espacios filiformes tapizados por un endotelio muy fino. El aspecto general del tejido cavernoso fue una compleja filigrana con gruesas trabéculas musculares y espacios anfractuados de cavidad virtual. Entre diferentes individuos se observaron variaciones no sólo en el tamaño de las trabéculas, sino también en la graduación de la luz de los espacios vasculares (Foto 1).

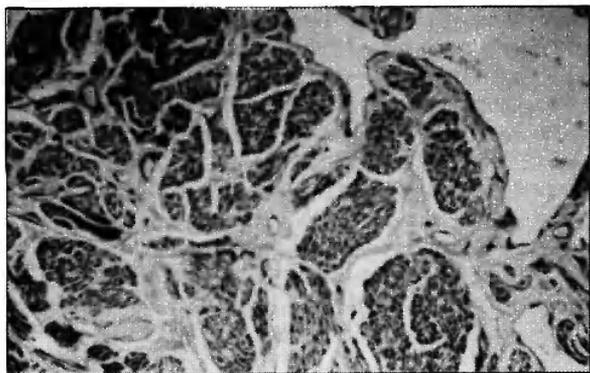


Foto 1

El tejido cavernoso de los pacientes con impotencia presentó características dignas de mención a nivel de las trabéculas musculares, de los vasos arteriales, de los nervios perialbugínea y de los tabiques cavernosos.

Las trabéculas musculares se hallaron alteradas en todos los pacientes estudiados. La principal anomalía consistió en un aumento relativo de la cantidad de tejido fibroso colágeno a expensas del tejido muscular. La fibrosis se presentó en forma de capas colagenizadas perifasciculares. En estos casos los haces musculares mantuvieron su estructura y la fibrosis se observó solamente a su alrededor sin interrupción de la estructura de los haces musculares (fibrosis discreta). Esto fue notorio en 2 pacientes en los que podemos decir que la fibrosis,

si bien presente, fue de menor intensidad (Foto 2). En otros casos, se observó no solamente una fibrosis perifascicular, sino también una de distribución intrafascicular, con interrupción y fragmentación de los haces musculares (fibrosis moderada). Esta fibrosis peri e intrafascicular fue notoria gracias a la coloración verde del tejido colágeno cuando se lo tiñó con Tricrómico de Masson (Foto 3).

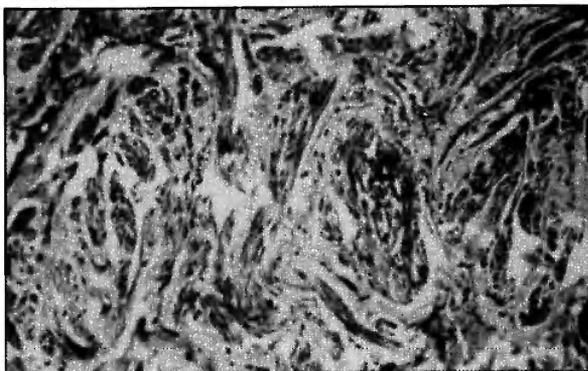


Foto 2

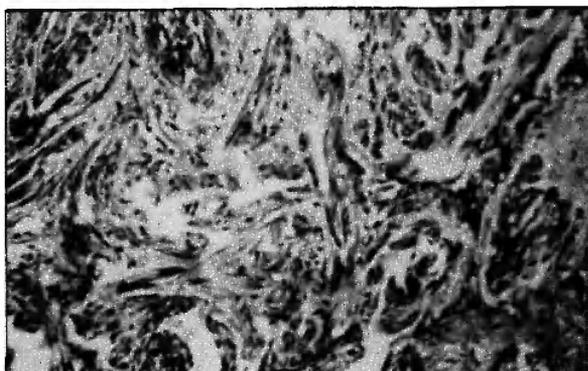


Foto 3

La segunda alteración importante se registró en los gruesos troncos nerviosos situados por fuera de la albugínea y los de menor diámetro observables dentro de las trabéculas musculares. La lesión consistió en una neuropatía periférica con degeneración de las vainas mielínicas en forma de disgregación granular o desaparición de las mismas en las fibras nerviosas. Esto representa un aspecto característicamente patológico de los troncos nerviosos. La presencia de esta lesión fue observada en los pacientes diabéticos; sin embargo, un paciente manifestó esta neuropatía sin padecer diabetes (Foto 4).

Finalmente, se visualizaron alteraciones arteriales de diverso grado, entre discreto e intenso, con una distribución irregular en la mayoría de los pacientes (Foto 5).

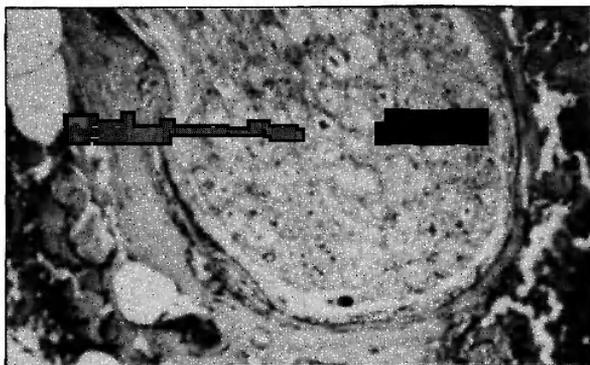


Foto 4

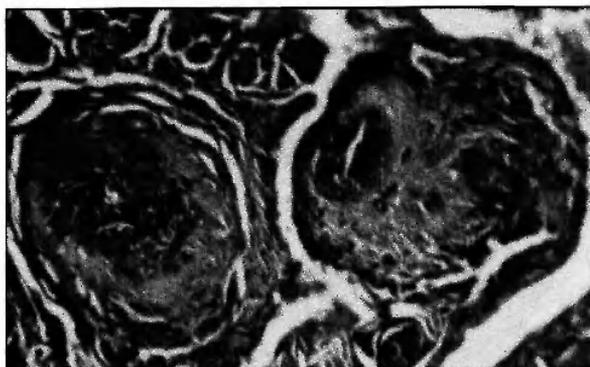


Foto 5

DISCUSIÓN

La ultraestructura cavernosa está constituida por la denominada unidad funcional de erección⁽⁷⁾. Es decir, cada sinusoide contiene una estructura músculo-endothelial, la arteria helicina, las terminaciones nerviosas que determinan la contracción y relajación de esta unidad, y las venas emisarias que llevan la sangre desde los espacios sinusoidales a la circulación general, atravesando la albugínea de los cuerpos cavernosos para desembocar, vía vena circunfleja, en la vena dorsal profunda del pene. Las fibras musculares se encuentran rodeadas de un tejido conectivo de sostén que de acuerdo con las investigaciones de *Wespes*⁽⁸⁾ ocupan casi el 60% del cuerpo cavernoso.

Luangkhot y *colab.*⁽⁹⁾, pudieron determinar por técnicas inmunohistoquímicas que el colágeno predominante de la estructura cavernosa es de los tipos I y IV. Estos últimos se distribuyen sobre la membrana basal y en las trabéculas cavernosas. Estas se encuentran envueltas por las células endoteliales responsables de la secreción de colágeno tipo IV formadoras de la membrana basal de los vasos sanguíneos.

La capacidad del músculo cavernoso de contraerse y relajarse como respuesta a diferentes estímulos neuro-

lógicos está condicionada por los múltiples receptores adrenérgicos, colinérgicos, y por los NANC o sea los no respondedores a noradrenalina o acetilcolina, que favorecerán u opondrán resistencia a la llegada de sangre arterial cavernosa para lograr la erección. Para que esto ocurra, es imprescindible la completa relajación muscular que permitirá lograr la compresión de las venas emisarias de retorno entre las celdillas sinusoidales, aumentando la resistencia a la salida de sangre desde el pene, resistencia que se ve aún más favorecida por la participación de una albugínea no distensible, elevando aún más la presión intracavernosa⁽¹⁰⁾.

Los cambios patológicos observados fueron especialmente significativos a nivel de las trabéculas cavernosas, efectores periféricos de los mecanismos de la erección. Como tales, las trabéculas de los pacientes impotentes presentaron un aumento relativo del tejido fibroso, de discreto a moderado, nunca severo en nuestra población. Esta fibrosis llegó en algunos casos a modificar la estructura de las fibras musculares, y seguramente tiene relación con las alteraciones de los mecanismos de la erección en estos pacientes. *Person* y *colab.*⁽⁴⁾ hallaron en el análisis ultraestructural del tejido cavernoso de 9 pacientes con severa insuficiencia vascular arterial, una marcada alteración de la estructura muscular con fragmentación, pérdida de la membrana basal y un aumento en la densidad del tejido colágeno, en contraposición a 19 pacientes impotentes con buena respuesta a drogas vasoactivas, clasificados como moderados insuficientes arteriales, y con 3 pacientes potentes control, donde esta alteración no fue identificada.

En nuestra población los 7 pacientes impotentes con fibrosis moderada no respondían a altas dosis de drogas vasoactivas.

De particular importancia es la neuropatía que se presentó en 5 de los 6 pacientes impotentes con diabetes. Esta afección tiene un componente periférico neuropático, que se halló presente también en el cuerpo cavernoso de los pacientes diabéticos estudiados por nosotros.

Azadzoy y *Sáenz de Tejada*⁽¹¹⁾ pudieron demostrar, en un modelo animal experimental, que la alteración neurogénica secundaria a diabetes modifica no sólo la síntesis de óxido nítrico, sino además su aprovechamiento por el tejido cavernoso.

También fueron halladas lesiones vasculares en nuestros pacientes impotentes. Es interesante señalar que posiblemente exista una interrelación entre la vasculopatía, la neuropatía y la miopatía observables en las biopsias de estos pacientes. El término miopatía denota la presencia de alteraciones musculares en las trabéculas por el aumento relativo del tejido fibroso, y no pretende significar la existencia de un proceso degenerativo primario del músculo cavernoso.

Finalmente, salvo la asociación constante diabetes-neuropatía peneana, los otros cambios observados no son específicos de las enfermedades que llevaron a estos pacientes a la impotencia, sino que parecen corresponder

a un tipo de lesión inespecífica que seguramente tiene una significación importante en cuanto a la causalidad de las dificultades en la erección. Este tipo de lesiones inespecíficas han sido ya señaladas en la literatura⁽¹²⁾.

Vickers y colab.⁽⁵⁾ tampoco pudieron demostrar lesiones patognomónicas en 13 pacientes con diferentes antecedentes que originaron la disfunción sexual eréctil, concluyendo que la biopsia tendría un valor limitado para poder determinar las opciones terapéuticas.

Nuestros próximos estudios histomorfométricos con análisis computado de las muestras de tejido podrán cuantificar la cantidad de tejido muscular y colágeno. De esta manera, protocolizaremos a la biopsia muscular cavernosa dentro de nuestro flujograma habitual de estudio. Creemos que su principal indicación se encuentra en aquellos pacientes pasibles de cirugía de revascularización o en las correcciones quirúrgicas por insuficiencia corporo-oclusiva.

En resumen, presentamos la histopatología cavernosa comparada de 9 pacientes impotentes y 3 potentes quienes fueron sometidos a cirugía abierta, ya sea para implantes protésicos en los disfuncionales o para cirugía uretral en los potentes.

Los hallazgos demuestran la presencia de un aumento de las fibras de colágeno en detrimento de las fibras musculares en los pacientes impotentes, de leve a moderado en nuestra población, así como la desmientilización de las fibras nerviosas en el 83 % de los pacientes diabéticos impotentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bossart, M.; Spjut, J. y Scott, F.: Ultraestructural analysis of human penile corpus cavernosum: its significance in tumescence and detumescence. *Urology*, 15:488, 1980.
2. Jevtich, M.; Kass, M. y Khawand, N.: Changes in the corpora cavernosa of impotent diabetics: comparing histological with clinical findings. *J. d'Urol.*, 91:281, 1985.
3. Faerman, I.; Glacer, L.; Fox, D.; Jadrinsky, M. y Rapaport, M.: Impotence in diabetics. Histological studies of the autonomic nervous fibers of the corpora cavernosa in impotent diabetic males. *Diabetes*, 23:971, 1974.
4. Persson, Ch.; Diederichs, W.; Lue, T.; Benedict Yen, T.; Fishman, I.; McLin, P. y Tanagho, E.: Correlation of altered penile ultrastructure with clinical arterial evaluation. *J. Urol.*, 142:1462, 1989.
5. Vickers, M.; Seiler, M. y Weidner, N.: Corpora cavernosa ultrastructure in vascular erectile dysfunction. *J. Urol.*, 143:1131, 1990.
6. Wespes, E.; Sattar, H.; Moreira de Goes, P. y Schulman, C.: Objective Prognostic Factors in venous surgery for impotence. *Int. J. Imp. Res.*, 6: suppl. 1 (D194), 1994.
7. Casabé, A. y Bechara, A.: Fisiología de la erección. *Bol. Inf. de la Soc. Arg. Andr.*, 2:53, 1993.
8. Wespes, E.; Goes, S.; Schiffmann, S.; Depierreux, M.; Vanderhaeghen, J. y Schulman, C.: Computerized analysis of smooth muscle fibers in potent and impotent patients. *J. Urol.*, 146:1015, 1991.

9. Luangkhot, R.; Rutchik, S.; Agarwal, V.; Puglia, K.; Bhargava, G. y Melman, A.: Collagen alterations in the corpus cavernosum of men with sexual dysfunction. *J. Urol.*, 148: 467, 1992.
10. Goldstein, A.; Mechan, J. y Zakhary, R.: New observation of microarchitecture of corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. *Urology*, 20: 259, 1982.
11. Azadzoy, K. y Sáenz de Tejada, I.: Diabetes Mellitus impairs neurogenic and endothelium-Dependents relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J. Urol.*, 148: 1587, 1992.
12. Mersdorf, A.; Goldsmith, P.; Diederich, W.; Padula, Ch.; Lue, T.; Fishman, I. y Tanagho, E.: Ultraestructural changes in impotent penile tissue: A comparison of 65 patient. *J. Urol.*, 145:749, 1991.

COMENTARIO

No hay antecedentes en la literatura médica argentina, excepto los trabajos de Faerman y colaboradores, sobre estudios histológicos en las fibras nerviosas autónomas de los cuerpos cavernosos del pene.

El trabajo de referencia despierta así la inquietud de los médicos dedicados al estudio de la disfunción eréctil en el área de la histopatología cavernosa.

La base fundamental de este ensayo son las disquisiciones anatomopatológicas. Un número más importante de estudios, una técnica más ágil y fluida, y una correlación más íntima con la etiología pondrán de manifiesto la importancia futura de esta investigación y la posibilidad de su inclusión rutinaria en el protocolo de estudio de la disfunción eréctil.

Los objetivos son fundamentalmente arbitrar las indicaciones terapéuticas usadas corrientemente en esta patología. Ponemos un signo de interrogación en el valor indispensable de este estudio en la decisión quirúrgica radical o conservadora a la luz de la revisión actual de los procedimientos de revascularización. No dejamos de ninguna manera de considerar actualmente su utilidad como elemento pronóstico, especialmente en los casos que no responden al abordaje farmacológico.

Los autores, a pesar del número escaso de especímenes, han hecho una minuciosa descripción histopatológica; creemos que como bien expresan los mismos, los análisis histomorfométricos computados son indispensables para acentuar su valor.

Como iniciador de la investigación histopatológica en nuestro medio creo que alcanza con creces su cometido.

La mayor dificultad para un estudio randomizado es obviamente la obtención de muestras de pacientes potentes. Creemos que la solución sería protocolizar la obtención de un gran número de muestras cadavéricas.

Dr. Juan C. A. Speranza
Jefe del Servicio de Urología
Hospital Británico de Buenos Aires