

Priapismus při substituční terapii testosteronem centrálního hypogonadismu

Priapism during testosterone replacement therapy of the central hypogonadism

Marek Broul^{1,2}, Jana Laštůvková³, Vlasta Čejnová³, Lucie Lišková³, Filip Cihlář⁴

¹Sexuologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Urologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Nemocnice Litoměřice, o. z.

³Oddělení lékařské genetiky, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

⁴Radiologická klinika Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Došlo: 28. 3. 2023

Přijato: 24. 5. 2023

Kontaktní adresa:

MUDr. Marek Broul, Ph.D., MBA, FECSM
Sexuologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. –
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.
Sociální péče 3316/12 A, 400 01 Ústí nad Labem
e-mail: marek.broul@kzcr.eu

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Jedná se o nezávislý článek, který nebyl podpořen žádným grantem ani firmou.

SOUHRN

Broul M, Laštůvková J, Čejnová V, Lišková L, Cihlář F. Priapismus při substituční terapii testosteronem centrálního hypogonadismu.

V článku uvádíme kazuistiku pacienta, který po nasazení substituční terapie testosteronem (testosterone replacement therapy – TRT) pro centrální

hypogonadismus trpěl recidivujícími priapismy. Tato komplikace TRT je velice vzácná a v literatuře málo popsána. Pacient musel podstoupit výplach kavernózních těles, ale přesto došlo k recidivě priapismu. Teprve po nasazení antiandrogenní léčby recidivy priapismu ustaly.

KLÍČOVÁ SLOVA

Substituční terapie testosteronem, testosteron, priapismus, hypogonadismus, antiandrogenní léčba, 16p11.2 mikroleční syndrom.

SUMMARY

Broul M, Laštůvková J, Čejnová V, Lišková L, Cihlář F. Priapism during testosterone replacement therapy of the central hypogonadism.

We present a case report of a patient who suffered from recurrent priapism after testosterone replacement therapy (TRT) for central hypogonadism. This complication of TRT is very rare and poorly described in the literature. The patient had to undergo cavernous body lavage but still experienced recurrent priapism. It was only after

anti-androgen therapy was administered that the recurrence of priapism ceased.

KEY WORDS

Testosterone replacement therapy, testosterone, priapism, hypogonadism, anti-androgen treatment, 16p11.2 microdeletion syndrome.

.....

PRIAPISMUS A JEHO PŘÍČINY

Priapismus je relativně vzácný stav přetrvávající erekce bez pohlavního podráždění a libidinózních pocitů nebo představ, často bez spojitosti s předchozí sexuální aktivitou. Jde o patologickou, nejčastěji bolestivou erekci, která postihuje corpora cavernosa, šetří těleso spongiózní a není spojena s orgasmickými prožitky ani ukončena ejakulací. Není-li stav léčen, vede k nezvratné neschopnosti erekce (1). Dle posledních guidelines Evropské urologické společnosti (EUA) je priapismus definován jako dlouhodobá a přetrvávající erekce vzniklá bez sexuální stimulace, která spontánně neustupuje. Základní dělení priapismu je na ischemický (veno-okluzivní) a nonischemický (arteriální) (2).

Příčiny idiopatického priapismu nejsou známy, ale etiologicky může vzniknout:

- po intrakavernózní aplikaci léků při diagnostice a léčbě erektilní dysfunkce,
- po celkově podaných lécích:
 - léky ovlivňující CNS – jde o fenotiaziny (thioridazin, chlorpromazin, levopromazin), antidepresiva (phenelzin, trazadon), benzodiazepiny (diazepam, clozapin) a zneužívané látky (alkohol, marihuana a kokain),
 - antikoagulancia – priapismus popisován po heparinu (u dialyzovaných) i po warfarinu,
 - antihypertenziva – uváděn především hydralazin, dihydralazin, prazosin, i když mnoho ostatních látek tohoto typu nikdy priapismus nezpůsobilo,
 - ostatní léky – testosteron, androstendion, tamoxifen, erythropoetin, tukové emulze i. v. a lokální afrodiziaka aplikovaná na penis,

- priapismus vyvolaný u hematologických onemocnění jak fyziologickou stagnací krve v toporivých tělesech, tak i jejich leukemickou infiltrací,
- poúrazový priapismus může být následkem přímého penilního a perineálního traumatu; je důsledkem vytvoření píštěle mezi kavernózní tepnou a lakunárními prostory kavernózních těles v důsledku lacerace tepny při traumatu perinea,
- priapismus u neurologických onemocnění – je popsán u syndromu kaudy, stenóz spinálního kanálu a meningoencefalitid,
- priapismus u místních postižení – vzniká z venostázy a následné trombózy při infiltraci nejčastěji proximální části kavernózních těles primárními či metastatickými tumory uretry, penisu a perinea (3).

VLASTNÍ KAZUISTIKA

Třicetipětiletý pacient přichází na sexuologii k vyšetření erektilní dysfunkce a nízkého libida. Z anamnestických údajů zjištěno, že endokrinologicky byl vyšetřován již v 18 letech pro centrální hypogonadismus. Byla mu nasazena substituční terapie testosteronem, ale pacient na další kontroly přestal docházet. Jak dlouho testosteron užíval a v jakých dávkách nevíme, dokumentaci k dispozici nemáme.

Subjektivně pacient udává pokles libida a erektilní dysfunkci, která mu vadí hlavně posledních šest měsíců. Dle objektivního nálezu – vyšší hlas, obezita, BMI 33,5, gynekomastie bilaterálně, genitál hypotrofický, varlata hypotrofičká a malá, pubické ochlupení má. Dle odběrů byl zjištěn hypogonadotropní hypogonadismus (LH 1,8 IU/l, FSH 2,0 IU/l, testosteron 1,61 nmol/l, prolaktin 208,7 mIU/l).

Byla provedena magnetická rezonance mozku se závěrem: infra i supratentoriálně je mozkový parenchym bez ložiskových změn. Komorový systém je normální šíře. Středové struktury jsou bez posunu. SA prostory na bazi i konvexitách jsou normální šíře. Sedlo je bez patologického nálezu. Cévy baze se zobrazují přiměřeně (Obr. 1).

Dále mu pak byly provedeny dva spermioagramy se závěrem azoospermie. Pacientovi bylo do-

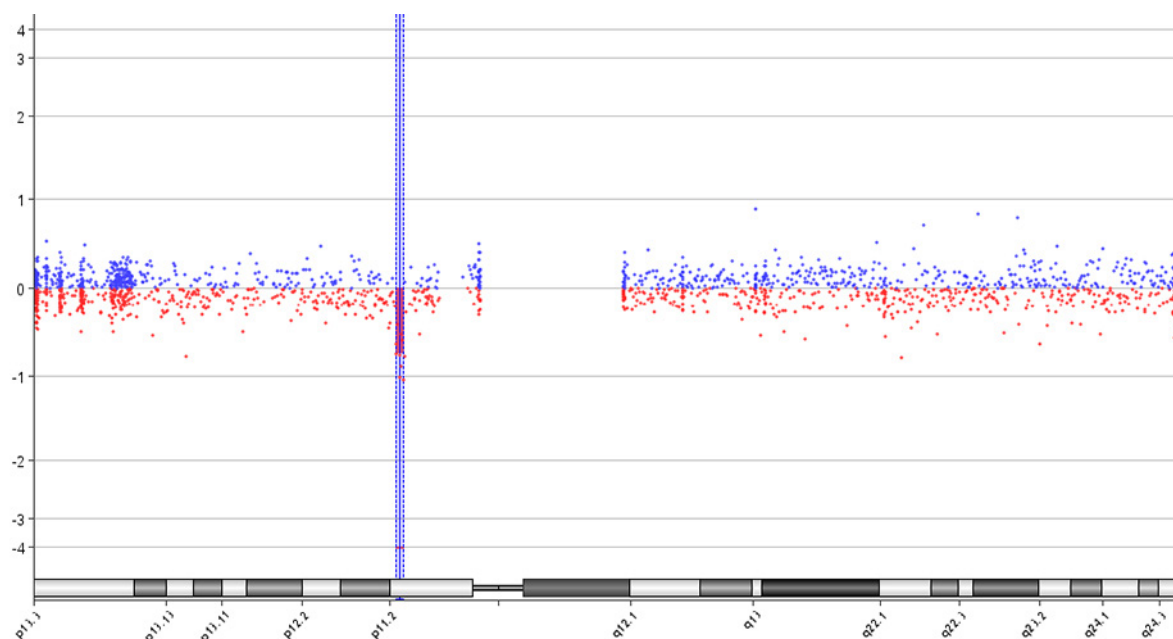


Obr. 1. Magnetická rezonance mozku – normální nález na hypofýze

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain – normal findings on the pituitary gland

poručeno endokrinologické vyšetření. Zde byla potvrzena diagnóza hypogonadismu a doporučeno opětovné nasazení TRT. Pacient s navrhovaným postupem a léčbou souhlasil. Po aplikaci první ampule Sustanonu došlo asi po 24 hodinách k první atace priapismu. Ten nejprve spontánně odezněl, ale po dvou dnech došlo opět k recidivě prolouhované, bolestivé erekce. Pro bolesti pacient vyhledal pohotovost, zde byl vyšetřen urologem a byl proveden výplach kavernózních těles. Po výplachu došlo ještě k několika recidivám priapismu, ale již s menší rigiditou kavernózních těles. Tyto recidivy sice po režimových opatřeních (chodit, ledovat) ustupovaly, ale vždy s odstupem asi 12 až 24 hodin se bolestivá erekce vrátila. Teprve po nasazení antiandrogenní medikace Androcur 50 mg tbl p. o. 1-0-0 již k další atace priapismu nedošlo. Androcur byl poté vysazen po 30 dnech. Nyní je pacient bez potíží a bez atak priapismu. Další substituční terapii testosteronem již odmítl. Byl poučen o zdravotních rizicích takto nízké hladiny testosteronu a bylo mu doporučeno další sledování.

Z důvodu centrálního hypogonadismu, azoospermie, gynekomastie a obezity byla u pacienta indikována také genetická vyšetření. Chromozomální vyšetření u pacienta prokázalo normální mužský karyotyp 46,XY. Molekulárně genetické vyšetření za využití metody ARMS vyloučilo nosičství 50 nejčastějších variant genu CFTR. Vyšetřené varianty se ve střeoevropské populaci vyskytují u cca 90,7 % nemocných cystickou fibrózou (4). Molekulárně genetické vyšetření genové oblasti AZF chromozomu Y u pacienta neprokázalo žádnou delecii. U tohoto vyšetření byla provedena rozšířená analýza AZF regionu dle doporučení European Academy of Andrology a European Molecular Genetics Quality Network (5). Metodou array CGH byla detekována 678 kb mikrolece na krátkém raménku chromozomu 16, zahrnující 15 OMIM genů, včetně genu SH2B1, v oblasti 16p11.2 mikrolečného syndromu, ~200-kb region (OMIM #613444) (Obr. 2). Nález mikrolece byl následně ověřen pomocí metody FISH (Obr. 3). Vyšetření panelu genů asociovaných



Obr. 2. Nález 678 kb 16p11.2 mikrolece metodou array CGH: arr(GRCh37) 16p11.2(28503803_29182196)x1, SurePrint G3 CGH ISCA v2 Microarray 8x60K, Agilent (deletovaná oblast je vyznačena modrým pruhem)

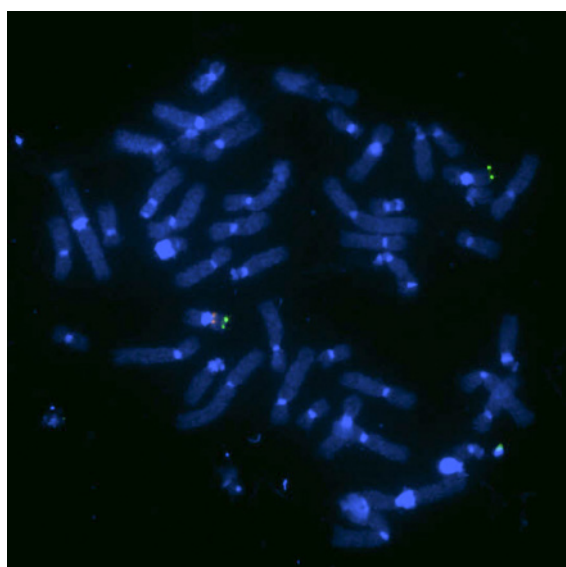
Fig. 2. Finding of 678 kb 16p11.2 microdeletion by array CGH: arr(GRCh37) 16p11.2(28503803_29182196)x1, SurePrint G3 CGH ISCA v2 Microarray 8x60K, Agilent (the deletion region is marked with a blue bar)

s Kallmanovým syndromem metodou masivního paralelního sekvenování neprokázalo u pacienta žádnou patogenní ani pravděpodobně patogenní variantu kauzální pro Kallmanův syndrom nebo gonadální dysgenezi.

Geneticky byl tedy u pacienta potvrzen 16p11.2 mikroleční syndrom, ~200-kb region. Tento syndrom se vyznačuje vysoce penetrující formou obezity s časným nástupem a opožděním vývoje. SH2B1 gen kóduje adaptorový protein, který hraje roli v signální dráze leptinu a inzulínu (6). U tohoto syndromu dosud nebyla popsána souvislost se vznikem priapismu po aplikaci TRT. Po genetickém vyšetření se pacient rozhodl o umělém oplodnění partnerky pomocí dárcovské spermie.

DISKUZE

Priapismus související s podáním testosteronu je raritní záležitostí, nicméně jako komplikace léčby hypogonadismu jsou ojedinělé případy priapismu popsány (7, 8). Jasná a potvrzená je ale souvislost mezi počtem a dobou trvání erekcí a léčbou hypogonadismu pomocí TRT (9). Existuje studie



Obr. 3. Ověření nálezu 16p11.2 mikrolece metodou FISH. Použité sondy: 16p Telvision – Vysis – Spectrum Green (kontrolní, 2 zelené signály); SureFISH 16p11.2 (ATXN2L-LAT) – Agilent – Spectrum Orange (pouze jeden červený signál)

Fig. 3. Verification of the 16p11.2 microdeletion finding by FISH. Probes used: 16p Telvision – Vysis – Spectrum Green (control, 2 green signals); SureFISH 16p11.2 (ATXN2L-LAT) – Agilent – Spectrum Orange (only one red signal)

Burnetta et al. (10), která zkoumala vliv gelové substituční terapie testosteronem na vznik priapismu. Ta hodnotila celkem 283 mužů, kteří užívali preparát AndroGel 1%. Průměrná doba sledování léčby Androgelem se pohybovala od 84 dnů do 149 dnů. V této studii nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky popsané jako priapismus nebo související příznaky.

Dále pak v metaanalytické studii z roku 2010 (11) autoři hodnotili hlášené nežádoucí účinky TRT v běžné klinické praxi. V postmarketingových údajích, představujících 40 milionů prodaných kusů, bylo hlášeno osm případů popsaných jako priapismus. Šest případů z těchto osmi bylo vyhodnoceno jako „pravděpodobně související“ s přípravkem AndroGel. Farmakovigilanci po uvedení na trh prováděly společnosti Besins Healthcare, Solvay Pharmaceuticals a Abbott. Jsou to zhodnocené údaje z let 2001 až 2011.

Ojedinělou kazuistiku priapismu, který vznikl po intramuskulárním podání testosteronu u pacienta s Kallmannovým syndromem, popisuje Shergill

a kol. (12). Také v tomto případě bylo nutné operační řešení k vyřešení priapismu. Pacient podstoupil výplach kavernózních těles a následně i kaverno-spongiózní shunt (Winter shunt).

Priapismus jako nežádoucí účinek byl popsán u Klinefelterova syndromu v článku autorů Ichioka a Utsunomiya (13). K priapismu došlo u pacienta s prokázaným Klinefelterovým syndromem po třetí intramuskulární aplikaci testosteronu. Pacient musel podstoupit výplach kavernózních těles. Teprve poté došlo k detumescenci penisu.

ZÁVĚR

Priapismus jako nežádoucí účinek substituční terapie testosteronem je zcela raritní, ale závažná komplikace. Pokud tedy tuto léčbu pacientům nasazujeme, měli bychom je i na tuto možnou komplikaci předem upozornit a vysvětlit jim, že pokud k priapismu dojde, měli by vyhledat pohotovost nejbližšího zdravotnického zařízení.

LITERATURA

1. Reif F. Priapismus. Urol. praxi. 2005; 2(3): 122–125.
2. The EAU Sexual and Reproductive Health Guidelines. Uroweb – European Association of Urology. 2023. <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>.
3. Študent V, Hrabec M, Vidlář A, Hartmann I. Priapismus. Urol. praxi. 2001; 3: 122–125.
4. Křenková P, Piskáčková T, Holubová A, et al. Distribution of CFTR mutations in the Czech population: Positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. Journal of Cystic Fibrosis(online). 2013; 12(5): 532–537. ISSN 1569-1993. doi:10.1016/j.jcf.2012. 12. 002.
5. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology. 2014; 2(1):5–19. ISSN 2047-2927. doi:10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x.
6. Bachmann-Gagescu R, Mefford HC, Cowan CH, et al. Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity. Genetics in Medicine. 2010; 12(10): 641–647. ISSN 1530-0366. doi:10.1097/GIM.0b013e3181ef4286.
7. Ruch W, Jenny P. Priapism following testosterone administration for delayed male puberty. The American Journal of Medicine. 1989; 86(2): 256. ISSN 0002-9343. doi:10.1016/0002-9343(89)90286-6.
8. Zelissen PM, Stricker BH. Severe priapism as a complication of testosterone substitution therapy. The American Journal of Medicine. 1988; 85(2): 273–274. ISSN 0002-9343.
9. Zargooshi J. Priapism as a complication of high dose testosterone therapy in a man with hypogonadism. The Journal of urology. 2000; 163(3): 907. ISSN 1527-3792. doi:10.1016/s0022-5347(05)67836-6.

10. **Burnett AL, Kan-Dobrosky N, Miller MG.** Testosterone Replacement with 1% Testosterone Gel and Priapism: No Definite Risk Relationship. *The Journal of Sexual Medicine*. 2013; 10(4): 1151–1161. ISSN 17436095. doi:10.1111/jsm.12059.
11. **Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al.** Adverse Effects of Testosterone Therapy in Adult Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (online). 2010; 95(6): 2560–2575. ISSN 0021-972X, 1945-7197. doi:10.1210/jc.2009-2575.
12. **Shegrill IS, Pranesh N, Hamid R, et al.** Testosterone induced priapism in Kallmann's syndrome. 2003; 169(3): 1089. ISSN 0022-5347.
13. **Ichioaka K, Utsunomiya N, Kohel N, et al.** Testosterone-induced priapism in Klinefelter syndrome. *Urology*. 2006; 67(3): 622.e17-622.e18. ISSN 0090-4295. doi:10.1016/j.urology.2005. 09. 041.