

# Nouveau traitement de la maladie de Lapeyronie par injection de plasma autologue enrichi en plaquettes (PRP) et acide hyaluronique. Résultats préliminaires

## A New Treatment of Lapeyronie's Disease by Local Injections of Plasma Rich Platelets (PRP) and Hyaluronic Acid. Preliminary Results

R Virag, H Sussman, B Lobel

Centre d'Etudes et Traitements de l'Impuissance - Paris.

### Mots clés

- ◆ Maladie de Lapeyronie
- ◆ Dysfonction érectile
- ◆ Courbure du pénis
- ◆ Thérapie cellulaire autologue
- ◆ PRP
- ◆ Acide hyaluronique
- ◆ Échographie de la verge
- ◆ Injections intracaverneuses
- ◆ Facteurs de croissance cellulaire
- ◆ TGF B1

### Résumé

**Objectifs.** Evaluer la faisabilité et l'efficacité d'un traitement semi invasif de la maladie de Lapeyronie (LAP) par injections des plaques avec un plasma autologue enrichi en plaquettes et facteurs de croissance (PRP) associé à l'acide hyaluronique (HA).

**Patients et méthodes.** Treize patients (moyenne d'âge 57.5 ans), porteurs d'une LAP, huit avec une angulation en érection > 50° et cinq avec une déformation constrictive et une angulation <30° ont été soumis durant deux mois à une séance tous les 15 jours d'injections intra lésionnelles sous contrôle échographique (sonde de 12MHz). Huit millilitres de sang total prélevés dans deux tubes contenant le HLA sont centrifugés durant 5mn à 1 500g. C'est le sérum+HA homogénéisés (8ml) qui sont injectés après anesthésie locale dans les plaques. Les contrôles sont effectués, un, trois et six mois puis annuellement après la dernière séance, en mesurant l'évolution des déformations (photos et échographies) et en évaluant la version courte de l'indice international de la fonction érectile (IIEF-5) ainsi que la satisfaction globale du patient.

**Résultats.** Au terme d'un recul moyen de 9.3 mois, 10 (77 %) des 13 patients sont améliorés avec un gain de 30° sur l'angle de la courbure, une diminution de la densité et de la surface des plaques à l'échographie dans sept cas (53 %). L'IIEF-5 est conservé ou amélioré dans tous les cas sauf un en raison d'une importante fuite caverno-veineuse. Il n'y a eu qu'une seule complication notable sous la forme d'un important hématome sans conséquence néfaste secondaire.

**Conclusions.** Les résultats positifs de cette courte série de traitement de la maladie de Lapeyronie par injection de l'albuginée pathologique par le PRP+HA sont encourageants tant sur le plan méthodologique (simplicité) que clinique (innocuité et efficacité). Ils attestent la faisabilité et l'efficacité potentielle d'une thérapie cellulaire autologue. Ils demandent cependant à être validés par une étude internationale multicentrique qui fera suite à cette étude préliminaire.

### Keywords

- ◆ Peyronie's disease
- ◆ Lapeyronie's disease
- ◆ Penile curvature
- ◆ Erectile dysfunction
- ◆ PRP
- ◆ Autologous cellular therapy
- ◆ Penile ultrasound imaging
- ◆ Intracavernous injections
- ◆ Cellular growth factors
- ◆ TGF B1

### Abstract

**Objectives.** Evaluate the feasibility and the efficacy of a minimally invasive treatment of LaPeyronie's disease (PD) using intralesional injections of autologous serum rich in platelets and growth factors (PRP) with hyaluronic acid (HLA).

**Patients and methods.** Thirteen patients (mean age 57.5y) suffering Peyronie's disease including 8 with curvatures angles >50° and 5 with deformities (strictures and/or deviation <30° were treated during two months with 4 sessions of injections. A total of 8 ml of whole blood is collected and transferred directly to 2 tubes which content a special gel and HLA. Tubes are centrifuged 5mn at 1500g force and slowly homogenized before being injected, under local anesthesia, in all diseased part of the albuginea. Controls are done one, three and six months (then annually) after completion of the four sessions. Data collected were angle of curvature, size and echographic density of the plaques, International Index of the erectile function-5items (IIEF-5).and the global satisfaction of the patient.

**Results.** Upon a 9.3 months mean follow up, 10 (77%) of the 13 patients are improved with a mean 30% decrease of the curvature and a diminished density and size of the plaques in 7 cases (53%). IIEF-5 is unchanged or improved in all the cases but one for who it was detected a major caverno-venous leak. The only complication was an important hematoma which disappeared with local ointment.

**Conclusions.** Positive results of this short preliminary series of patients treated by intralesional injections of PRP+HLA in LaPeyronie's disease are encouraging for the methodology (simplicity) and the practice (innocuity and efficacy). They validate the faisability ad potential efficacy of the autologous cellular therapy. We recommend and shall lead a forthcoming international study to validate this first report.

Correspondance :

Dr Ronald Virag

Centre d'Etudes et Traitements de l'Impuissance - 8, rue de Duras - 75008 Paris.

E-mail : rvirag@wanadoo.fr

Disponible en ligne sur [www.acad-chirurgie.fr](http://www.acad-chirurgie.fr)

1634-0647 - © 2014 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

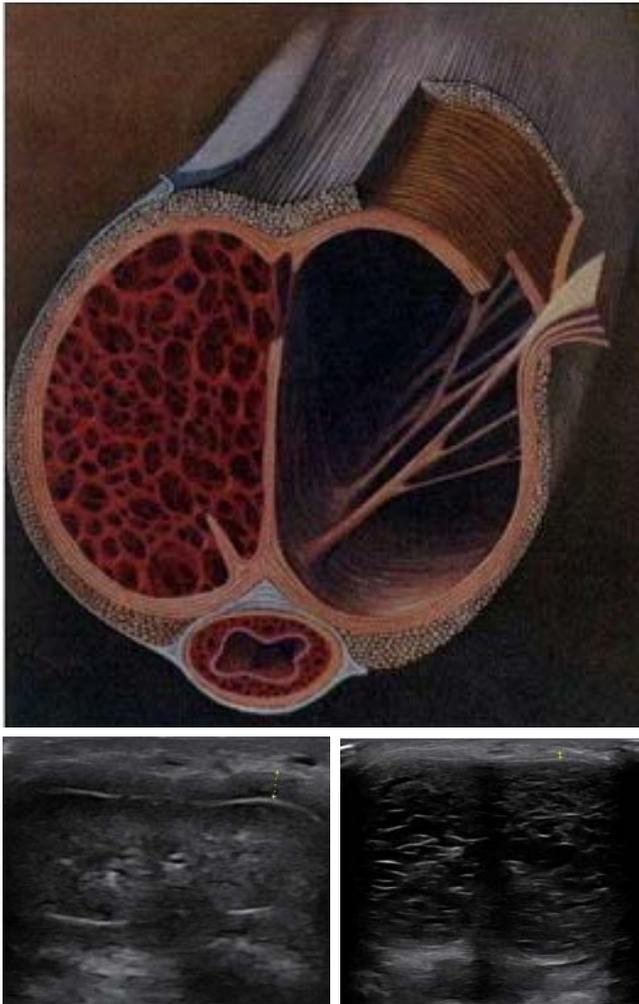


Figure 1. Au-dessus, dessin de l'architecture d'une albuginée normale (emprunté avec autorisation à Brock et al (8)) et en bas, aspect échographique d'une albuginée saine à gauche, verge flaccide et à droite en érection. L'épaisseur de l'albuginée passe de 2.08 mm (entre les deux repaires) à 0.79 mm : démonstration du glissement des couches albuginéales lors de la mise en érection.

La Maladie décrite par François Gigot de Lapeyronie (1) en 1743, consiste en un épaississement de l'albuginée des corps caverneux entraînant douleurs à l'érection, et déformation de la verge, gênant l'activité sexuelle non seulement pour des raisons balistiques mais aussi par l'atteinte de l'image corporelle de celui qui en est atteint. La maladie de Lapeyronie (LAP) frapperait de 3 à 9 % de la population masculine suivant les rares études épidémiologiques disponibles (2,3). L'affection reste sans étiologie bien établie même si on évoque les microtraumatismes subis par le pénis, les effets du vieillissement accrues par les facteurs de risque vasculaire classiques et une prédisposition génétique, voir inflammatoire par réaction auto-immune (4,5). On retrouve une histoire familiale dans 2 % des cas et une association à la Maladie de Dupuytren dans 20 % ; plus rarement une concomitance avec la Maladie de Ledderhose (5). Toutes ces pathologies des enveloppes aponévrotiques auraient à voir avec le stress oxydatif. Au niveau de l'albuginée, les microtraumatismes entraîneraient une exsudation de fibrine dans le tissu et une interaction négative avec le facteur de croissance  $\beta$  (TGF  $\beta$ 1) induisant des « réactive oxygen species » (ROS) provoquant une désorganisation et un dépôt excessif du néo collagène sous forme de plaques puis des calcifications (6-8) voir même dans certains cas une ossification. La désorganisation de l'architecture normale de l'albuginée (fig. 1 et 2) faite de deux couches l'une interne circulaire, l'autre externe longitudinale nuisent à leur

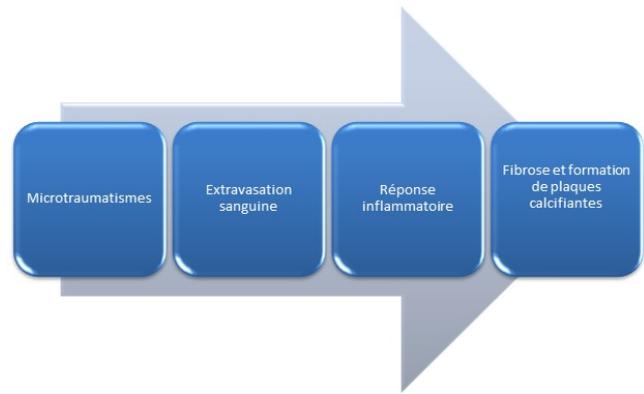


Figure 2. Schéma des mécanismes possibles de la formation des lésions de la maladie de Lapeyronie.

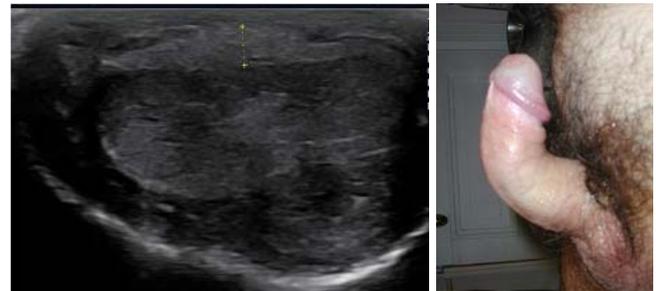


Figure 3. À droite, auto-photographie de la verge en érection d'un homme de 56 ans avant traitement, avec à gauche son échographie (coupe transversale au 1/3 moyen). La plaque infiltre la totalité de la face dorsale du pénis.

glissement et à l'arrimage du tissu érectile sous-jacent (8) Au niveau macroscopique, lors de l'érection les plaques ainsi formées gênent l'expansion de l'albuginée et la verge s'étrangle ou se curve suivant la localisation de la plaque (fig. 3). Cliniquement LAP évolue en deux phases d'abord inflammatoire avec douleurs lors de la mise en érection et apparition d'une déformation, puis un stade cicatriciel avec fixation de la déformation (9). La dysfonction érectile (DE) peut être due à la gêne mécanique liée à la déformation, à l'association à des facteurs de risque vasculaire et/ou au retentissement psychologique avec de fréquents tableaux dépressifs (10). Malgré une meilleure compréhension de ces mécanismes le traitement médical de l'affection reste extrêmement aléatoire. En témoignent les innombrables tentatives thérapeutiques effectuées qu'elles soient pharmacologiques par voie parentérale (anti-inflammatoires, inhibiteurs calciques, antimitotiques, vaso-dilatateurs) ou locales (iontophorèse, percutanée ou en injection) ; ou mécaniques (ultra-sons ou dilacération des plaques) voire mixtes (11). Aucun de ces traitements n'a jusqu'à présent démontré une efficacité convaincante du point de vue statistique, ce d'autant qu'on leur oppose souvent le génie évolutif de l'affection (12). La chirurgie restant l'ultime recours avec des résultats mitigés et des interventions complexes le plus souvent réservés aux formes les plus évoluées avec DE. Plus récemment on s'est orienté vers la recherche de traitements mini-invasifs à la fois mécanique ou/ou plus ciblé sur la destruction biochimique des plaques. Une première approche s'est concrétisée avec l'obtention d'un « FDA approval » pour un traitement à la collagenase issu du *clostridium histolyticum* (13). L'étude préliminaire que nous présentons ici va plus loin en ciblant une thérapie régénératrice de l'albuginée malade. Déjà utilisé dans de nombreuses pathologies tissulaires (tendon, articulation, muscle, peau) le PRP a pour propriété de concentrer de nombreux facteurs de croissance (PDGF, TGF- $\beta$ , IGF, EGF, VEGF) consécutivement à la centrifugation du sang total à travers un gel spécifique (procédé Regenlab®) (14,15). L'acide hyaluronique (HA) qui lui



Figure 4. Les tubes après centrifugation et avant homogénéisation. De la superficie vers la profondeur (c'est visible surtout sur le tube de gauche) l'acide hyaluronique (rose), le plasma (jaune), le gel séparateur (blanc) et les globules rouges séparés du reste des éléments.

est associé constitue un support biochimique permettant une optimisation de la libération des facteurs de croissance et une meilleure expansion cellulaire, renforçant et prolongeant ainsi dans le temps l'activité du PRP (16,17).

Depuis quatre années nous testons les possibilités thérapeutiques du PRP dans deux indications : les DE qui répondent mal aux autres traitements médicaux et la Maladie de Lapeyronie. Ce sont les résultats de l'étude de faisabilité du traitement par le PRP +HLA chez 13 patients atteint de LAP que nous rapportons ici.

## Patients

Ont été inclus 13 patients porteurs d'une LAP n'ayant fait l'objet d'aucun traitement local invasif, ni chirurgical. Tous ont donné un consentement éclairé. Le diagnostic de LAP est établi sur le constat d'une déformation et/ou par l'examen clinique attestant l'existence d'un épaissement de l'albuginée. La fonction érectile est évaluée par le questionnaire international de la fonction érectile version courte (IIEF-5). L'angle de la déformation est mesuré soit sur une autophotographie en érection, soit lors d'un test d'érection provoquée par injection intracaverneuse d'un mélange vasoactif (papavérine, phentolamine, vérapamil, dipyramidole). L'échographie du pénis permet de repérer et mesurer les plaques et d'apprécier leur densité. La moyenne d'âge de cette courte série est de 57.5 ans (48 à 71). Sept patients n'ont pas d'étiologie reconnue, quatre invoquent la pratique d'injections intracaverneuses (dont trois pour DE après prostatectomie totale) ; et un des interventions multiples sur la verge pour hypospadias. Le dernier invoque un faux pas du coït. Dans huit cas on relève une angulation > à 50°, et dans cinq cas un rétrécissement disharmonieux. Dans sept cas l'activité sexuelle est perturbée pour six patients (46 %) dont deux sans aucune possibilité de rapport sexuel du fait de la déformation. Dans neuf cas c'est principalement l'albuginée dorsale qui est pathologique ; et pour les quatre autres la fibrose est disséminée sur le septum et/ou l'albuginée ventrale.

## Protocole de traitement et suivi

Le traitement consiste en l'injection répétée (quatre durant deux mois) de 4 à 8 ml de PRP+ HLA (kit Regenlab® prêt à l'emploi) dans les plaques préalablement repérées et mesurées à l'échographie. A chaque séance on prélève dans deux tubes sous vide, 4 ml de sang total dans chacun des tubes. Ceux-ci contiennent en outre 2 ml d'acide hyaluronique en gel, 2 ml d'un gel polyester inactif et filtrant, et 0.6 ml de citrate de sodium à titre d'anticoagulant. Dès la collecte du



Figure 5. À gauche, marquage après échographie des zones à injecter. À droite, position de l'aiguille perpendiculaire à l'axe du pénis pour passer, sous contrôle échographique, sous le réseau veineux dorsal profond.

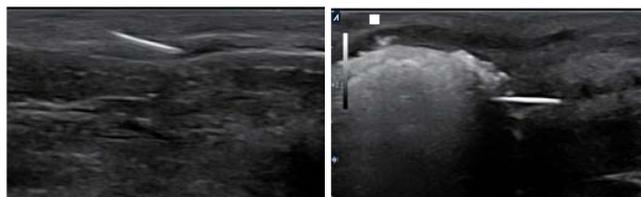


Figure 6. À gauche, repérage échographique de la position de la plaque (ici dans une plaque dorsale). À droite, visualisation de l'injection du PRP+HLA.

sang effectuée les tubes sont immédiatement centrifugés pendant cinq minutes à une force (RCF) de 1 500 g. Après centrifugation, dans le tube scellé, le sang total est fractionné : les globules rouges sont piégés sous le gel, alors que les éléments cellulaires contenus dans le sérum se sont déposés sur la surface de celui-ci. Le HLA est au-dessus du sérum (fig. 4). Une inversion lente et répétée des tubes est nécessaire pour homogénéiser la préparation. Pendant ces préparatifs, est pratiquée une anesthésie locorégionale par bloc pénien avec de la lidocaïne pure (10mg/ml). Les injections dans l'albuginée malade sont alors effectuées sous contrôle échographique (fig. 5 et 6) Lorsque la plaque est épaisse (> ou = à 3mm) et très fibreuse on utilise des aiguilles 18G avec lesquelles on dilacère la plaque avant d'injecter. Pour les plaques moins denses et surtout les localisations septales ou ventrales on préfère des aiguilles 25G. Le même protocole sera répété toutes les deux semaines pendant deux mois. Un premier contrôle est effectué un mois après la dernière injection, puis à trois mois, six mois et tous les ans.

## Résultats

Neuf patients ont un recul = ou > à 3 mois avec une moyenne de 9,3 mois. Pour les huit patients avec une courbure > 50°, le gain moyen a été de 30°, avec une angulation moyenne < à 20°. Sept d'entre eux ont recouvré une possibilité de pénétration (fig. 7). Dans un cas, on a noté une aggravation de la courbure entre la 2° et la 3° séance. Pour les cinq patients accusant un rétrécissement disharmonieux, trois sont améliorés et deux sont inchangés. L'activité sexuelle mesurée par l'Indice International de la fonction érectile (IIEF-5) est normalisée ou conservée dans tous les cas sauf un dont le cavernoscaner révèle une importante fuite caverno-veineuse. Au total, dix (77 %) des treize patients (dont 4 avec un recul =/ > 9 mois) enrôlés dans cette étude préliminaire ont vu une nette amélioration de leur état clinique sur le plan fonctionnel et sur le plan anatomique. L'échographie a montré cinq fois une diminution de l'échogénicité et du volume des plaques et six fois une stabilisation de celles-ci avec diminution de la densité des images albuginéales. Nous avons eu à déplorer un important hématome superficiel dans le début de l'expérience, avant l'usage systématique de l'échographie pour contrôler la position de l'aiguille avant et pendant l'injection. L'incident sans doute liée à une ponction d'une veine dorsale est resté sans conséquence ultérieure. L'anesthésie locale par bloc pénien rend la méthode presque totalement indolore. On ne

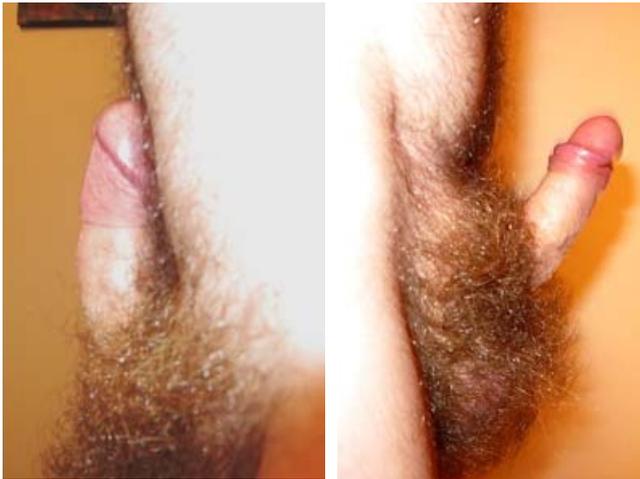


Figure 7. Auto-photographies d'un homme de 47 ans ayant (cliché de gauche) ayant une plaque dorsale de la base du pénis plaquant la verge contre l'abdomen avec comme conséquence une impossibilité de pénétration. A droite, aspect après trois séances de traitement et maintenu après trois mois.

relève en dehors de l'incident ci-dessus mentionné que quelques ecchymoses rapidement résolutive. L'activité sexuelle peut être reprise au terme d'une abstinence de 24 h après chaque séance.

## Discussion

Il convient de considérer cette étude préliminaire comme une première étude de faisabilité d'un traitement innovant pour une affection qui, 271 ans après sa description princeps (fig. 8), n'a toujours pas trouvé un traitement médical univoque satisfaisant. La pertinence de celui que nous préconisons est fondée sur la pratique de la thérapie cellulaire autologue dans d'autres domaines de la pathologie dégénérative ou traumatique des tissus ectodermiques comme l'albuginée. Des résultats remarquables ont été rapportés dans la couverture des pertes de substance cutanée par brûlures, avulsion et ulcérations variqueuses ou diabétiques et aussi osseuses (17). La technique est couramment utilisée en médecine sportive et vétérinaire. Comme mentionné plus haut, l'adjonction de l'HLA apporte une meilleure stabilité dans le temps des éléments figurés et facteurs de croissance injectés comme le démontre le travail expérimental d'Okabé (16). L'activité régénératrice induite par le PRP associé à HLA persiste au moins quinze jours, beaucoup plus longtemps que le PRP seul. C'est pourquoi nous avons adopté le rythme d'une injection toutes les deux semaines. L'amélioration clinique et échographique commence à se manifester après la deuxième injection. Pour ce qui concerne le matériel Regenlab®, les études ont montré la qualité du gel séparateur et sa capacité à obtenir une concentration importante et constante de facteurs de croissance sous une force centrifuge de 1 500 g. Le tube unique contenant le gel séparateur et l'HLA bénéficie d'un marquage CE et permet une opération aseptique de bout en bout. L'utilisation clinique du procédé est parfaitement réglementaire, s'agissant d'une procédure utilisant des dérivés sanguins provenant du patient lui-même et à lui réinjecter sans aucune manipulation. La seule contrainte légale est que toutes les manœuvres soient exécutées au vu et au su du patient qui contrôle ainsi que son sang ne subit aucune manipulation autre que la centrifugation. Dans la revue la plus récente du traitement non chirurgical de LAP, Shaw et al (11), citant un travail expérimental sur le rat utilisant des cellules dérivées du tissu adipeux, considèrent que « *bien qu'étant encore balbutiante, la thérapie cellulaire offre peut être la meilleure chance d'un traitement définitif pour l'affection* ». L'op-



Figure 8. En haut, Fac-similé du titre original de l'observation princeps de Lapeyronie. En dessous, un extrait de sa communication relatant ses déceptions thérapeutiques.

portunité offerte par la possibilité d'études cliniques humaines avec le PRP+HLA, comme le montre cette étude initiale, est une première approche dans la recherche d'un traitement curateur. Les chercheurs soulignent la difficulté d'avoir un bon modèle animal (18). Sur le plan technique l'injection sous contrôle échographique est un gage de sécurité et d'efficacité. Les injections écho-guidées peuvent être pratiquées de façon millimétriques et sur l'ensemble de l'albuginée y compris sur les plaques du *septum*. L'échographie de LAP a été étudiée par différents auteurs (19). Sa qualité et son efficacité sont fonction du matériel utilisé et a bénéficié de l'amélioration des sondes de hautes fréquences (12MHz et au-dessus). Récemment on a suggéré d'y adjoindre l'élastographie (20). Certains ont proposé une classification échographique des plaques suivant leur étendue et leur densité mais il n'y a pas encore de consensus à ce sujet, faute d'études de l'aspect échographique de l'albuginée normale et de ses variations comme le souligne un travail anatomique (8). L'IRM (21) est une alternative à l'échographie mais à notre sens trop coûteuse compte tenu de la répétition nécessaire des contrôles. Il paraît évident que plus les plaques sont anciennes, épaisses et/ou calcifiées moins les chances de voir un traitement fondé sur la régénération cellulaire a de chances de réussir. C'est le cas du patient dont nous mentionnons l'aggravation de la courbure. L'un des écueils quant à l'évaluation des résultats de toute nouvelle méthode résulte dans la possibilité de stabilisation et/ou amélioration des symptômes cliniques dans la durée. Berookhim et al soulignent que cette éventualité, qui concernerait au total moins de 20 % des sujets, existe lorsque la durée de la maladie depuis sa découverte effective est inférieure à six mois (22). La multiplicité des thérapeutiques proposées ou essayées par la plupart des sujets atteints de LAP gênent certainement l'évaluation de l'histoire naturelle de la maladie. En effet, nombre de ces patients ont un retentissement psychique tel que d'eux-mêmes ils pratiquent un traitement « multimodal » voir une succession des différentes approches mentionnées. Le dernier traitement proposé utili-

sant les injections dans la plaque de collagenase n'échappe pas à cette « multi modalité » puisqu'on lui adjoint des manœuvres mécaniques visant à rompre la plaque (13). Dans un esprit similaire, lorsque la plaque est épaisse 3 mm ou plus nous utilisons des aiguilles assez volumineuses (16F) pour la dilacérer quelque peu avant d'injecter le PRP+HLA. Cependant le traitement testé ici offre une amélioration potentielle bien plus importante que celle offerte par la collagenase surtout avec ses perspectives de véritable régénération du tissu albuginéal. Les contrôles échographiques successifs montrant un effacement progressif des plaques suggèrent une telle issue pour ce traitement qui si il se confirmait pourrait modifier le paradigme du traitement actif de LAP ? En effet les recommandations actuelles sont d'attendre un minimum de six mois avant un traitement actif (23). Intervenir avec cette forme de traitement cellulaire autologue, avant que les lésions soient entrées dans la chronicité pourraient considérablement modifier le cours aléatoire de l'affection. La thérapie cellulaire autologue pourrait être la base avancée des futurs traitements par les cellules souches sur supports organiques biodégradables (18). Cependant cette série exploratoire est trop courte pour être statistiquement significative. Pour avoir confirmation de ces résultats prometteurs nous initiions une étude multicentrique internationale qui aura pour but de les valider par comparaison aux différents traitements proposés et étudiés et à l'histoire naturelle de la maladie chez ceux des patients qui auront choisi de ne pas participer au protocole et pourront servir de témoins. Au regard des résultats positifs enregistrés et dans cette étude prospective, il nous a semblé non éthique de proposer une étude contre placebo, de surcroît extrêmement difficile à réaliser techniquement.

## Conclusions

L'hypothèse que nous avons formulée en proposant ce traitement par thérapie cellulaire autologue pour la maladie de Lapeyronie s'est trouvée vérifiée. Une amélioration importante des symptômes a été obtenue dans plus de trois quart des cas traités. L'aide de l'échographie pour guider le traitement rend celui-ci plus sûr et plus efficace. Ces résultats préliminaires demandent confirmation sur une plus longue série de cas avec en plus l'espoir de voir s'ajouter à la réalité du traitement des symptômes (correction des déformations et reprise de l'activité sexuelle) la démonstration de la restauration d'une albuginée saine.

## Remerciements

La firme Regenlab® a fourni gracieusement les kits nécessaires à l'étude. Valérie de Fourmestreaux, chargée de recherches chez Regenlab pour son support technique et la relecture du manuscrit. Daniel Chevallier, Professeur d'Urologie et Membre associé de l'ANC pour avoir accepté de discuter la présentation de ce travail lors de la séance de communication libre du 23 avril 2014. Philippe Marre, Archiviste-bibliothécaire de l'Académie nationale de Chirurgie qui nous a communiqué le Tome I des Mémoires de l'Académie Royale de Chirurgie où figure le manuscrit original de François Gigot de La Peyronie.

## Discussion en séance

Question de G Morvan

Rôle de la dilacération vs liquide PRP ?

Réponse

Nous n'avons pas de réponse pour l'instant à cette question puisque nous ne dilacérons que les plaques les plus épaisses. Une étude récente étudiant l'action de la collagénase du clo-

stridium histolyticum (12) montre qu'une action mécanique exercée sur la plaque améliore l'action biologique de la collagénase.

Question de P Barbet

Réponse des plaques calcifiées ou non ?

Réponse

Comme nous l'avons indiqué il est probable que les plaques sévèrement calcifiées donc très hyperéchogènes à l'échographie ne sont pas de bonnes indications de la méthode que nous proposons.

## Références

1. De Lapeyronie FG. Sur quelques obstacles qui s'opposent à l'éjaculation naturelle de la semence. Mémoires de l'Académie royale de Chirurgie. 1761;1:425-34.
2. Ferretti L, Faix A, Droupy S. La maladie de Lapeyronie. Prog Urol. 2013;23:674-84.
3. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G et al. Epidemiology of Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2002;14:379-83.
4. Ralph DJ, Schwarz G, Moore W et al. The genetic and bacteriological aspects of Peyronie's disease. J Urol. 1997;157:291-4.
5. Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T, Shankey TV. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genetic, and functional analyses. Int J Impot Res. 2002;14:397-405.
6. El Sakka Al, Hassoba HM, Pilliarisetty RJ et al. Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor B protein expression. J Urol. 1997;158:1391-4.
7. Stewart S, Malto M, Sandberg L, Colburn KK. Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease. J Urol. 1994;152:105-6.
8. Brock G, Hsu GL, Nunes L, Von-Heyden B, Lue TF. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. J Urol. 1997;157:276-81.
9. Bella AJ, Perelman, Brant WO, Lue TF. Peyronie's disease. J Sex Med. 2007;4:1527-38.
10. Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological impact of Peyronie's disease: a review. J Sex Med. 2013;10:653-60.
11. Shaw EJ, Mitchell C, Tan RT et al. The non-surgical treatment of Peyronie's disease: 2013 update W J Men's Health. 2013;3:183-92.
12. Grasso M, Lania C, Blanco S, Limonta G. The natural history of Peyronie's disease Archiv. Esp Urol. 2007;60:326-31.
13. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie's disease in 2 large double blind, randomized, placebo controlled phase3 studies. J Urol. 2013;190:199-207.
14. Anitua M, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. Biomaterials. 2007;28:4551-60.
15. Everts PA, Knape JT, Weibrich G et al. Plasma rich Platelet gel: a review. J Extracorp Technol. 2006;38:174-8.
16. Okabe K, Yamada Y, Ito K et al. Injectable soft tissue augmentation by tissue engineering and regenerative medicine with human mesenchymal stromal cells, platelet rich plasma and hyaluronic acid scaffolds. Cytotherapy. 2009;11:307-16.
17. Cervelli V, Lucarini L, Spallone D et al. Use of platelet rich plasma and hyaluronic acid on exposed tendons of the foot and ankle. J Wound Care 2010;19:186-90.
18. Ferretti L, Giuliani M, Bessedè T et al. Tissue engineering for penile surgery: comparative study of non-cellular and cell-seeded synthetic grafts for tunica albuginea replacement. J Sex Med. 2012;9:625-31.
19. Kalokarinou K, Konstantinidis C, Domazou M et al. US imaging in Peyronie's disease. J Clin Imaging Sci. 2012;2:63-74.
20. Richards G, Goldenberg E, Pek H, Gilbert B. Penile sonoelastography for the localization of a non-palpable, non sonographically visualized lesion in a patient for penile curvature from Peyronie's disease. J Sex Med. 2014;11:516-20.
21. Kirkham A. MRI of the penis. Br J Radiol. 2012;85:s86-93.
22. Berookhim BM, Choi J, Alex B, Mulhall JP. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. BJU International. 2014;113:133-6.
23. Ralph DJ, Gonz alez-Cavadi N, Mirone V, Perovic S et al. The management of Peyronie's disease: evidence based 2010 guidelines. J Sex Med. 2010;7:2359-74.