

Necrosis peneana secundaria a calcifilaxis urémica

Penile necrosis secondary to uremic calciphylaxis

JOHN FREDY NIETO-RÍOS, ANDRÉS FELIPE LOTERO-CADAVID, DANIEL BARRERA-CORREA, CAMILO ANDRÉS GARCÍA-PRADA, ELISA BERNAL-SIERRA • MEDELLÍN (COLOMBIA)
LINA MARIA SERNA-HIGUITA • TUEBINGEN (GERMANY)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2224>

Resumen

Los estadios avanzados de la enfermedad renal crónica se asocian a alteraciones en el metabolismo mineral óseo, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones graves como la calcifilaxis urémica. A continuación se presenta el caso de un paciente masculino de 65 años, con múltiples comorbilidades, entre ellas enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia de hemodiálisis durante largo tiempo, quien presentó hiperparatiroidismo secundario de difícil manejo y se complicó con necrosis peneana secundaria a calcifilaxis urémica. Se considera que este caso puede ser útil para sensibilizar a la comunidad médica sobre la gravedad de la calcifilaxis urémica por lo cual es muy importante la prevención y realización de un diagnóstico temprano antes de que se produzcan complicaciones como la necrosis. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2224>).

Palabras clave: *enfermedad renal crónica, calcifilaxis, diálisis, calcifilaxis del pene.*

Abstract

The advanced stages of chronic kidney disease are associated with mineral and bone metabolism disorders, which increase the risk of serious complications such as uremic calciphylaxis. Below we present the case of a 65-year-old male patient with multiple comorbidities, including stage 5 chronic kidney disease with long-term hemodialysis treatment, who presented refractory secondary hyperparathyroidism complicated by penile necrosis secondary to uremic calciphylaxis. We believe this case may be useful in sensitizing the medical community on the seriousness of uremic calciphylaxis, emphasizing the importance of prevention and early diagnosis before complications such as necrosis occur. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2224>).

Keywords: *chronic kidney disease, calciphylaxis, dialysis, penile calciphylaxis.*

Drs. John Fredy Nieto-Ríos, Elisa Bernal-Sierra: Departamento de Medicina Interna, Nefrología y Trasplante Renal Hospital Pablo Tobón Uribe. Departamento de Medicina Interna Universidad de Antioquia; Dr. Andrés Felipe Lotero-Cadavid: Departamento de Medicina Interna Universidad Pontificia Bolivariana; Dres. Daniel Barrera-Correa, Camilo Andrés García-Prada: Departamento de Medicina Interna Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia).

Dra. Lina María Serna-Higueta: Eberhard Karls University, Institute for Clinical Epidemiology and Applied Biometrics, Tuebingen, Germany. Correspondencia: Dr. John Fredy Nieto-Ríos. Medellín (Colombia).

E-Mail: johnfredynieto@gmail.com,
linasernahigueta@gmail.com

Recibido: 4/VI/2021 Aceptado: 13/IX/2021

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población mundial y su prevalencia va en incremento debido al aumento en la expectativa de vida, la mayor incidencia de enfermedades crónicas, entre ellas diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis sistémica y cáncer entre otros (1). En estadios avanzados de la ERC se presentan alteraciones en el metabolismo mineral óseo y en el balance de calcio, fósforo, vitamina D, factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y hormona paratiroidea (PTH) (2); lo cual, aumenta el riesgo de presentar osteodistrofia ósea, osteítis fibrosa, osteomalacia o

hueso adinámico (3). Todas estas patologías pueden generar diferentes complicaciones como es el caso de la calcifilaxis urémica. A continuación se presenta el caso de un paciente que presentó calcifilaxis urémica del pene favorecida por un estado de choque y uso de vasopresores.

Reporte de caso

Hombre de 65 años, con antecedente de enfermedad renal crónica estadio 5 o terminal (ERCT) de etiología no determinada, en hemodiálisis desde cinco años atrás, complicada en el último año con hiperparatiroidismo de difícil control y como consecuencia hiperfosfatemia persistente para lo cual venía en tratamiento con cinacalcet 60 mg/día, carbonato

de calcio 1500 mg/tres veces al día e hidróxido de aluminio de 230 mg/tres veces al día. Ya había recibido además calcitriol y paricalcitol. Como comorbilidades presentaba enfermedad coronaria, dislipidemia, hipertensión arterial, cirrosis hepática no alcohólica. Por esta razón no le habían podido realizar la paratiroidectomía.

Acudió al servicio de urgencias en estado de choque por sangrado digestivo asociado a várices esofágicas sangrantes que fueron ligadas; recibió soporte transfusional con tres unidades de glóbulos rojos y requirió dos dosis de terlipresina de 1 mg. Al día siguiente comenzó a presentar dolor intenso en manos, piernas y genitales externos. Se evidenció cianosis en el glande que progresó a franca necrosis (Figura 1). Se realizó doppler peneano y estudios radiográficos de pelvis y extremidades que documentaron calcifilaxis (índice Adragao 6/8) (Figura 2). Como complicación asociada el paciente presentó rbdomiolisis. En los estudios de extensión



Figura 1. Necrosis peneana.



Figura 2. A: Eco testicular: se observan múltiples calcificaciones. B: Rx de pelvis. C: Rx de manos: se observa extensa calcificación de arterias femorales, radiales, cubitales e interdigitales. Índice de adragao 6/8.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.

Estudios hematológicos		Estudios renales		Perfil coagulación	
Hemoglobina	6.2 g/dL	Creatinina	6.5 mg/dL	TTP	41.5 seg
Hematocrito	18%	BUN	85 mg/dL	TP	18.5 seg
Leucocitos	6200 mm ³	Electrolitos en sangre		INR	1.60
Neutrófilos	4400 mm ³	Sodio	140 mEq/L	Estudios Endocrinológicos	
Linfocitos	900 mm ³	Cloro	99.9 mEq/L	PTH	107.5 pg/mL
Plaquetas	105 000 mm ³	Potasio	5.02 mEq/L	Perfil inmunológico	
VCM	88.8 fL	Calcio	6.94 mg/dL	ANAS	Negativo
Estudios Hepáticos		Fosforo	7.2 mg/dL	Otros	
AST	46 u/L	Calcio sérico corregido	10.5 mg/dL	Albúmina	3.0 gr/dL
ALT	28 u/L	Estudios infecciosos		CPK	12384 U/L
Bilirrubina total	1.83 mg/dL	Ac Hepatitis C	No reactivo		
Bilirrubina directa	0.94 mg/dL	Hepatitis B AgS	No reactivo		
Fosfatasa alcalina	570 u/L	Hepatitis B anti core IgM	No reactivo		
GGT	979.7 u/L	AcsHBAGS	>799 mUI/mL		
		VDRL	No reactivo		

VCM: volumen corpuscular medio; ALT: alanina transaminase; AST: aspartato transaminasa; GGT: gamaglutamiltransferasa; BUN: nitrógeno ureico; Ac: anticuerpos, AcsHBAG: Anticuerpos contra el antígeno de superficie para hepatitis B; PTH: paratohormona; ANAS: anticuerpos antinucleares; CPK: creatinina fosfoquinasa.

se evidenció hiperfosfatemia, hipercalcemia, PTH suprimida para el estadio de su ERC (Tabla 1). Se inició manejo con curaciones, analgesia, tiosulfato de sodio, quelantes del fósforo, con lo que se estabilizó. Un mes posterior el paciente presentó nuevo episodio de sangrado masivo por las várices esofágicas y falleció.

Discusión

La calcifilaxis urémica (CU), también conocida como arteriopatía urémica calcificante (AUC), es una complicación grave de los trastornos del metabolismo mineral óseo en los pacientes con ERC (4). Se presenta en 1-4% de los pacientes con ERCT en diálisis (5). Con mayor frecuencia afecta a pacientes ancianos, sexo femenino, raza blanca, diabéticos y paciente positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana. Es importante reconocer que se han reportado otras causas no urémicas de calcifilaxis como es el caso del hiperparatiroidismo primario, malignidad, enfermedad hepática alcohólica (6).

En la patogénesis de esta complicación se ha descrito la presencia de calcificación de la capa media de arterias, arteriolas musculares grandes y medianas como resultado de un cambio fenotípico de las células vasculares del músculo liso a células similares a osteoblastos. Este cambio se presenta secundario a la hiperfosfatemia, hipercalcemia y altas concentraciones de PTH. La hiperfosfatemia aumenta la actividad de los cotransportadores dependientes de calcio, PiT-1 y PiT-2, que regulan los genes asociados con la mineralización de la matriz. La hipercalcemia y la hiperfosfatemia aumentan la liberación de vesículas de la matriz, lo que resulta en el depósito de hidroxapatita (7, 8). De ahí que es más común en pacientes que reciben exceso de calcio y análogos de la vitamina D. Otros posibles factores de riesgo implicados son la deficiencia de proteína C y S, uso de antagonistas de vitamina K (warfarina), válvulas cardíacas, hipertensión arterial, dislipidemia (4). En el paciente reportado por ejemplo se documentó hiperparatiroidismo de difícil control con imposibilidad para paratiroidectomía y quien se encontraba en tratamiento con altas dosis de calcio y análogos de vitamina D.

La CU también presenta como característica calcificación y fibrosis de la capa íntima de las arterias de pequeño y mediano tamaño; resultando en una isquemia y necrosis de la dermis y tejido celular subcutáneo (9). La calcifilaxis peneana es particularmente rara y se ha asociado con peor pronóstico llegando a presentar una mortalidad cercana de 69% con una supervivencia promedio de 2.5 meses desde el diagnóstico (7). Tal es el caso de este paciente presentado, que se manifestó con necrosis del glande del pene luego de haber estado en choque por sangrado, favorecida además por la administración de terlipresina que es un potente vasoconstrictor.

La CU debería considerarse en pacientes con ERC terminal, que presentan dolor agudo y lesiones necróticas en alguna extremidad o en el pene. Los hallazgos del labora-

torio más comúnmente encontrados son la hipercalcemia, hiperfosfatemia y alteraciones en el nivel de la hormona paratiroidea PTH, pero los valores normales o bajos no excluyen el diagnóstico. La biopsia es el *Gold* estándar para un diagnóstico definitivo demostrando calcificación con proliferación de la íntima, fibrosis y finalmente trombosis del vaso afectado, terminando en isquemia y necrosis del tejido irrigado (10). Sin embargo, su realización es debatida debido que puede empeorar la extensión de la lesión por progresión o por sobreinfección (11). El paciente del caso tenía como factores de riesgo para CU: enfermedad mineral ósea con hiperfosfatemia de difícil control que fue manejada durante mucho tiempo con quelantes a base de calcio e hidróxido de aluminio, además tuvo una supresión exagerada de la PTH lo cual pudo inducir un hueso adinámico que favoreció aún más el depósito de calcio y fósforo en los tejidos blandos y vasculares.

Todas las arterias hasta las más pequeñas arteriolas pueden afectarse; más raramente las venas. Como ejemplo, las arterias radiales, cubitales e interdigitales representan arterias solo de tipo muscular, reguladoras del flujo sanguíneo con una densa capa media de músculo liso calcificable. Las arterias ilíacas y femorales (arterias predominantemente pero no exclusivamente musculares) son también más susceptibles a la calcificación de la media. Todas ellas son valoradas en radiografías (Rx) simples y son utilizadas para calcular el conocido índice de Adragao. Por otra parte, el índice de Kauppila evalúa una arteria de tipo elástico (aorta abdominal) que sería más susceptible a la calcificación de la íntima, dado que estas arterias elásticas (como subclavia y carótida) tienen una capa media que contiene más fibras elásticas que células musculares (12). En el paciente mencionado, el índice de Kauppila no se pudo calcular porque tenía mala preparación intestinal, pero el índice de Adragao fue de seis puntos compatible con calcificación vascular.

El tratamiento de la CU es controversial debido a la rareza de la enfermedad y es por esto que la evidencia es limitada y se realiza de acuerdo con las experiencias u opiniones de expertos (13). Se recomienda adoptar abordajes más conservadores con cuidados tópicos de la herida, control del dolor y terapia sistémica. Inicialmente se debe considerar discontinuar suplementos de calcio y análogos de vitamina D, se podría utilizar quelantes de fósforo no cálcicos e incrementar la frecuencia de la hemodiálisis con soluciones dializables bajas en calcio (9). El tiosulfato de sodio ha emergido como una terapia prometedor en los últimos años por favorecer la quelación tisular del calcio y fósforo, aunque no se cuenta con estudios aleatorizados; sin embargo en el momento se están llevando a cabo dos ensayos clínicos de los que se esperan resultados prometedores (número ensayo controlado, ISRCTN73380053; y ClinicalTrials.gov número, NCT03150420). La dosis de inicio es de 25 g en 100 mililitros de solución intravenosa tres veces por semana con la hemodiálisis. La duración del tratamiento es incierta por el momento (14). Sus principales efectos adversos incluyen

sobrecarga de volumen, hipocalcemia, prolongación de intervalo QT, hipotensión y acidosis metabólica. Esto puede ser evitado con la administración intralesional (15). El manejo del paciente presentado se realizó conservadoramente con curaciones, tiosulfato de sodio, quelante del fósforo con sevelamer, suspensión del calcio y calcitriol; sin embargo, aun así el paciente evolucionó mal y falleció, lo cual está acorde con la literatura y que evidencia que la manifestación clínica de la calcifilaxis es muy tardía y cuando se presenta indica un estadio muy avanzado en la enfermedad con un pronóstico muy malo.

Se ha tratado de establecer la eficacia con otras terapias como los bifosfonatos e incluso con suplemento de vitamina K1 como la filoquinona (16), demostrando una progresión más lenta en calcificaciones preexistentes a nivel coronario pero sin efecto claro para su uso en calcifilaxis urémica (17). La paratiroidectomía se ha impuesto como una terapia quirúrgica que podría normalizar la homeostasis del calcio y fósforo y está indicada en casos de hiperparatiroidismo con PTH que no suprime con el manejo médico (9). En cuanto la penectomía parcial o radical en el manejo de los pacientes es controversial y no se recomienda como primera opción por la alta tasa de sobreinfección y aumento de tejido necrótico (11). Al paciente en mención no se le realizó paratiroidectomía por lo crítico que se encontraba y además porque la PTH estaba muy suprimida. Las lesiones del pene se manejaron con curaciones.

Conclusiones

La calcifilaxis urémica con compromiso peneano es una entidad muy rara que ocurre como complicación de la ERCT, reflejando un compromiso sistémico con calcifilaxis generalizada, la cual es secundaria a alteración mineral ósea de largo tiempo de evolución, con hiperfosfatemia crónica y exposición alta a productos cálcicos y análogos de vitamina D, conllevando una alta morbilidad y mortalidad. Su prevención mediante tratamiento adecuado de los trastornos del metabolismo mineral óseo es la base fundamental para que no ocurra esta entidad de tan mal pronóstico e irreversible; sin embargo, cuando se presenta, su reconocimiento precoz,

la aplicación de principios conservadores en el manejo de las lesiones necróticas y la optimización del perfil fosfocálcico son los pilares del tratamiento.

Referencias

1. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2013;**62**(2):245-52.
2. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;**375**(9731):2073-81.
3. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDUWG**. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;**7**(1):1-59.
4. Llach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney Int Suppl*. 2003;**85**:S122-4.
5. Sahu KK, Mishra AK, Lal A, Javadi H. Calciphylaxis: Continues to surprise. *Nephrology* (Carlton). 2020;**25**(4):360-1.
6. Dutta P, Chaudet KM, Nazarian RM, Kroshinsky D, Nigwekar SU. Correlation between clinical and pathological features of cutaneous calciphylaxis. *PLoS One*. 2019;**14**(6):e0218155.
7. Karpman E, Das S, Kurzrock EA. Penile calciphylaxis: analysis of risk factors and mortality. *J Urol*. 2003;**169**(6):2206-9.
8. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int*. 2017;**91**(4):808-17.
9. Zilliox JM, Geisenhoff A, Gray M. Management of Penile Calciphylaxis: A Case Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2018;**45**(6):536-9.
10. David R, Nowicki J, Lee J, Dean N. Penile gangrene due to calciphylaxis: a multidisciplinary approach to a complex clinical challenge. *BMJ Case Rep*. 2019;**12**(12).
11. Cimmino CB, Costabile RA. Biopsy is contraindicated in the management of penile calciphylaxis. *J Sex Med*. 2014;**11**(10):2611-7.
12. Bover J, Gorriz JL, Urena-Torres P, Lloret MJ, Ruiz-Garcia C, daSilva I, et al. Detection of cardiovascular calcifications: Is it a useful tool for nephrologists? *Nefrologia*. 2016;**36**(6):587-96.
13. Brandenburg VM, Sinha S, Specht P, Ketteler M. Calcific uraemic arteriopathy: a rare disease with a potentially high impact on chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Pediatr Nephrol*. 2014;**29**(12):2289-98.
14. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;**378**(18):1704-14.
15. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013;**149**(8):946-9.
16. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;**89**(6):1799-807.
17. Ramjan KA, Roscioli T, Rutsch F, Sillence D, Munns CF. Generalized arterial calcification of infancy: treatment with bisphosphonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;**5**(3):167-72.

