

Necrosis de pene: calcifilaxia y enfermedad renal crónica

Antonio Jalón Monzón¹, Alejandro Quintás Blanco¹, Laura Modrego Ulecia¹, Manuel Gorostidi Pérez², Eva Tamargo Díaz¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Urología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

²Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

NefroPlus 2022;14(2):95-99

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La calcifilaxia o síndrome de necrosis cutánea-calcificación vascular es una complicación rara, pero potencialmente mortal, de la enfermedad renal en estadio terminal. Estas calcificaciones se asocian con un síndrome mortal y rápidamente progresivo de isquemia y necrosis tisular que afecta a la piel, a los tejidos blandos y, con menor frecuencia, al tejido musculoesquelético. Predomina en la quinta década de la vida y es más frecuente en mujeres de raza blanca.

Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, con trasplante renal o que han desarrollado hiperparatiroidismo secundario o terciario.

La «calcifilaxia de pene» en estos pacientes afecta al 1% de ellos. La diabetes, obesidad, enfermedades autoinmunes y sus tratamientos son posibles comorbilidades asociadas.

El diagnóstico de calcifilaxia del pene es clínico y requiere la exclusión de otras condiciones. Un tema que se debate es el manejo de las lesiones peneanas gangrenosas al asociarse con alto riesgo de infección y sepsis.

En general, el pronóstico de estos pacientes es malo. La mortalidad de aquellos con calcifilaxia de pene está en torno al 69%.

Palabras clave: Pene. Calcifilaxia. Gangrena

INTRODUCCIÓN

La necrosis de pene es una patología urológica poco frecuente y se ha descrito en pacientes con diabetes mellitus mal controlada, asociada a infecciones como la gangrena de Fournier, complicación posterior a la colocación de una prótesis de pene o secundaria a depósitos intravasculares de calcio en pacientes en diálisis¹.

La arteriopatía urémica calcificante es una complicación rara (<1%), pero potencialmente mortal, de la enfermedad renal en estadio terminal². Es conocida también como calcifilaxia o, más recientemente, síndrome de necrosis cutánea-calcificación vascular³.

Se caracteriza por calcificaciones vasculares cutáneas progresivas y es difícil de distinguir histológicamente de otras microvas-

culopatías. Un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son las calcificaciones vasculares benignas. Con todo, con menor frecuencia, estas calcificaciones se asocian con un síndrome mortal y rápidamente progresivo de isquemia y necrosis tisular que afecta a la piel, a los tejidos blandos y, con menor frecuencia, al tejido musculoesquelético⁴.

Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con ERC en diálisis, con trasplante renal o que han desarrollado hiperparatiroidismo secundario o terciario⁵.

El primer caso descrito en seres humanos de gangrena cutánea extensa asociada a calcificación arterial generalizada fue publicado por Rose et al. en 1972⁶. Desde entonces se han venido publicando casos de cómo esta devastadora enfermedad desafía a la comunidad médica y pone en peligro la vida del paciente.

CASO CLÍNICO

Hombre blanco de 66 años que ingresó por lesiones isquémicas en pie izquierdo. Como antecedentes médicos destacaban diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina, hipertensión arterial,

Correspondencia: Antonio Jalón Monzón

Avda. Jardín Botánico, 200, bloque 14. 33203 Gijón.
ajalonm@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

dislipidemia y enfermedad renal crónica (ERC) estadio 4 en hemodiálisis 3 días a la semana desde hacía 4 años.

En el momento del ingreso presentaba varias lesiones necróticas, pero secas, de 2 dedos y el talón del pie izquierdo. Se pausaron antibióticos de amplio espectro y amlodipino. La arteriografía (fig. 1) informó de sector poplíteo y distal sin estenosis ni obstrucción, pero con calcificación difusa de la media. En los días siguientes desarrolló exantema cutáneo que afectaba a miembros inferiores, diarrea y melenas, con coprocultivos negativos y mejoría con dieta y sueros. A los 20 días del ingreso, las lesiones del pie izquierdo habían progresado y se procedió a la amputación transmetatarsiana del 2.º al 5.º dedos del miembro inferior izquierdo. En el postoperatorio inmediato fue visto por el Servicio de Urología por hematoma y ulceración en el glande que evolucionaron a necrosis (fig. 2), y se procedió a amputación parcial del pene (fig. 3).

El exantema cutáneo evolucionó a placas necróticas secas por debajo de ambas rodillas y aparición de nuevas placas de necrosis que afectaban al escroto y al resto del pene. Se llevó a cabo una amputación total del pene y exéresis del escroto.

Las placas necróticas ya afectaban a las caderas, con aparición de lesiones de aspecto reticulado en miembros superiores. Se realizó biopsia de piel de la pantorrilla (fig. 4) informada como necrosis dermoepidérmica y presencia de calcio en capa media de pequeños vasos, muy sugestivo de calcifilaxia.

En el seguimiento precisó nueva amputación transmetatarso-falángica completa del pie derecho y desbridamiento de varias escaras en miembro inferior izquierdo. A los pocos días, hubo



Figura 2. Necrosis del cuerpo y el glande del pene.

una rápida evolución de necrosis que afectó a ambas piernas, por lo que se decidió realizar amputación por encima de las rodillas, que no llegó a llevarse a cabo por presentar el paciente fallo multiorgánico y fallecimiento.

Tras haber realizado cribado de enfermedades autoinmunes y haber descartado la biopsia mecanismos inflamatorios, se consideró improbable el diagnóstico de vasculitis (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, crioglobulinas negativos y ausencia de infiltrado en biopsia). Al tratarse de un paciente insuficiente renal en diálisis, con alteraciones analíticas en cifras de calcio, fósforo y hormona paratiroidea (PTH; tabla 1), que presenta depósitos cálcicos en múltiples zonas corporales, incluyendo biopsia de piel compatible con depósito cálcico en media de pequeños vasos, se consideró el cuadro sugestivo de calcifilaxia.

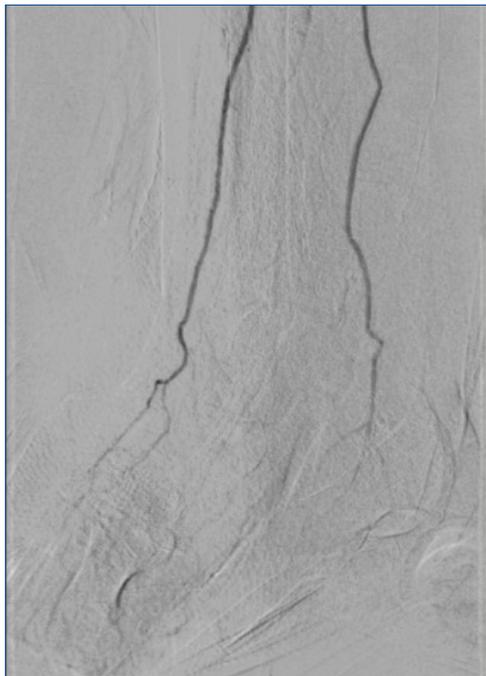


Figura 1. Arteriografía de los miembros inferiores.



Figura 3. Amputación parcial del pene.

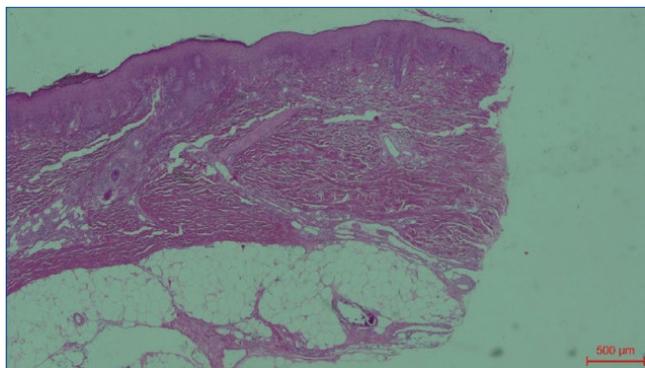


Figura 4. Biopsia de piel de la pantorrilla.

Antes de su fallecimiento, el paciente había sido valorado por los especialistas de nefrología, cirugía vascular, medicina interna, dermatología, endocrinología y urología.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La necrosis de pene asociada a insuficiencia renal en estadio terminal es una entidad poco frecuente, pero mortal hasta en el 64% de los casos⁷. En estos pacientes, la calcificación medial y la fibrosis de la íntima de arterias de mediano y pequeño calibre con gangrena secundaria de los tejidos afectados es conocida como calcifilaxia.

Fue descrita por primera vez por Selye en 1962⁸, al exponer a ratas a una gran variedad de agentes sensibilizantes. Posteriormente, Rose et al. en 1972 describieron este cuadro en seres humanos⁶.

La calcifilaxia sistémica (CS) afecta al 1-4% de los pacientes en etapa terminal de su enfermedad renal⁹, cuando el producto calcio-fósforo excede de 70 mg²/l²⁷. La calcifilaxia no se limita a pacientes tratados con diálisis, sino que también puede ocurrir en pacientes con función renal normal y en aquellos en etapas más tempranas de la ERC¹⁰.

La «calcifilaxia del pene» en estos pacientes, término acuñado por Wood et al.¹¹, afecta al 1% de ellos. Otros términos para describir esta afección son: enfermedad urémica de pequeñas arterias, gangrena urémica, necrosis tisular isquémica, arteriopatía azoémica, calcificación metastásica, gangrena peneana, calcinosis o necrosis⁷.

La calcifilaxia afecta con mayor frecuencia a pacientes en la quinta década de la vida, aunque también se han comunicado casos en niños. Predomina en mujeres (2:1) y es más común en la raza blanca¹⁰.

La alta incidencia de diabetes en pacientes con calcifilaxia de pene sugiere que puede ser un factor predisponente. La diabetes es factor de riesgo conocido de disfunción eréctil y de infecciones necrotizantes del periné. Solo el 39% de pacientes con enfermedad renal terminal tienen diabetes, en comparación con

el 76% con calcifilaxia de pene⁷. Por ello, es importante la educación de estos pacientes para facilitar la prevención, detección temprana y su manejo.

Otras comorbilidades asociadas con la calcifilaxia son la obesidad (como factor de riesgo de calcifilaxia proximal)¹², enfermedades autoinmunes y los tratamientos implicados en el control de esas enfermedades (corticoides, metotrexato)¹³, estados de hipercoagulabilidad (déficit de proteína C y proteína S, déficit de antitrombina III, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos)¹⁴, hepatitis autoinmune, infecciosa o alcohólica¹⁵ o la hipoalbuminemia¹⁰. No existe ninguna correlación entre la gravedad de cualquiera de estos factores y el desarrollo de CS.

La CS afecta principalmente a extremidades inferiores y dedos, muslo, nalga y mamas, y se presentan por lo general lesiones dolorosas y violáceas. Se pueden palpar pápulas duras y elevadas debido al depósito de calcio en el tejido subcutáneo. A diferencia de la enfermedad arterioesclerótica, que tiende a afectar a todas las arterias, la calcifilaxia se limita a las arteriolas y capilares, pero respeta también el sistema vascular visceral⁷. Involucra más frecuentemente a la capa media de estas pequeñas arterias. Sin embargo, se ha notificado la afectación de la capa íntima y el intersticio del tejido adiposo subcutáneo¹⁶. Como consecuencia, se produce mala oxigenación de los tejidos que lleva a la gangrena y conduce inevitablemente a la amputación de zonas afectadas.

El diagnóstico de calcifilaxia sistémica se basa en la presentación clínica, las anomalías del laboratorio (calcio, fósforo y PTH) y la confirmación definitiva histopatológica. Ninguna prueba de imagen está recomendada en la práctica clínica¹⁰. El rango normal para la relación calcio-fósforo varía de 20,6 a 52,5 mg²/l². Se ha sugerido un valor de corte para la CS de 70 mg²/l². En los pacientes con calcifilaxia de pene este valor puede ser mayor⁷.

El hiperparatiroidismo sistémico es otra característica de la CS que puede ser útil en el diagnóstico. La PTH en valores altos actúa como toxina urémica y se ha propuesto como una de las causas principales de morbimortalidad en pacientes con CS⁷. El manejo quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario todavía es un tema de debate. La paratiroidectomía ha mejorado ligeramente la supervivencia en algunos pacientes con CS y calcifilaxia peneana y se puede reservar para aquellos pacientes con

Tabla 1. Cifras de calcio, fosfato, albúmina y hormona paratiroidea (PTH)

	Enero	Febrero	Marzo
Calcio (mmol/l)	1,93 y 1,80	2,00 y 2,12	2,09
Fosfato (mmol/l)	1,56	1,41	–
Albúmina (g/l)	25	–	–
PTH (pg/ml)	608	301	–

niveles gravemente elevados de PTH^{17,18}. La paratiroidectomía profiláctica para pacientes con evidencia radiográfica de CS temprana sin necrosis puede disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas con la forma fulminante de esta enfermedad, especialmente si presentan niveles séricos altos de PTH⁷.

El diagnóstico de calcifilaxia del pene es clínico y requiere la exclusión de otras condiciones, como fascitis necrosante, necrosis cutánea por warfarina, celulitis, dermatopatía fibrosante nefrogénica o émbolos de colesterol¹⁸. La biopsia preoperatoria puede aumentar el riesgo de gangrena.

Otro tema que se debate es el manejo de las lesiones peneanas gangrenosas al asociarse con alto riesgo de infección y sepsis¹⁹. Hay autores que recomiendan la penectomía¹⁰, mientras que otros son partidarios del cuidado local y desbridamiento²⁰. En el estudio de Karpman et al. no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados con penectomía y aquellos a los que se les había practicado desbridamiento y curas locales⁷. Recomiendan, además, que la penectomía en el paciente no infectado solo debería considerarse en presencia de dolor intenso refractario a analgésicos. Medidas más agresivas, como la revascularización endovascular, deberán ser reservadas para infecciones progresivas o dolor intratable²¹. El enfoque multidisciplinario en la toma de decisiones es indispensable en estos pacientes.

La terapia sistémica pretende reducir los niveles de calcio y fosfato mediante la combinación de quelantes del calcio y análogos

de vitamina D²². El tiosulfato de sodio ha demostrado un 70% de eficacia en la CS²³, pudiendo conseguir un 66% de supervivencia en calcifilaxia peneana²⁴.

En general, el pronóstico de estos pacientes es malo. La mortalidad varía entre el 23% en pacientes con lesiones distales y el 63% en pacientes con lesiones en muslo, glúteo o tronco⁸. La mortalidad de aquellos con calcifilaxia de pene está en torno al 69%⁷. La sepsis es la principal causa de muerte en estos pacientes y otras causas son el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia respiratoria o renal y el fallo multiorgánico¹⁸. La proximidad de los vasos del pene con la vasculatura abdominal y pélvica puede ser relevante para la fisiopatología, y clasificar las lesiones del pene como lesiones digitales podría subestimar la verdadera morbimortalidad de la calcifilaxia peneana⁷.

En conclusión, la calcifilaxia de pene es una afección infrecuente que provoca una gangrena de pene secundaria a la calcificación de la media y fibrosis de la íntima de los vasos sanguíneos. Se limita a pacientes en estadio terminal de su enfermedad renal y, en su mayoría, con diabetes. El hiperparatiroidismo secundario puede requerir un tratamiento médico y quirúrgico agresivo. Sin embargo, el manejo quirúrgico de las lesiones de pene son todavía hoy día un tema de debate.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Montoya Martínez G, Otero García JM, López Samano V, González Martínez J, Serrano Brambila E. Necrosis de pene: revisión de 18 casos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Arch Esp Urol*. 2006;59:571-6.
- Budisavljevic MN, Cheek D, Plath DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:978-82.
- Flanigan KM, Bromberg MB, Gregory M, Baringer JR, Jones CR, Nester TA, et al. Calciphylaxis mimicking dermatomyositis: ischemic myopathy complicating renal failure. *Neurology*. 1998;51:1634-40.
- Randall DP, Fisher MA, Thomas C. Rhabdomyolysis as the presenting manifestation of calciphylaxis. *Muscle Nerve*. 2000;23:289-93.
- James LR, Lajoie G, Prajapati D, Gan BS, Bargman JM. Calciphylaxis precipitated by ultraviolet light in a patient with end-stage renal disease secondary to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:932-6.
- Rosen H, Friedman SA, Raizner AE, Gerstmann K. Azotemic arteriopathy. *Am Heart J*. 1972;84:250-5.
- Karpman E, Das S, Kurzrock EA. Penile calciphylaxis: analysis of risk factors and mortality. *J Urol*. 2003;169:2206-9.
- Selye H. The dermatologic implications of stress and calciphylaxis. *J Invest Dermatol*. 1962;39:259-75.
- Hafner J, Keusch G, Wahl C, Burg G. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa*. 1998;27:137-43.
- Nigwekar SU, Krosinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:133-46.
- Wood JC, Monga M, Hellstrom WJ. Penile calciphylaxis. *Urology*. 1997;50:622-4.
- Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control Study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:376-83.
- Lee JL, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Recognizing calcific uremic arteriopathy in autoimmune disease: an emerging mimicker of vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2008;7:638-43.
- Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:405-12.
- Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:569-79.
- Daudén E, Oñate MJ. Calciphylaxis. *Dermatol Clin*. 2008;26:557-68.
- Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, Farley DR, van Heerden JA. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery*. 2000;128:967-71.
- 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:e232138.

19. Shiraki T, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Fujita M, Uematsu M. Usefulness of Endovascular Therapy for Penile Gangrene Secondary to Calciphylaxis: A Case Report. *Ann Vasc Surg.* 2015;29:1451.e11-5.
20. Jhaveri FM, Woosley JT, Fried FA. Penile calciphylaxis: rare necrotic lesions in chronic renal failure patients. *J Urol.* 1998;160:764-7.
21. Sato R, Akimoto T, Imai T, Nakagawa S, Okada M, Miki A, et al. Minimal Change Nephrotic Syndrome Sequentially Complicated by Acute Kidney Injury and Painful Skin Ulcers due to Calciphylaxis. *Intern Med.* 2016;55:3315-20.
22. Zillioux JM, Geisenhoff A, Gray M. Management of Penile Calciphylaxis: A Case Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2018;45:536-9.
23. Peng T, Zhuo L, Wang Y, Jun M, Li G, Wang L, Hong D. Systematic review of sodium thiosulfate in treating calciphylaxis in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton).* 2018;23:669-75.
24. Yang TY, Wang TY, Chen M, Sun FJ, Chiu AW, Chen YH. Penile Calciphylaxis in a Patient with End-stage Renal Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Open Med (Wars).* 2018;13:158-63.