



# Efectos del octreotide sobre los electrolitos en suero y orina de un paciente con carcinoma de paratiroides: caso clínico

J. Ybarra\*, J. Moisés\*, J. V. Torregrosa\*, Z. T. Madhun\*\* y O. P. Schumacher\*\*

\* Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona. Spain.

\*\* Division of Clinical of Molecular Endocrinology. University Hospitals, Cleveland. Ohio. USA.

## RESUMEN

*El carcinoma productor de PTH (PC) es un tumor endocrino infrecuente que interesa las glándulas paratiroides y al que se le atribuyen menos de un 1% de las hipercalcemias producidas por PTH. Dejando al margen las opciones quirúrgicas, el arsenal terapéutico existente es escaso y se acompaña generalmente de efectos tóxicos indeseables. Presentamos aquí el caso clínico de un paciente diagnosticado de PC recurrente tras dos intervenciones quirúrgicas el cual fue tratado con Octreotide (análogo de la somatostatina) en razón de la positividad de la pieza peroperatoria a la tinción con somatostatina. Dicho tratamiento provocó una disminución en la excreción urinaria de calcio (Uca) acompañada de un aumento de la excreción de fósforo (UPO<sub>4</sub>) a las dos semanas (efectos precoces): sin embargo, los niveles de calcio total en suero y PTH no presentaron ninguna modificación. Cinco meses más tarde, la administración continua de Octreotide seguía provocando una persistente baja excreción urinaria de calcio, reversible al interrumpirse el tratamiento y re-inducible al reiniciarse el mismo. Los valores de calcio total y PTH en suero no mostraron alteración alguna. En definitiva, la ausencia de claros efectos terapéuticos hace que estos hallazgos queden, de momento, como una mera observación clínica, no pudiendo recomendarse la utilización de este fármaco en el tratamiento del PC.*

Palabras clave: **Carcinoma PTH. Hipercalcemia. Excreción urinaria de calcio. Octreotide.**

## EFFECTS OF OCTREOTIDE IN A PATIENT WITH PARATHYROID CARCINOMA

### SUMMARY

*Parathyroid carcinoma (PC) is a rare endocrine tumor whose management is difficult whenever surgery does not achieve complete en bloc resection or recurrence is detected. Medical options (mainly bisphosphonates) are scanty and often*

Recibido: 27-IV-2000.

En versión definitiva: 7-XI-2000.

Aceptado: 14-XI-2000.

**Correspondencia:** Dr. J. V. Torregrosa

Unidad de Trasplante Renal

Hospital Clínic

08036 Barcelona

E-mail: vtorre@clinic.ub.es

*associated with toxic side-effects. We present a case report of a patient with recurrent PC after two surgical interventions who was treated with octreotide (SMS-201) taken into account the positive somatostatin staining of the specimen obtained during the last surgery. Short term effects (—2 weeks—) included a decrease in urinary calcium excretion paired with a simultaneous increase in urinary phosphorus excretion. Later on, continuous subcutaneous octreotide administration kept urinary calcium excretion at low levels and this effect was completely reversible/reinducible upon discontinuation/reintroduction of the drug. Neither iPTH nor total serum calcium were modified at short or long term basis. The lack of clear-cut therapeutic effects make this findings a pure clinical observation. Thus, octreotide cannot be recommended for the treatment of parathyroid carcinoma*

**Key words:** *PTH carcinoma. Hypercalcemia. Urinary calcium excretion. Octreotide.*

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma productor de PTH (CP) es un tumor endocrino infrecuente que interesa las glándulas paratiroides y al que se le atribuyen menos de un 1% de las hipercalcemias producidas por PTH<sup>1-3</sup>. Dejando al margen las opciones quirúrgicas, el arsenal terapéutico existente es escaso y se acompaña generalmente de efectos tóxicos indeseables.

El análogo de la somatostatina octreotide (SMS-201) es un octapéptido con una acción farmacodinámica de 8-12 horas y una utilidad clínica demostrada en el tratamiento de tumores neuroendocrinos productores de PTHrP<sup>4-8</sup>. Asimismo se ha demostrado inmunoreactividad para la somatostatina en adenomas paratiroides humanos<sup>9</sup>.

La mayoría de autores<sup>10-14</sup> confirman la ineficacia del octreotide a la hora de modificar los parámetros bioquímicos del hiperparatiroidismo primario. Tan sólo a nivel experimental se ha descrito la inhibición de la secreción de PTH por parte del octreotide<sup>15</sup>.

La utilización de octreotide disminuye, por un mecanismo no del todo elucidado, la excreción urinaria del calcio tanto en modelos experimentales<sup>16</sup> como en humanos<sup>17,18</sup> sin alteración de los valores séricos de PTHi, calcio o fósforo.

La utilización de octreotide en pacientes acromegálicos ha permitido la reducción de la calcemia a corto (3 semanas) y a largo (32 semanas) plazo independientemente de las concentraciones de PTH, las cuales aumentaron significativamente<sup>19,20</sup>.

Describimos a continuación un caso clínico de CP en el que pudo reducirse de forma efectiva y reversible la excreción urinaria de calcio con inyecciones subcutáneas de octreotide en paralelo a un aumento progresivo de la calcemia y los niveles de PTH en suero.

## CASO CLÍNICO

Varón de 70 años de edad y origen caucásico que presenta clínica de hiperparatiroidismo (calcio total en suero = 13,0 mg/dl; fósforo = 3,0 mg/dl; creatinina = 1,0 mg/dl; fosfatasas alcalinas = 250 UI/L; PTHi = 450 pg/ml) causado por un carcinoma paratiroideo recidivante. El diagnóstico inicial se realizó en 1994 al presentar una hipercalcemia sintomática. Posteriormente se efectuaron 2 exploraciones quirúrgicas del área cervical (1994 y 1997) la última de las cuales se complicó con una parálisis de la cuerda vocal izquierda. Tras ambas intervenciones se observó una franca mejoría en todos los parámetros del hiperparatiroidismo primario. Ambas piezas peroperatorias fueron diagnósticas para carcinoma de paratiroides. De entre sus otros antecedentes médicos destacaremos una diabetes mellitus tipo 2 bien controlada (HbA1c = 6%; VN 4-6%) y sin complicaciones micro/macrovaskulares clínicamente evidentes, una hipertensión arterial moderada y una ligera insuficiencia renal (clearance de creatinina = 40 ml/min). Sus medicaciones incluían metformina 500 mg 2 cp/día y glipizida 5 mg/ 2 cp día.

### Examen físico

Constantes vitales (tensión arterial = 110/72 mmHg; FC = 80 X', regular, FR = 14X', eupneico). Índice de masa corporal = 21 kg/m<sup>2</sup>. Palidez mucocutánea, cicatriz de tiroidectomía sin signos inflamatorios. A la palpación destacan la ausencia de lóbulo tiroideo izquierdo y la presencia de dos masas latero-cervicales derecha e izquierdas de 1 y 1,5 cm de diámetro respectivamente. Ambas son de consistencia blanda e indoloras al tacto. No se aprecia

adenopatías latero-cervicales. La semiología cardiopulmonar y digestiva fueron no contributivas. Neurológicamente destacamos una hipoacusia bilateral con parálisis de la cuerda vocal izquierda. Adelgazamiento de la musculatura temporal e interdigital de ambas manos. El paciente se mueve lentamente sin focalidades ni síndrome parkinsoniano.

Tras la introducción del octreotido (800 mcg/día en inyecciones subcutáneas) definimos los efectos observados durante los primeros 8 días como efectos agudos mientras que aquellos observados durante los 4 meses siguientes se definen como efectos crónicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las determinaciones de los electrolitos en suero y orina así como los parámetros de función renal y hepática se efectuaron por autoanalizador. La PTH intacta se determinó utilizando un kit inmunoradiométrico (IRMA) de PTH humana intacta (VN: 10-65 pg/ml; Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA, USA) con unos coeficientes de variación intra e inter-ensayo de 4,3 y 4,7%, respectivamente.

El clearance de calcio (ml/min) y el de creatinina (ml/min) se calcularon según las fórmulas:

$$\text{Clearance calcio} = (\text{Uca}/\text{Sca} \times \text{Clearance creat});$$

$$\text{Clearance Creat} = (\text{Ucreat}/\text{Screat}) \times (\text{volumen urinario}/1.440).$$

Las determinaciones de PTHrP se efectuaron utilizando un kit inmunoradiométrico (IRMA) (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA, USA) con unos coeficientes de variación intra e inter-ensayo de < 6% y 9%, respectivamente.

Las determinaciones de 25-OH Vit D y 1,25 (OH)<sup>2</sup> Vit D se efectuaron en los laboratorios de la Clínica Mayo (Rochester/Minnesota/USA) utilizando una HPLC cuya variabilidad intra-ensayo no se especifica para la 25-OH Vit D y es de 8,1% para la 1,25 (OH)<sup>2</sup> Vit D. Las variabilidades inter-ensayo son de 15% para ambas moléculas.

## RESULTADOS

### Efectos agudos

Tras la introducción del octreotido no observamos ningún cambio en los niveles de electrolitos en suero, función renal (clearance a la creatinina idéntico), función hepática y parámetros de hiperparatiroidismo primario. Creemos importante destacar el hecho de que a lo largo del estudio el paciente no recibió ninguna infusión de sueros y no se emplea-

ron diuréticos. Al octavo día de tratamiento con octreotide se objetivó una reducción del clearance de calcio en un 95% con una función renal intacta e independientemente de los valores de PTHi y calcio total en suero. Asimismo, observamos un aumento de la excreción urinaria diaria de fósforo (57%) simultáneamente a una reducción en la excreción urinaria diaria de sodio (54%), calcio (50%) y magnesio (26%). Por último el volumen de la orina de 24 horas se redujo en un 40%.

### Efectos crónicos

En la figura 1 se ilustran los efectos de la administración subcutánea intermitente de octreotide durante 4 meses sobre los niveles de calcio total en suero y la excreción urinaria de calcio (Uca). A lo largo del estudio (—visitas ambulatorias semanales—) se insistió en la importancia de la hidratación y la dieta. Así pues, el paciente no presentó ningún episodio de deshidratación aguda y siguió una dieta pobre en calcio (600 mg de calcio elemental/día) y que contenía 8 g de NaCl/día.

Tal como refleja la figura 1, al cabo de 10 días de introducir el octreotide, se obtiene un estado de hipocalciuria estable (70-90 g Ca/g creat/día). La interrupción del tratamiento permite que la excreción urinaria de Ca se triplique en 2 semanas. Dicho efecto es reversible dado que la reintroducción del tratamiento permite la restauración de un nivel de hipocalciuria a niveles similares. La excreción urinaria de sodio y fósforo ni el volumen de las orinas de 24 horas recogidas semanalmente no siguieron un patrón específico ni se observó una tendencia característica (datos no expuestos).

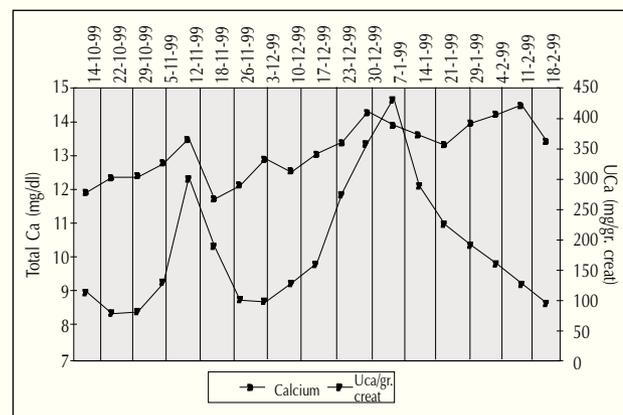


Fig. 1.—Efectos crónicos del octreotide sobre la excreción urinaria de calcio (Uca).

## DISCUSIÓN

Creemos que este caso clínico constituye una descripción detallada de los efectos del octreotide sobre los niveles de electrolitos tanto en suero como en orina en un paciente con un carcinoma de paratiroides recurrente y con una hipercalcemia progresivamente severa.

De acuerdo con la literatura, los efectos agudos del octreotide incluyen reducciones marcadas en las concentraciones urinarias de sodio (54%), calcio (50%) y magnesio (25,5%) así como un claro efecto anti-diurético (reducción de un 40% en el volumen de la orina diaria)<sup>21</sup>.

Es interesante señalar que reducciones similares en la calciuria han sido descritas en pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario a las 2 semanas de tratamiento con octreotide. Dicho efecto fue totalmente independiente de los valores de calcio total en suero y de PTH intacta<sup>17</sup>. Dichos efectos se han reproducido de modo comparable en modelos de hiperparatiroidismo primario experimental<sup>16</sup>.

La mayoría de autores<sup>10-14</sup> no han encontrado ningún tipo de efecto del octreotide sobre la secreción de PTHi ni las concentraciones de calcio total; sin embargo, la utilización de octreotide en pacientes acromegálicos permite la reducción de la calcemia tanto a corto como a largo plazo y esto último independientemente de las concentraciones de PTHi<sup>19,20</sup>. Tan sólo a nivel experimental existe un estudio documentado el bloqueo en la secreción de PTH por octreotide<sup>15</sup>.

La disminución de la fosfatúria tras la introducción de octreotide (57%) —efecto agudo— es otro de los efectos que merecen comentario. Se trata de un efecto ya descrito en voluntario sano y que viene a corresponder a una actividad «PTH-like» del octreotide. La PTH actúa a nivel renal vía AMPc para aumentar la reabsorción tubular de calcio e inhibir la reabsorción de fósforo<sup>22,23</sup>. En nuestro caso y en las 2 primeras semanas del octreotide no disminuyó la calcemia (la cual constituye el principal estímulo para la secreción de PTH en circunstancias normales) ni incremento los niveles de PTHi. Por todo ello, los efectos precoces del octreotide sobre calciuria y fosfatúria parecen ser independientes de la secreción de PTH.

Desde un punto de vista mecanístico resulta difícil determinar si los efectos anticalciúricos y antinatriuréticos del octreotide son interdependientes. Teóricamente el 60% del sodio y el calcio se reabsorben a nivel de túbulo contorneado proximal mientras que el 10-15% del calcio se reabsorbe a nivel del túbulo distal e independientemente de la reabsorción de sodio. Sería necesario realizar estudios de micropunción para determinar con exacti-

tud si el octreotide estimula el transporte de calcio a nivel de túbulo distal ya sea independientemente o vía interacción con los receptores de PTH locales.

Los efectos iniciales del octreotide sobre la calciuria persistieron a lo largo de 4 meses y los 2 períodos de «wash-out» permitieron verificar la reversibilidad del fenómeno (fig. 1). Este último efecto fue también independiente de la secreción de PTH, la cual siguió aumentando de forma progresiva a lo largo de dichos 4 meses.

Al contrario que con el calcio, los efectos iniciales del octreotide sobre la fosfatúria se perdieron *a posteriori* y los 2 períodos de «wash-out» no permitieron detectar ninguna recurrencia del fenómeno.

Por último mencionar el hecho de que a pesar del continuo aumento en las concentraciones de PTH la calcemia permaneció prácticamente sin cambios y la calciuria disminuyó significativamente. Este fenómeno puede ser el resultado de una dieta baja en fósforo y la ausencia de efectos de la PTH a nivel intestinal.

## CONCLUSIONES

Pese a tratarse de un fracaso terapéutico que impide recomendar la utilización del octreotide en pacientes afectados de carcinoma de paratiroides, dicho caso nos ilustra sobre los efectos antidiurético y «PTH-like» del octreotide sobre los electrolitos en orina inicialmente. *A posteriori*, tan sólo pudimos observar la persistencia de la hipocalciuria. Todos estos efectos fueron independientes de la secreción de PTH.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schantz A, Castleman B: Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 31: 600-605, 1973.
- Shane E, Bilezikian JP: Parathyroid carcinoma a review of 62 patients. *Endocr Rev* 3: 218-226, 1982.
- Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO: Clinical course of metastatic parathyroid. *Cancer World J Surg* 18: 594-599, 1994.
- Mantzoros CS, Suva LJ, Moses AC, Spark R: Intractable hypercalcemia due to parathyroid hormone-related peptide secretion by a carcinoid tumour. Case report. *Clinical Endocrinology* 46: 373-375, 1997.
- Barhoum M, Hutchins L, Fonseca VA: Intractable hypercalcemia due to a metastatic carcinoid secreting parathyroid hormone-related peptide and interleukin-6: response to octreotide. *Am J Med Sci* 318 (3): 203-5, 1999.
- Venkatesh S, Vassilooulou-Sellin R, Samann NA: Somatostatin analogue: use in the treatment of vipoma with hypercalcemia. *Am J Med* 87: 356-357, 1989.
- Wynick D, Ratcliffe WA, Heath DA, Ball S, Barnard M, Bloom SR: Treatment of a malignant pancreatic endocrine tumor secreting parathyroid hormone related protein. *Br Med J* 300: 1314-1315, 1990.

8. Van de Loosdrecht AA, Van Bodegraven AA, Sepers JM, Sindram JW: Long-term follow-up of two patients with metastatic neuroendocrine tumours treated with octreotide. *Neth J Med* 53 (3): 118-23, 1998.
9. Hargis GK, Williams GA, Reynolds A, Chertow BS, Kukreja SC, Bowser EN, Henderson WJ: Effect of somatostatin on parathyroid hormone and calcitonin secretion. *Endocrinology* 102 (3): 745-750, 1978.
10. Deftos LJ, Lorenzi M, Bohanon N, Tsalakian E, Schneider V, Gerich JE: Somatostatin does not suppress plasma parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 205-207, 1976.
11. Zielke A, Hasse C, Bruns C, Sitter H, Rothmund M: Octreotide: effective treatment for hyperparathyroidism? Prospective, randomized, controlled clinical trial. *Surgery* 121 (6): 606-10, 1997.
12. Sadler GP, Jones DL, Morgan JM, Neonakis E, Woodhead JS, Wheeler MH. Role of octreotide on release of intact 1-84 parathyroid hormone release from human parathyroid cells. *Br J Surg* 85 (8): 1133-7, 1998.
13. Botana MA, Castillo L, Pesquera C, Freijanes J, Amado JA, González-Macías J: Lack of effect of octreotide on parathyroid hormone levels and urinary excretion of epidermal growth factor. *Horm Metab Res* 25 (1): 37-9, 1993.
14. Hasse C, Zielke A, Bruns C, Kunneke M, Ehlenz K, Bachem MG, Hey A, Kaffarik H, Gressner A, Rothmund M: Influence of somatostatin to biochemical parameters in patients with primary hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol* 103: 391-97, 1995.
15. Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Williams GA: Mode of action of somatostatin in inhibiting parathyroid hormone secretion. *Horm Metab Res* 12: 621-624, 1980.
16. Hanisch E, Wenisch HJC, Schumm-Draeger P, Hottenrot C, Encke A: Reduction of urinary calcium excretion by a long-acting somatostatin analogue-results of a study using human parathyroid tissue transplanted to athymic nude mice. *Acta Endocr (Copenh.)* 114 (Supl. 284) (Abstr. No. 58): 50, 1987.
17. Lucarotti ME, Hamilton JA, Farndon JR: Somatostatin and primary hyperparathyroidism. *British Journal of Surgery* 81: 1141-1143, 1994.
18. Nutting DF, Schriock EA, Palmieri GM y cols.: Octreotide enhances positive calcium balance in duchenne muscular dystrophy. *The American Journal of Medical Sciences* 310 (5): 91-98, 1995.
19. Fredstorp L, Pernow Y, Werner S: The short and long-term effects of octreotide on calcium homeostasis in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39 (3): 331-6, 1993.
20. Legovini P, De Menis E, Breda F, Billeci D, Carteri A, Pavan P, Conte N: Long-term effects of octreotide on markers of bone metabolism in acromegaly: evidence of increased serum parathormone concentrations. *J Endocrinol Invest* 20 (8): 434-8, 1997.
21. Berthold H, del Pozo E: Antidiuretic effect of sandostatin (SMS 201-995) in healthy volunteers. *Acta Endocrinológica (Copenh.)* 120: 708-714, 1989.
22. Holick MF, Krane S, Potts JR Jr: Calcium, phosphorus and bone metabolism: calcium-regulating hormones. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD y cols (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13<sup>th</sup> ed. Nueva York: McGraw-Hill, pp. 2137-2151, 1994.
23. Cheng L, Sacktor B: Sodium gradient-dependent phosphate transport in renal brush border vesicles. *J Biol Chem* 256: 1556-1564, 1981.