

EL SINDROME MENOR DE HIPERSECRECIÓN DE SEROTONINA

por los Dres.

Tiburcio Padilla (h), Manuel A. T. Padilla y Tiburcio Padilla.

El síndrome carcinoideo maligno está constituido por episodios vasomotores con rubicundez, palidez y cianosis de cara, tronco y brazos, espasmos bronquiales, hipermotilidad intestinal con diarrea, trastornos emotivos y más tardíamente valvulitis tricuspídea y pulmonar, procesos telangiectásicos y angiomatosos cutáneos¹. Es producido por la hipersecreción de serotonina (5 hidroxitriptamina 5HT) por tumores carcinoideos del intestino delgado con metástasis en el hígado. La hipersecreción de serotonina puede ser fácil y rápidamente comprobada en la eliminación aumentada por la orina, del ácido 5hidro-

xindolacético (5HIAA), su metabolito de excreción². Su eliminación en las personas normales es entre 2 y 10 mg., mientras que en los pacientes con carcinoide maligno es entre 50 y 600 mg. en 24 horas³.

Lamentablemente todavía no se conoce bien la fisiología de la serotonina (5HT). Como las otras aminas biológicas (tiramina, dopamina, noradrenalina, histamina) está profusamente distribuída en el organismo, pero parece no desempeñar en todas las regiones una misma función. Se cree que controla el tono de los pequeños vasos a través de una interacción negativa con las adrenalinas⁴⁻⁵.

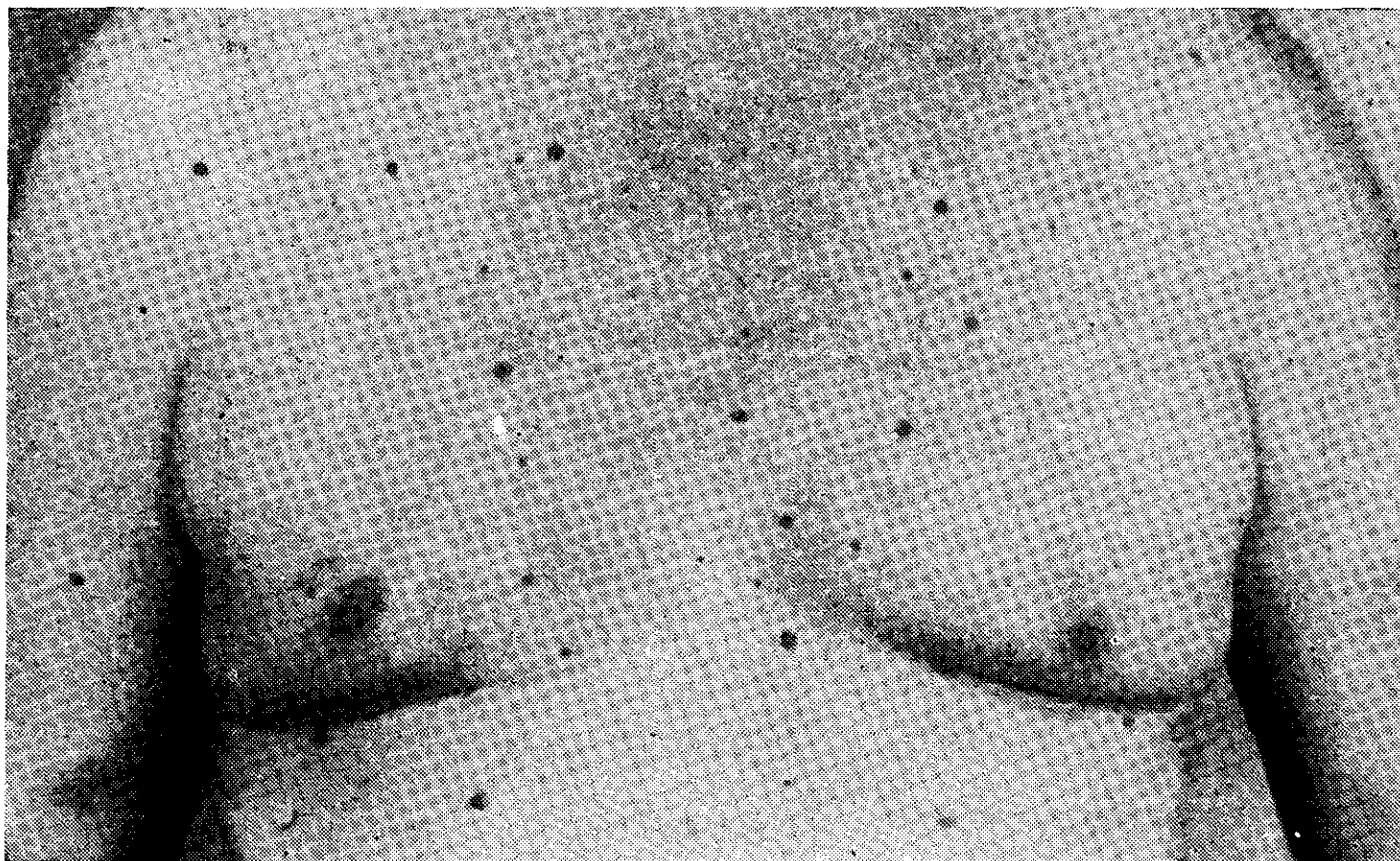


Fig. 1. — “Puntos rubí” y “angiomas cereza” en un paciente con “síndrome menor” de hipersecreción de serotonina. El angioma cereza es un punto rubí con años de desarrollo. El punto rubí recién nacido es del tamaño de un pinchazo de aguja.

Nosotros, en los últimos años hemos sido impresionados por la frecuencia con que muestran puntos rubí y angiomas de los denominados seniles los pacientes con aterosclerosis coronaria evidenciada por angina de pecho e infarto de miocardio. Naturalmente, dada la edad de los enfermos podría tratarse de una simple coincidencia. Estamos estudiando en cientos de pacientes coronarios si efectivamente son más marcados y frecuentes esos tras-

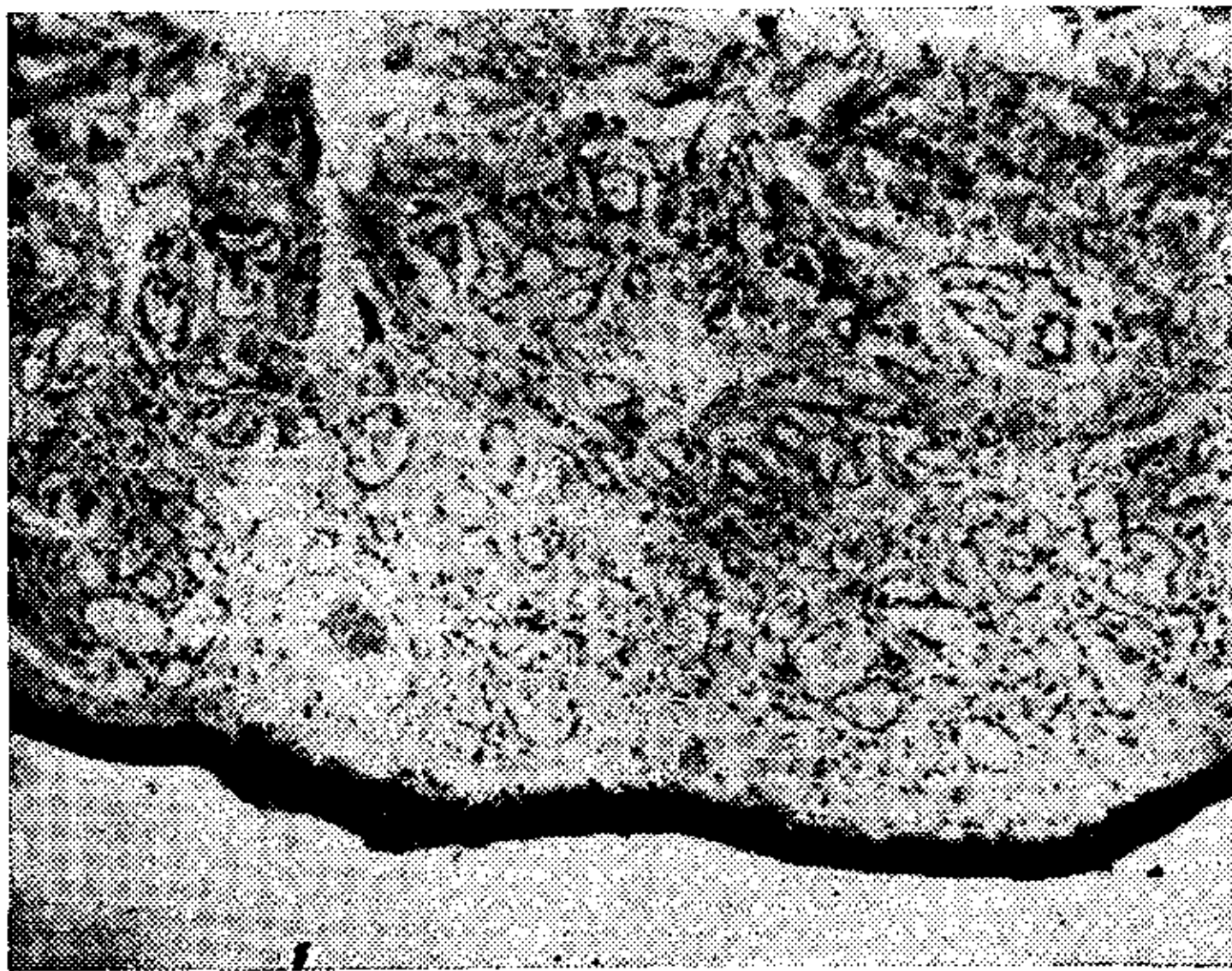


Fig. 2. — Corte histológico de un angioma cereza, mostrando dilatación y neoformación vascular.

tornos vasculares y el resultado de esas investigaciones será motivo de otra comunicación. Aquí sólo queremos referirnos a pacientes con manifestaciones coronarias clínicas y una profusión llamativa de puntos rubí y angiomas cerezas, algunos mostrando también telangiectasias lineares en la zona rosada de la cara y en la nariz. Otros, en menor número, presentan en forma notable, el eritema palmar de los hepáticos. Algunos de ellos manifiestan espontáneamente una emotividad exagerada (por ej. llorar en el cine sin mayor motivo). Otros se quejan de que las emociones suelen provocarles molestias y borborigmos intestinales que terminan en urgente movimiento diarreico. Sólo dos de estos pacientes acusaron trastornos respiratorios disneicos que con buena voluntad podrían interpretarse como ligeros espasmos laringobranquiales. Otros dos de estos pacientes presentaron hematemesis y melena; uno fue operado y sólo se en-

contró una mucosa sangrante. En veinte de estos enfermos el hepatograma convencional mostró buen funcionamiento hepático.

Los puntos rubí aparecen especialmente en el tórax, pared anterior y espalda y en la cara interna de los brazos. Cuando recién nacen son minúsculos, necesiándose para reconocerlos la ayuda de una lupa y una piel blanca. A veces desaparecen en horas. Así los hemos envuelto con un anillo de tinta, por la mañana y ya por la tarde no se los pudo encontrar. Esto permite suponer que también su instalación puede ser muy rápida. En la cara aparecen como excepción y fuera de la zona rosada. Cuando se los observa por debajo de la cintura siempre existen en mayor número en el tronco y los brazos. Es interesante señalar que las zona de la piel donde aparecen los puntos rubí son las más propicias para la ocurrencia de dermatografismo y que muchos de estos pacientes presentan ese fenómeno vascular en forma intensa. Los puntos rubí crecen lentamente y con el correr de meses y años se convierten en manchas de milímetros y a veces constituyen angiomas de centímetros de volumen. Los puntos rubí son de una coloración más viva que el angioma cereza. En algunos de estos pacientes su número llega a varias centenas. No pueden confundirse con los "nevus aracnoideos" de la insuficiencia hepática y del embarazo porque nunca adquieren ese aspecto característico de un cuerpo

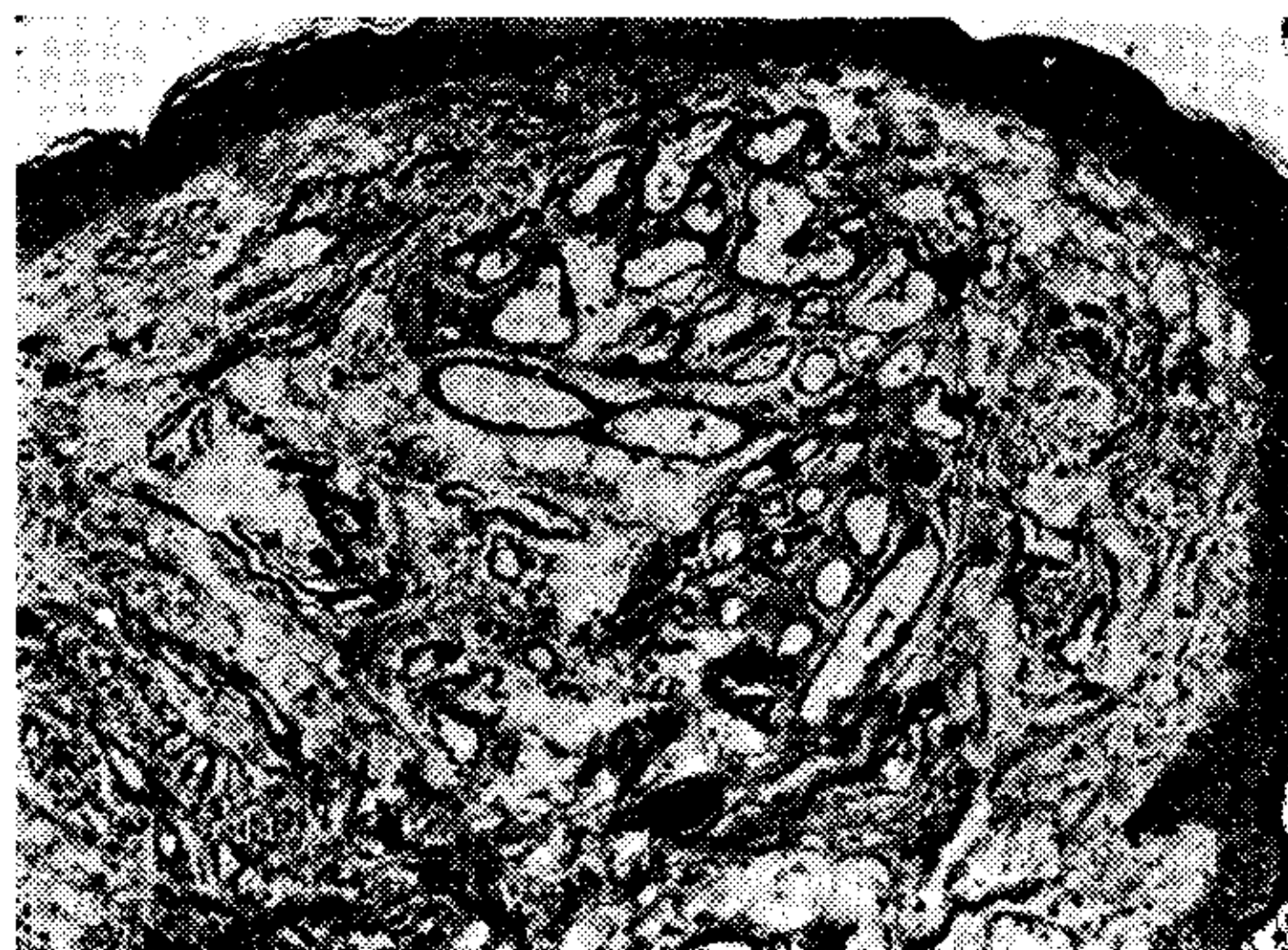


Fig. 3. — Corte histológico de una telangiectasia en una enfermedad de Rendu-Osler, mostrando las mismas características del angioma cereza.

central y sus extremidades lineares. Bean es el autor que más años y entusiasmo ha dedicado al estudio de los procesos vasculares de la piel⁶. Ha confeccionado unos esquemas con la distribución habitual de "puntos rubí" y "nevus aracnoideos", donde puede observarse que son casi superponibles, excepto en la cara. Sin duda, la explicación debe encontrarse en una disposición anatómica diferente en las arteriolas de la piel del tronco, verticales a la superficie y en la cara, paralelas a la misma. (Telangiectasias lineares).

Bean ha estudiado minuciosamente la cronología de aparición de los puntos rubí y ha encontrado que pueden aparecer en pequeño número desde la segunda década de la vida. Pero lo sugestivo es que los 50 años son más frecuentes en los hombres, mientras que en las décadas 50-60 y 60-70 son más frecuentes en las mujeres, para igualarse en la 70-80 donde ambos sexos las presentan en el 100%. Este comportamiento de los puntos rubí con los sexos y las edades recuerda, sin duda, el de la aterosclerosis. Bean confiesa que en más o menos 1.000 casos de puntos rubí no ha encontrado relación causal con una enfermedad manifiesta u oculta y que dada la gran frecuencia no puede hablarse de una tendencia heredi-



Fig. 4. — Corte histológico de un nevo aracnoideo en la piel de un cirrótico hepático.

taria. En cambio, nosotros hemos comprobado esa tendencia cuando las personas los presentaban en gran número y volumen. Así hemos visto un paciente de 58 años con profusión de puntos rubí y an-

giomas, cuya hija y la nieta también los presentaban en forma llamativa. Esto puede dar base a una especulación, ¿no serán estos casos de profusos puntos rubí, telangiectasias y angiomas, casos menores o frustrados de la telangiectasia hemorrágica hereditaria de Rendu-Osler?

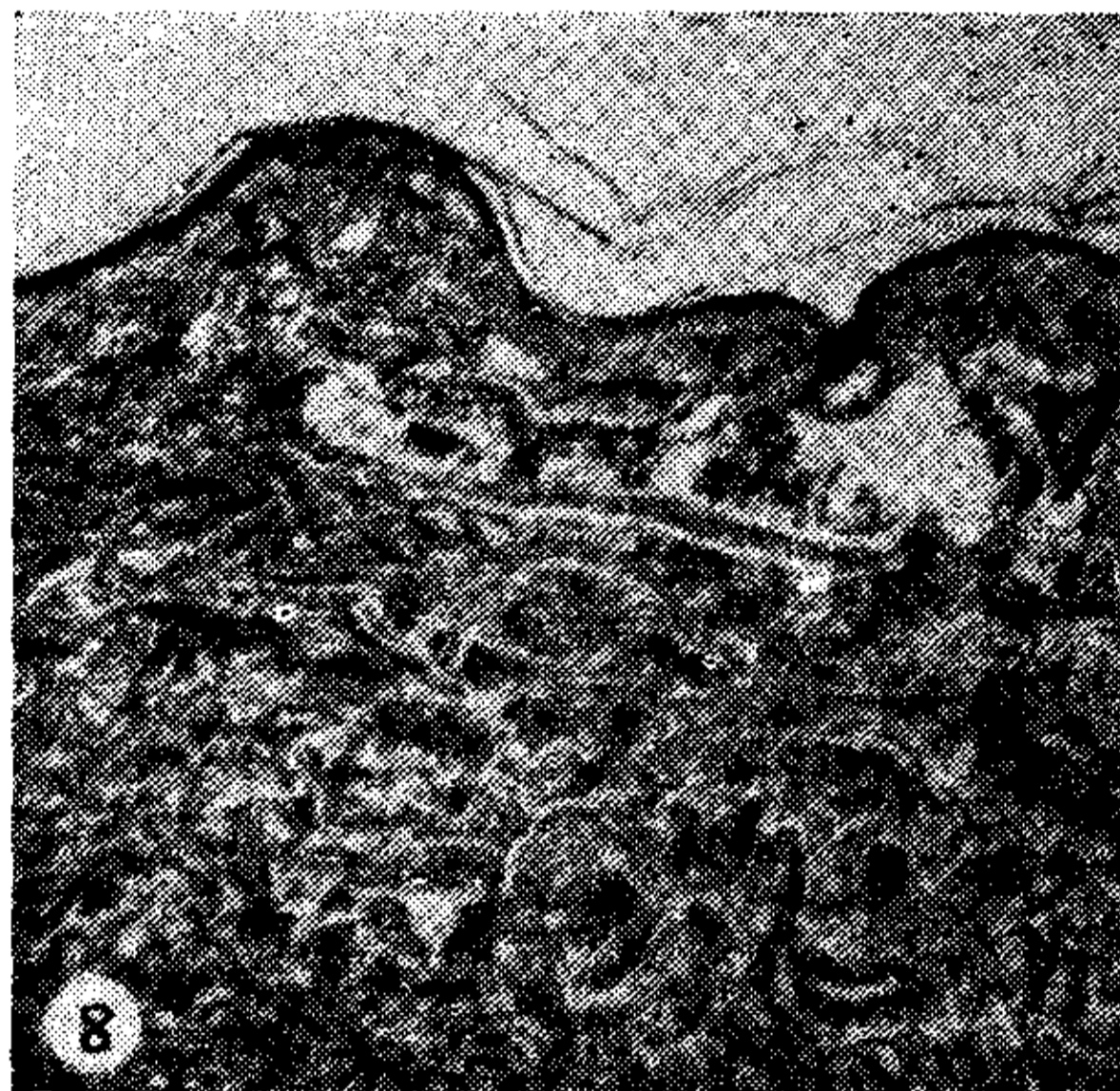


Fig. 5. — Corte histológico de un angioma de piel en un síndrome carcinoideo (Bean y Funk: Arch. Int. Med., 1959, 103, 189). Prácticamente las mismas lesiones del angioma cereza.

Hemos estudiado, con la ayuda que mucho agradecemos del Prof. E. Follmann, anatómopatólogo de la Cátedra de Dermatología del Profesor Marcial Quiroga y del Dr. E. Machado, del Instituto de Semiología, los aspectos histológicos de los puntos rubí y angiomas cerezas. En unos y otros las lesiones consisten en vasodilatación y neoformación de arteriolas. Lesiones semejantes indistinguibles se encontraron en las telangiectasias de un enfermo típico de Rendu-Osler, en los nevus aracnoideos de un cirrótico hepático y en las telangiectasias del síndrome carcinoideo según aparecen en los dos preparados histológicos publicados en la bibliografía a nuestro alcance¹⁻⁷. Con esta similitud en la histopatología de los procesos vasculares del síndrome carcinoide y de los puntos rubí y, considerando que los síntomas clínicos de estos últimos reproducen en menor escala la sintomatología del síndrome carcinoide, emotividad, borborigmos intestinales y episodios diarreicos, era lógico suponer que ambos síndromes fueran debido a una misma causa. Era necesario comprobar que en los afectos con profu-

si3n de puntos rub3 y angiomas existe un aumento de secreci3n de la serotonina. Gracias a la inteligente y decidida colaboraci3n del Dr. Samuel Kaplan, en 12 de estos pacientes se pudo investigar la eliminaci3n del 5HIAA con la t3cnica de Sjoerdsma, Weissach y Udenfriend². Se acepta que la eliminaci3n de este metabolito de excreci3n de la serotonina es entre 2 y 10 mg en 24 horas en los normales y en pacientes con muchas otras enfermedades⁸ mientras que en el s3ndrome carcinoideo alcanza a cifras entre 50 y 60 mg. Como no se dispon3a de los elementos para una determinaci3n cuantitativa, se procedi3 a realizar la investigaci3n cualitativa comparando la eliminaci3n del 5HIAA en normales y en afectados con el s3ndrome rub3, antes y despu3s de una buena dosis de bananas. En los seis controles la prueba fue d3bilmente positiva despu3s de la ingesti3n de bananas, mientras que en los 12 pacientes con puntos rub3 la prueba fue francamente positiva. Con ayuda del fotocolor3metro, el Dr. Kaplan pudo hacer una apreciaci3n cuantitativa aproximada. Resulta evidente, como puede observarse en las fotograf3as de los tubos de ensayo donde se realizaron las pruebas, como la concentraci3n del 5HIAA aumenta mucho en los pacientes con puntos rub3. Es de se3alar que en uno de los pacientes dio un resultado paradójal, apareciendo una reacci3n m3s intensa en la orina anterior a la ingesti3n de bananas que en la orina despu3s de ingesti3n de esta fuente de triptofan, el antecesor de la serotonina. De acuerdo a lo aconsejado por Sjoerdsma, cuando se trata de investigar el s3ndrome carcinoideo maligno, no conviene hacer ingerir bananas, porque la eliminaci3n del 5HIAA est3 en esos casos muy aumentada y la reacci3n da una coloraci3n p3rpura muy intensa, inconfundible. En cambio, en los casos donde se busca comprobar una eliminaci3n s3lo relativamente aumentada resulta 3til.

Se sabe³ que cuando existe una gran actividad de las c3lulas argent3filas de Kultschitzky como en el s3ndrome carci-

noideo maligno, el aprovechamiento del triptofan es hasta del 60 % mientras que en las personas normales s3lo es del 1 %, de donde la diferente producci3n de 5hidroxytriptamina (serotonina). Es l3gico aceptar que entre uno y otro extremo deben existir condiciones intermedias.

Como el n3mero de enfermos con puntos rub3 en que se ha investigado la eliminaci3n del 5HIAA es reducido, este informe tiene el car3cter de una comunicaci3n previa. No obstante, consideramos que existen hechos cl3nicos, bioqu3micos y anatómicos como para atribuir la formaci3n de puntos rub3 a una hipersecreci3n cr3nica o intermitente de serotonina y que puede existir un s3ndrome menor de hipersecreci3n de esta amina. Parece, pero no se puede afirmar, que la hipersecreci3n de serotonina cr3nica o intermitente juega un papel en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria. Esta impresi3n se robustece cuando se encuentran pacientes j3venes llenos de puntos rub3 y con manifestaciones avanzadas de aterosclerosis coronaria. En cambio, esa impresi3n se debilita cuando se observa que en s3ndrome carcinoideo maligno de larga duraci3n con lesiones endoc3rdicas manifiestas no se hayan encontrado o no se hayan descrito lesiones aterosclerosas coronarias. Pero tambi3n es cierto que los conocimientos de la fisiolog3a y fisiopatolog3a de esta amina org3nica se encuentra en sus principios, habi3ndose comunicado por investigadores autorizados en la materia, resultados aparentemente contradictorios.

SUMARIO

En pacientes con aterosclerosis coronaria, algunos bien j3venes, se ha encontrado una profusi3n de puntos rub3 y angiomas cerezas como para suponer una relaci3n entre ambos procesos. Algunos de esos pacientes presentan, tambi3n, una emotividad exagerada, dermatografismo intenso, c3licos intestinales y diarrea por la emoci3n. La comprobaci3n en 12 pacientes con puntos rub3 en profusi3n, de una eliminaci3n aumentada del 5HIAA por la

orina, permite pensar en la existencia de un síndrome menor de hipersecreción crónica o intermitente de la serotonina.

BIBLIOGRAFIA

1. — Thorson A., Biorck G., Björkman G. and Waldenström J. — Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects). Peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and a unusual type of cyanoses. Amer Heart J. 1954, 47, 795.
2. — Sjoerdsma A., Weissbach H. and Udenfriend. — Simple test for diagnosis of metastatic carcinoid (argentoffinoma). J. A. M.A. 1955, 159, 257.
3. — Sjoerdsma A. — Clinical and laboratory features of malignant carciñoide. Arch. Int. Méd. 1958, 102, 936.
4. — Erspamer V. — El significado biológico de la 5Hidroxitriptomina. Estado actual del problema. 21 Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas. Buenos Aires, 1959. Simposis y conferencias, pág. 216.
5. — Holtz P. — Estado actual de nuestros conocimientos sobre la serotonina. Progresos de Patología y Clínica. Madrid. 1959, VI, 51.
6. — Bean W. B. — The arterial spider and similar lesions of the skin and mucous membrane. Circulation, 1953, VII, 117.
7. — Bean W. B. and Funk D. — The vasculo cardiac syndrome of metastatic carcinoid. Arch. Int. Méd. 1959, 103, 189.
8. — Haverback B. J., Sjoerdsma A. and Terry L. L. — Urinary excretion of the serotonin metabolites, 5HIAA in various clinical conditions. New Eng. Jour. Méd. 1956, 255, 270.

Instituto de Cardiología — Fundación H. Pombo de Rodríguez — Coronel Díaz 2423 — Buenos Aires — Director Dr. Tiburcio Padilla.
Comunicación al 3er. Congreso Nacional de Cardiología — Tucumán — Septiembre 1959.