

SEROTONINA Y SÍNDROME DEL CARCINOIDEH

*Doctores Jesús Rivera h. (**) y Jorge Haddad Q. (****.)*

Historia: La presencia de una sustancia vasoconstrictora en la sangre coagulada: se señaló desde 1868; sin embargo, no fue sino hasta recientemente que tal sustancia fue aislada e identificada como la 5-hidroxitriptamina. Erspamer (1) en 1937 -aisló de la mucosa intestinal una sustancia constrictora de la musculatura lisa que llamó "enteramina" y supuso que era una hormona del sistema cromafín. Rap-paport (2) en 1948, aisló una sustancia vasoconstrictora del suero, la 5-hidroxitriptamina, y le llamó "serotonina", por su acción v asopresora.

Luego se comprobó que enteramina y serotonina eran la misma sustancia, En 1950, Rand y Reid (3) encontraron que la serotonina sanguínea se concentra en las plaquetas. Ese mismo año, Hamlin y Fischer (4) lograron sintetizarla. A pesar de que la participación de la serotonina y de otros hidroxindoles en la fisiología humana no ha sido perfectamente definida, todas las investigaciones indican que juega un papel fundamental en el funcionamiento de muchos diferentes órganos del cuerpo.

Histoquímica: Los lugares en que con más intensidad sé sintetiza la serotonina son la mucosa intestinal y el encéfalo, principalmente en el hipotálamo y otros nú cleos primitivos, donde existen concentraciones detectables de enzimas indispensables para su producción. La mayor parte, de la serotonina, probablemente del 90 al 95%, se encuentra en la mucosa intestinal, en concentraciones de 2 a 15 mcg. por gramo, mientras que en el encéfalo su concentración varía, de acuerdo con el área analizada, de 0.4 á 0.8 mcg. por gramo (5). En la mucosa intestinal son las células de Kulchitsky las que elaboran esta sustancia, células de forma cuboidal, pequeñas y de núcleo fuertemente teñido, que presentan en su citoplasma, próximo al núcleo finos gránulos eosinófilos capaces de reducir sales de plata amoniacal y dar un vivido color amarillo con soluciones de bicromato; sin embargó, estas características no son comunes en todos ellos pues se han descrito tumores producidos por tales, células con alto contenido de 5-H.T.A. sin tales peculiaridades histoquímioas. Estas células con más numerosas en el duodeno, pero existen en todo lo largo del intestino delgado y del colon (6).

-
- (*) Presentado en la Sociedad Hondureña de Medicina Interna en la sesión de mayo de 1962.
 - (**) Jefe del Departamento de Medicina del Hospital General San Felipe. Profesor de Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas, U.N.A.H.
 - (***) Departamento de Medicina, Hospital General San Felipe. Instructor de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, U.N.A.H., Departamento de Gastroenterología de La Policlínica, S. A.

Metabolismo: Existe franca evidencia de que la serotonina se sintetiza a expensas de un aminoácido monoamino monocarboxílico, heterocíclico, el triptófano, ((imponente común de las proteínas más conocidas; este hecho se ha demostrado en pacientes con carcinoma a los que se ha administrado o restringido triptófano por vía oral, con aumento o disminución, respectivamente, del producto de excreción urinaria de la serotonina, el ácido 5-hidroindolacético (7); aún más, se ha administrado triptófano marcado con C^{14} a pacientes con carcinoma y el C^{14} ha sido recuperado en la orina formando parte del ácido 5-H.T.A. Es preciso señalar que este aminoácido es también precursor del ácido nicotínico, utilizándose en personas sanas el 99% del mismo en la producción de esta sustancia y el 1 % para la formación de serotonina; en pacientes con carcinoma hasta el 60% se emplea en la formación de serotonina (8). El primer paso para la conversión de triptófano a serotonina se efectúa mediante la 5-hidroxilación, proceso que se realiza lentamente, catalizado por una enzima, la hidroxilasa, que se encuentra únicamente en las células argentafínicas del intestino, de allí que sea este lugar el único en donde e-proceso se realice. Luego esta sustancia, tanto en la mucosa intestinal como en todos, los tejidos en general, pero especialmente en el hígado, bazo, riñones e hipotálamo, sufre un proceso de decarboxilación mediado por la 5-hidroxitriptófano decarboxilasa (enzima que requiere la presencia de un metal y piridoxina) para convertirse en serotonina. Cabe señalar que la serotonina ya formada no vence la barrera cerebro-vascular y muy escasamente pasa a los tejidos, en cambio el 5-hidroxitriptófano, su precursor, fácilmente penetra de la sangre a los tejidos, incluyendo el encéfalo.

La serotonina se encuentra en estado natural: en el plátano, tomate, aguacate, ciruela roja, ciertos hongos, venenos de insectos, crustáceos, etc. El principal depósito en el organismo humano lo constituyen las células argentafínicas, siendo el tubo digestivo el que contiene tal sustancia en mayor cantidad, continuando en forma decreciente las plaquetas, encéfalo, bazo y pulmones.

La serotonina es una sustancia cuya acción fisiológica solamente se efectúa cuando se encuentra libre; al unirse a los tejidos o plaquetas pierde tal actividad. Se conoce definitivamente que las plaquetas son incapaces de sintetizar serotonina, lo único que hacen es unirse a la que encuentran libre.

La dosificación de serotonina circulante en la sangre y la de la existente en los tejidos da resultados sumamente variables, dependiendo de los métodos que se usan. Los que hasta ahora se han empleado son los siguientes: a) Contracción del útero de la rata, descrito por primera vez por Erspamer; b) Cromatografía en papel, con el cual el límite inferior capaz de detectar es de 50 mcg., usando el sistema propanol-agua o butanol-ácido acético-agua; c) Colorimétrico con el uso de la reacción con 1-Nitroso-2 Nafto, que no es tan sensible como el anterior; y d) Espec-trofotométrico que permite una valoración suficientemente sensible. Se ha calculado que la cantidad de serotonina en sangre completa de personas normales es de 0.1 a 0.3 mcg /cc.

La inactivación de la serotonina se efectúa a expensas, de la monoamino oxidasa que realiza una deaminación oxidativa para convertirla en ácido 5-hidroindolacético, producto que es rápidamente eliminado por el riñón por filtración glomerular y excreción tubular, en cantidades que varían de 2 a 10 mgs. en 24 horas. Tal eliminación se reduce en pacientes con deficiencia de piridoxina, en la feniquet-tonuria y en la insuficiencia renal; en cambio, se aumentan cuando se ingiere productos que contienen serotonina, como bananos, etc., drogas como el metocarbamol y el carbamato de mefenesín y sobre todo en el síndrome del carcinoma.

Además de la monoamino oxidación como método de inactivación de la serotonina, se han descrito otros, tales como la conjugación en el hígado y formación de serotonina-sulfato, y serotonina-glucorónica, la oxidación de la misma en pre-

sencia de ceruloplasma. Además, se han detectado en la orina otros metabolitos, tales como el ácido 5-hidroxiindol-acético, la N-acetil-5-hidroxitriptamina, y además, serotonina propiamente. Todos éstos nos demuestran que son varios los sistemas de degradación de la serotonina, predominando entre ellos el de la monoamino-oxidación.

Fisiología y Farmacología: Los aspectos farmacológicos y fisiológicos de la serotonina no han sido totalmente estudiados; fundamentalmente su acción es de estimulación de la musculatura lisa, que es responsable de la mayoría de las manifestaciones del síndrome del carcinóide.

En el tubo digestivo produce aumento de la contractilidad y tono del intestino, efecto que se produce por su acción directa sobre la musculatura lisa y posiblemente estimulando las fibras colinérgicas post-gangliónicas; en el hombre aumenta la secreción ácida del estómago y así tiende a producir úlceras pépticas, señalando que su mecanismo puede ser múltiple, incluyendo constricción de la musculatura lisa, vasoconstricción, liberación de histamina y acción bloqueadora sobre el sistema autónomo. La infusión de serotonina, en lechos vasculares determinados, produce disminución del flujo sanguíneo, aumento del volumen vascular con sensación de calor y cianosis de la piel, lo que sugiere que tal sustancia contrae las arterias y venas y dilata los pequeños vasos. Su acción sobre la presión arterial es sumamente variable, dependiendo de la rapidez de la infusión y la dosis; puede obtenerse una respuesta depresora, o bifásica depresora-presora o presora. Se ha informado también que aumenta la frecuencia y el rendimiento cardíaco en el hambre.

Respecto al funcionamiento renal, se notó, al administrar serotonina intravenosa, moderada disminución del flujo plasmático, filtración glomerular, excreción de sodio y potasio, y en general, disminución del volumen urinario; esta respuesta parece ser debida a la acción directa de la serotonina, sin embargo, se cree que los otros fenómenos producidos al inyectar la droga producen alteraciones emocionales capaces de alterar el funcionamiento renal.

Su acción sobre el aparato respiratorio ha sido también estudiada y se caracteriza por aumento de la frecuencia y profundidad de la respiración, a veces sensación de disnea con tos, pero sin sibilancias; es muy discutido si aumenta o no la presión de la arteria pulmonar. El papel de esta sustancia en la hematosi no ha sido claramente dilucidado; existen datos que sugieren que no es necesario para la coagulación, pues la depleción de serotonina de las plaquetas no produce trastornos algunos, sin embargo, se ha descrito hemorragias gastrointestinales y tromboflebitis recurrentes en pacientes tratados con reserpina, droga esta en íntima relación con la serotonina, como se señala más adelante.

Está claramente demostrado que la liberación de histamina es un aspecto muy importante en los fenómenos alérgicos; sin embargo, es imposible explicar todo lo que sucede por la acción aislada de esa sustancia; la serotonina ha captado la atención de los alergistas por la presencia de sibilancias en pacientes con carcinóide; se ha demostrado experimentalmente en animales de laboratorio, liberación de serotonina durante las reacciones antígeno-anticuerpo.

Una de las funciones más importantes de esta sustancia es la de neurohormona, como mediador químico de los impulsos parasimpáticos en el encéfalo, principalmente en el hipotálamo, en donde, junto a la adrenalina y noradrenalina en equilibrio mutuo, regulan el funcionamiento de los centros autónomos; que controlan funciones, tales como la presión sanguínea, la temperatura, el estado de alerta y la ingestión de alimentos. Además, se cree actualmente que dicha sustancia es el mediador entre el hipotálamo y la adenohipófisis, especialmente en los que se refieren

a la producción de H.A.C.T., suponiéndose también que puede tener acción directa sobre la corteza suprarrenal, así como sobre el tiroides y gonadas, aunque estos aspectos requieren estudios ulteriores.

Interrelación con otras drogas: Existen muchas sustancias que intervienen o modifican el metabolismo de la serotonina, por lo que han despertado gran interés. Entre dichas drogas tenemos: la reserpina que libera serotonina de los tejidos y plaquetas mediante inhibición del mecanismo de absorción de la misma. Es preciso señalar que esta droga libera la serotonina almacenada en las plaquetas y el hipotálamo principalmente, siendo muy difícil provocar la depleción de la serotonina almacenada en las células argentafínicas del tubo digestivo, requiriéndose para ello dosis sumamente altas.

El segundo grupo de sustancias está representado por los inhibidores de la monoamino oxidasa, que al impedir la acción de esta enzima permiten un retardo de la formación del ácido 5-hidroxiindolacético, y así permanece la serotonina como tal por un tiempo más prolongado en el organismo.

El tercer grupo lo forman las sustancias antagónicas a la serotonina, grupo que ha llamado poderosamente la atención por la posibilidad de su empleo en el tratamiento del síndrome del carcinoide. Entre ellas tenemos el ácido dietilamino lisérgico con franca acción antagónica a nivel de la fibra muscular lisa, pero con el inconveniente de tener acción alucinógena, por lo que se ha sintetizado un derivado que carece de esta última acción, el ácido 2-bromo d-lisérgico (BO-L-148); en la práctica, estas dos sustancias no tienen la utilidad que de ellas se esperaba y por lo tanto no se usan terapéuticamente. Existen otras dos sustancias: el análogo benzílico de la serotonina (B A S, bencil análogo de serotonin) y la clorpromacina, cuya acción antagónica es más potente que la del ácido lisérgico, habiéndose obtenido con estos fármacos mejoría de algunos de los síntomas del síndrome del carcinoide, pero no abolición total del cuadro clínico.

SÍNDROME DEL CARCINOIDE. El término "carcinoide" fue propuesto por Oberndorfer para designar a los tumores argentafínicos del intestino delgado, a los cuales atribuyó un carácter benigno. En 1914, Gosset y Masson consideraron a estas formaciones como de origen endocrino. Últimamente ha comenzado a admitirse su malignidad potencial. Hay que tener en cuenta la necesidad de no emplear indistintamente los términos tumor y síndrome del carcinoide. Tumor se refiere únicamente a la lesión tumoral primitiva, mientras que el síndrome carcinoide representa un cuadro clínico bien definido y que está en relación con las metástasis que producen cantidades de serotonina muy superiores a las obtenidas en el tumor primitivo. Especialmente las metástasis hepáticas son las que liberan tal cantidad de serotonina, que se ha pensado que el síndrome existe exclusivamente en estas circunstancias. Ha sido posible poner de manifiesto la existencia de serotonina por medios histoquímicos, tratando los cortes de material del tumor por colorantes especiales (rojo Ciba V).

Sintomatología: Las manifestaciones clínicas del síndrome del carcinoide se agrupan así: a) Manifestaciones cutáneas y vasculares; b) Manifestaciones digestivas y abdominales; c) Manifestaciones valvulares cardíacas; d) Manifestaciones broncopulmonares e) Manifestaciones neuropsíquicas y articulares.

Cutáneas: Si el proceso tiene más de un año de evolución, se observa un color permanente que podría identificarse como cianosis, localizada preferentemente en la cara, cuello y miembros superiores. Se acompaña o no de dilataciones venulares; no está influida por los cambios de temperatura o posición. Sobre esta coloración, o sobre piel de color normal si la evolución es corta, de una manera espontánea, o a continuación de ingestas grasas, alcohólicas, o de emociones o por el masaje de la masa abdominal o hepática, se presentan crisis de rubor paroxístico ("flushing"),

que abarcan las zonas descubiertas. Son maculares, a veces confluentes, de color carmesí, rodeadas de halos exangües o cianóticos. Su duración es variable y puede permanecer desde unos segundos a una hora. En algunas observaciones publicadas se presentaron 15 o más accesos diarios. Pueden o no acompañarse de sensación de calor o escozor.

Otro tipo de manifestaciones cutáneas son las pelagroides cutáneomucosas que ceden con la administración de ácido nicotínico. No son características del síndrome pero se les ha descrito varias veces. El edema es mucho más manifiesto en las partes declives.

Digestivas y abdominales: La más frecuente es la diarrea. Abundantes y numerosas, no obedecen más que al opio O' sus derivados. No se acompañan de síndrome colorrectal ni hay modificaciones coprológicas macroscópicas. Otro síntoma característico es el dolor, el cual es mencionado en casi todos los casos publicados. Es generalmente de tipo cólico, con o sin síndrome oclusivos. Hay varios casos en que el diagnóstico se ha hecho en la mesa de operaciones, después de haber intervenido con diagnósticos de obstrucción intestinal. La hepatomegalia que se observa en todos los enfermos de carcinoide, es típicamente tumoral. Deformada y dolorosa, puede o no acompañarse de cirrosis. Crece lentamente. Hasta hace poco se la creía únicamente tributaria de un tumor de origen digestivo, pero han aparecido publicaciones donde se mencionan casos de origen bronquial. La ascitis es un *hallazgo* relativamente frecuente, más en los casos de earcinoidosis peritoneal.

Cardíacas: La más característica es la de la válvula pulmonar. Es de tipo valvular puro, con espesamiento, soldadura y retracción de las valvas sigmoidea", pudiendo o no acompañarse de agrandamiento ventricular derecho. También las valvas de la tricúspide están afectadas en un por ciento considerable de las observaciones y puede verse sola o acompañando a la lesión de la pulmonar. No siempre hay insuficiencia cardíaca.

Broncopulmonares: Se presenta broncoespasmos y broncorreas, superponibles clínicamente a la crisis de asma. Hay tos, roncus y sibilancias.

Neurotóxicas y articulares: Se describen síndromes de tipo confusional o delirante. No se descarta que en la patogenia de éste y otros cuadros psiquiátricos intervengan la serotonina y la avitaminosis B, que en el problema que nos ocupa es importante. También se mencionan una serie de casos en la literatura con problemas articulares orgánicos. En la actualidad se ha demostrado que la casi totalidad de las manifestaciones cutáneas, digestivas, respiratorias y aun neurológicas, depende de una excesiva producción de serotonina por el tumor y preponderantemente por las metástasis hepáticas. Respecto a las lesiones cardíacas, se cree que la serotonina, aportada en exceso a la mitad derecha del corazón por las metástasis hepáticas durante un lapso adecuado¹, puede ser la responsable. Desgraciadamente, no hay pruebas experimentales ni se conoce el mecanismo.

Anatomía Patológica: Hasta hace poco se admitía que el origen otológico de estos tumores era la mucosa digestiva, las células ya mencionadas de Kultschitzky. Sin embargo, ya se han publicado tres casos de carcinoides con todo el síndrome clínico y grandes metástasis hepáticas, cuyo punto de partida fue la mucosa bronquial. Histológicamente se las reconoce por poseer granulaciones citoplasmáticas afines con las sales de plata y cromo. Otra característica es su capacidad fluorescente, dando color amarillo por la luz ultravioleta.

En lo que respecta a su localización digestiva, en orden de frecuencia son: el apéndice, íleon, recto, estómago, duodeno, ciego, colon transversal, ampolla de Vater y sigmoide.

Las metástasis ocurren por extensión directa a través de los canales linfáticos, hacia los nódulos linfáticos y el mesenterio, así como por invasión hematogena. El hígado ocupa lugar preponderante, y con menor frecuencia en el corazón derecho, pulmones, ovarios, sistemas genitourinarios, piel y médula ósea.

El tumor puede presentarse como un nódulo solitario o con nódulos múltiples le variado tamaño. La clínica Lahey de Boston ha reportado¹ un caso en el cual se encontraron 68 tumorcillos en un espécimen quirúrgico. Usualmente los tumores son de pequeños tamaños, pero las metástasis son grandes.

Diagnóstica: En primer lugar, las manifestaciones clínicas, que ya han sido descritas varias veces en la literatura, bien definidas, y que ya no son problemas diagnósticos; en segundo término, la búsqueda de elementos metabólicos anormalmente elevados: principalmente la dosificación del ácido 5HTA en la orina, y la dosificación de 5HT en sangre, por métodos biológicos o fisicoquímicos. Otro elemento diagnóstico es la punción biopsia hepática, la que tiene valor si cae en una zona tumoral; su negatividad no descarta el diagnóstico. Blechen ha puesto de relieve otro elemento diagnóstico de gran valor: es la provocación de las crisis de rubor o "flushing" por la ingestión de comidas grasas o alcohol. Ratifica el hecho efectuando determinaciones de ácido 5HTA en orina a continuación de esas ingestiones, comprobándose duplicación de las cifras.

Tratamiento: El tratamiento es la extirpación quirúrgica amplia, aún en pacientes con metástasis; esta política reduce el riesgo de futuras perforaciones a través del tumor y posiblemente retardará la diseminación y el crecimiento de dicha metástasis. Los llamados antagonistas de la serotonina fue preconizada en un tiempo, pero actualmente se les considera inoperantes, con la excepción de la elorpromazina. La terapéutica de soporte está indicada, con atención especial a corrección de las deficiencias de proteínas y niacina, así como al mantenimiento del balance hidroelectrolítico. Los antihistamínicos y la elorpromazina son útiles en el alivio de las crisis de rubor. El ácido clorhídrico antes de las comidas ha sido favorable para los trastornos dispépticos y la diarrea en algunos casos. La adrenalina y la aminofilina endovenosa son útiles en el broncoespasmo crónico y recurrente, no así en el brusco y repentino.

No hay respuesta categórica de las lesiones pelagroides a la niacina. Tampoco la digital ha sido efectiva en los casos de insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—O. D. Kowlessar, D. H. Daw, Sleisenger; Malabsortion Syndrome Associated with Metastatic Carcinoid Tumor. The American Journal of Medicine: 27, 4:673, 1959.
- 2.—C. J. D. Zarafonitis, J. P. Kalas. Serotonin Degradation by Ceruloplasmin and its Inhibition by Inosiniazid and Iproniacid. The American Journal of the Medical Sciences: 239, 2:203, 1960.
- 3.—R. H. Resnick, S. J. Gray. Serotonin Metabolism and the Carcinoid Syndrome: a Review. The Medical Clinics of North America: 44, 5:1323, 1960.
- 4.—F. H. Smith, R. Murphy. Carcinoid Tumors. The Medical Clinics of North America: 44, 2:465, 1960.
- 5.—J. R. Crout, A. Sjoerdsma. The Clinical and Laboratory Significance of Serotonin and Catechol Amines in Bananas. The New England Journal of Medicine: 261, 1:23, 1959.
- 6.—A. Sjoerdsma. Serotonin. The New England Journal for Medicine: 261, 4:181, 1959 y 261, 5:231, 1959.
- 7.—A. Sjoerdsma, J. A. Oates, P. Zalzman, S. Udenfriend. Serotonin Synthesis in Carcinoid Patients: its Inhibition by A-Methyl-Dopa, with Measurement of Associated Increases in Urinary 5-Hidroxy - tropto-phan. The New England Journal of Medicine: 263, 12:585, 1960.
- 8.—J. C. Honet, T. V. Casey, J. W. Runyar Jr. False Positive Urinary Test for 5-Hidroxyndolacetic acid due to Methocarbamol and Mephenesin Carbomate. The New England Journal of Medicine: 261, 4:188, 1959.
- 9.—R. P. P. Warner, P. A. Kirschner, G. M. Warner. Serotonin Production without the Carcinoid Syndrome. J.A.M.A.: 178, 13:1175, 1961.
- 10.—George J. Laird. Carcinoid of the Duodenum. J.A.M.A.: 174, 13:1743, 1960. 11.—R. E. Schneekloth, W. M. Me Isaac I. H. Page. Serotonin Metabolism in Carcinoid Syndrome with Metastatic Bronchial: 170, 10:1143, 1959.
- 12.—Masson, P. Carcinoid Tumors. Am. J. M. Sc. 232:311-328, 1956.
- 13.—Morson, B. C. Pathology of carcinoid tumors. Jones: Modern Trends in Gastroenterology. Wutenworth & Company, London, 1958, pp. 107-117.
- 14.—Sjoerdsma, A. H.: Studies on carcinoid disease. Acta Med. Scandinav, 161:1, 1958. 15.—Sjoerdsma, A.: Clinical and Laboratory features of malignant carcinoid. A.M.A. Arch. Int. Med. 102: 936, 1958.
- 16.—Nicoloff, O.; Sosin, H.; Wangesteen, O.: The effect of Serotonin, on gastric secretion. Am. Jour. of Dig. Dis.: 8:267, 1963.