

EDITORIALES

CUADRO CLÍNICO DE LA CARCINOIDOSIS

En una comunicación a la Asociación Gastroenterológica Americana refiere WALDENSTRÖM su experiencia sobre el problema de la carcinoidosis. Subraya, en primer lugar, que el conocimiento de la carcinoidosis tiene un interés considerable no sólo para el gastroenterólogo, sino también para los especialistas en otras ramas de la medicina y, naturalmente, de todos los médicos en general. En este sentido declara que la medicina interna es para él indivisible y debe considerarse como la madre de todas las especialidades, y su estudio indica claramente el gran número de lecciones que los especialistas en diferentes campos pueden aprender unos de otros.

En relación con los tumores carcinoides, el concepto actual partió de bases teóricas, encontrando el grupo de ERSPAMER una sustancia activa en los tejidos, que identificaron como enteramina o serotonina, estableciéndose ulteriormente la identidad de estas sustancias con la 5-hidroxitriptamina. Posteriormente LEMBECK encontró esta sustancia en un pequeño carcinóide benigno, lo cual era natural, puesto que las células madres de los carcinoides, las llamadas células de Kultschitzky, son idénticas a las productoras de enteramina. WALDENSTRÖM observó, en Suecia, dos casos que mostraban un enrojecimiento particular en conexión con la presencia de carcinoides metastatizantes y, al estudiar estos síntomas vasomotores en detalle, encontró, con PERNOW, que podían explicarse por un aumento en la producción de 5-HT. Al mismo tiempo, ISLER y HEDINGER publicaban tres casos con carcinóide metastatizante que presentaban signos de estenosis pulmonar, considerando esta asociación de enfermedades como debida probablemente a una coincidencia. Este fenómeno ha sido confirmado ulteriormente y se han abierto a la discusión los efectos biológicos diversos que se derivan de los tumores que contienen tejido carcinóide. La cuestión importante de establecer una base bioquímica para el diagnóstico clínico se hizo mucho más fácil por el hallazgo de un metabolito específico, el ácido 5-hidroxiindolacético en la orina de dichos enfermos, sustancia que procede de la destrucción de la 5-HT en el organismo.

A continuación se refiere a la presencia de carcinoides en el organismo. Es obvio que la gran mayoría de los tumores metastatizan en la cavidad peritoneal, bien en órganos regados por el sistema portal, por ejemplo, el intestino o los ganglios regionales, o bien en el hígado; por el contrario, las metástasis pulmonares y óseas son raras. THORSON ha subrayado el hecho de que el cuadro endocrino originado por estos tumores se encuentra solamente cuando se drena una cantidad considerable de tejido tumoral por las venas extraportales, por ejemplo, en el hígado. Por lo tanto, parece muy probable que la 5-HT se destruya en su mayor grado en el hígado, y sabemos que el hígado y el pulmón contienen las cantidades más grandes de aminooxidasa, un enzima que transforma la 5-HT en 5-HIAA, que es inactivo farmacológicamente. En conjunto, puede decirse que el cuadro clínico completo se ve sólo en presencia de cantidades más bien considerables de tejido tumoral y que drena extraportalmente. Una observación interesante fue la hecha por DOCKERTY y SCHEIFLEY, quienes apreciaron el enrojecimiento de la cara al presionar un tumor testicular, demostrándose ulteriormente que el tumor era un carcinóide; posteriormente se han referido observaciones similares tras la palpación del hígado. Esto va de acuerdo con la teoría de que una sustancia activa, presumiblemente la 5-HT, penetra en la circulación general.

El cuadro clínico del enrojecimiento ha sido descrito en diferentes publicaciones; sólo quiere decir que el flush más típico es de duración breve (5-10 minutos) y cambia considerablemente de color, rojo, salmón, blanco azulado, y aparecen colores anormales de la piel en otros sitios al mismo tiempo; la cara del enfermo es generalmente roja intensa, hay taquicardia, hiperperistalsis con cólico abdominal y diarrea.

Se han ideado varias teorías en relación con el mecanismo del desarrollo de alteraciones de las válvulas pulmonar y tricúspide en estos enfermos. Es evidente que estas alteraciones se presentan tardíamente, a veces, hasta 5 ó 10 años después del comienzo de los primeros síntomas. Piensa que la 5-HT sea la responsable de estas alteraciones, a pesar de que no hay datos experimentales que abonen en este sentido. El hecho de que el pulmón contenga cantidades considerables de aminooxidasa explicaría posiblemente esta preponderancia por el corazón derecho, puesto que la sangre que penetra en los pulmones contiene evidentemente más sustancias activas que la que sale.

Los estudios con cateterización cardíaca han dado resultados discordantes y difíciles de interpretar, posiblemente porque la mayoría de la 5-HT va contenida en las plaquetas. Parece razonable deducir que esta sustancia química produce alteraciones en las válvulas cardíacas, que dan origen a una cardiopatía, y aunque no se conoce bien su mecanismo, queda como hecho importante que puede producirse "bioquímicamente" una lesión valvular cardíaca.

La importancia de la 5-HT en la producción de los síntomas es bien segura y se ha podido demostrar su presencia en cantidades crecientes en sangre y orina de los enfermos, y, al mismo tiempo, que la determinación del 5-HIAA es un buen índice de la alteración metabólica; no obstante, ésta varía considerablemente de un día a otro, y es, por lo tanto, necesario examinar varias muestras de 24 horas si los resultados químicos no van de acuerdo con los hallazgos clínicos.

Añade WALDENSTRÖM que durante sus trabajos pudo ver otros casos de los que CASSIDY denominó "flushing fenomenal"; así, en una enferma, vio que los enrojecimientos eran muchos más, diseminados por el cuerpo y los brazos, de color encendido y muy parecidos al eritema originado por la histamina y con duración mucho más larga (aproximadamente una hora) que en los otros carcinoides; en vista de ello, sospechó la presencia de histamina, encontrando no sólo grandes cantidades de esta sustancia, sino también cantidades aumentadas de 5-HT y 5-HIAA. El estado general de esta enferma era excelente y venía presentando durante varios años estos enrojecimientos; por la presencia de nódulos escleróticos metastáticos en el esqueleto se hizo una biopsia, cuyo examen microscópico demostró la presencia de un tejido que parecía carcinomatoso, pero no argentafín. Aunque no podía excluirse la posibilidad de un carcinóide, había que hacer notar que las metástasis óseas son muy raras en este proceso. No se encontró el tumor primario ni tampoco se demostró la presencia de histamina o liberadores de histamina en el tejido extirpado; la enferma no tenía hiperperistalsis simultánea con los enrojecimientos y clínicamente el proceso era totalmente distinto al de los carcinoides corrientes. Considera como seguro que debe existir alguna entidad especial en conexión con este grupo de casos, pero que debemos saber más acerca del desarrollo de la enfermedad antes de hacer un juicio sobre el mecanismo.

Es de interés considerable que un proceso totalmente distinto, la urticaria pigmentosa, que venía siendo considerada como una enfermedad dermatológica pura, tie-

ne algunos puntos de contacto con el proceso que nos ocupa, y, así, se vio que está aumentada la cantidad de histamina y al tiempo de ácido imidazoacético en la orina, de una forma paralela al aumento en el 5-HIAA en la carcinoidosis. Asimismo, se ha mostrado con que frecuencia se ven alteraciones osteoescleróticas en la urticaria pigmentosa, lo que va de acuerdo con los hallazgos en los enfermos de carcinoidosis. De la misma manera se ha visto que el aumento de histamina en la urticaria pigmentosa desaparece al hacer la extirpación del innervado mastocítico. Hay que concluir que la urticaria pigmentosa es algo más que una enfermedad cutánea caracterizada por grandes números de mastocitos en el tejido cutáneo.

Hasta últimamente no hemos tenido prueba final de que un tumor carcinoide está engarzado activamente en la producción de sustancias que originan el síndrome de enrojecimiento. En los últimos tres años ha tenido ocasión de observar una enferma, quien después de un período de enrojecimientos transitorios mostraba cianosis continua de la cara, signos de cardiopatía pulmonar, con grave descompensación cardíaca y un evidente tumor abdominal, con aumento de la eliminación de 5-HIAA en la orina. Una radiografía del abdomen demostró la existencia de un diente, lo que hizo muy probable el diagnóstico de teratoma ovárico conteniendo tejido carcinoide; después de un largo tratamiento se restauró el estado general de la enferma, de modo que pudo extirparse quirúrgicamente un gran teratoma ovárico que contenía un diente y grandes cantidades de un tejido amarillo que, microscópicamente, demostró la imagen característica del tumor carcinoide; este tejido contenía grandes cantidades de 5-HT. Después de la operación desapareció la cianosis y las cifras de 5-HIAA se normalizaron y mejoró grandemente su estado general.

Señala al tiempo una interesante observación clínica y metabólica en este caso. Cuando llegó al hospital mostraba una dermatosis morena en las piernas y una lengua lisa y agrietada, mostrando al tiempo intensa diarrea. Autores distintos han subrayado la presentación de pelagra en estos enfermos, y los autores americanos lo han interpretado como un efecto metabólico. En este sentido, WALDENSTRÖM trató a su enferma con grandes dosis de niacina y la mejoría fue espectacular. Es naturalmente peligroso sacar conclusiones de la observación de un solo caso, pero piensa que la reversibilidad de la mayoría de los síntomas (excepto los cardíacos), tras la extirpación del tumor, es de interés, en conexión con la total discusión en relación con la carcinoidosis.

BIBLIOGRAFIA

WALDENSTRÖM, J.—Gastroenterology, 35, 565, 1958.

DIETA Y MALFORMACIONES CONGENITAS

En los últimos años ha aumentado el interés en los problemas relacionados con el origen de las malformaciones congénitas y se ha centrado la atención en los experimentos animales que originan malformaciones fetales. Sólo en los últimos años se han podido conseguir modificaciones sistemáticas de los embriones de los mamíferos, y actualmente existen métodos que permiten la producción de malformaciones congénitas, siendo los más importantes los experimentos nutritivos en la investigación teratológica.

Desde que HALD demostró que podían provocarse malformaciones congénitas en los cerdos, por una dieta deficiente de la madre, se ha visto la gran importancia que tienen en la producción de estos defectos la administración de dietas deficitarias en riboflavina, vitamina A, complejo B y vitamina E. Un paso adelante ha supuesto la introducción de los antimetabolitos en la teratología nutritiva y, así, se ha facilitado la producción de

déficits nutritivos, con menor alteración para la madre y un período mucho más breve tras el empleo de la galactoflavina, antifólicos, etc. Por último, se ha visto el efecto teratológico, no deficiencias nutritivas, sino de excesos en la administración de determinados compuestos, como, por ejemplo, la vitamina A.

Pero, además, se ha visto la importancia de los factores genéticos, toda vez que distintas razas de animales pueden mostrar una susceptibilidad distinta al mismo agente teratológico. Incluso se ha visto que ratonas de la raza 129, al colocarlas en ayuno durante 24 horas en el noveno día de embarazo, dan a luz un 28 por 100 de fetos que exhiben encefalia, anomalías vertebrales y fusiones costales.

Hace falta interpretar todos estos experimentos, que muy someramente hemos venido mencionando.

Hay que subrayar, en primer lugar, que estos experimentos no demuestran que las malformaciones congénitas en la raza humana se deban a deficiencias dietéticas maternas, toda vez que se aprecian claramente las diferencias que existen entre las condiciones experimentales utilizadas y las condiciones de la reproducción humana. Cuando se habla de un déficit dietético como causa de malformaciones en los animales de experimentación, se menciona solamente uno de los factores que intervienen en la producción de las mismas. Para conseguir el éxito en los experimentos, esto es, para crear un déficit limitrofe nocivo, pero no letal, para los embriones, el tiempo de depleción debe regularse de acuerdo con la capacidad de la madre para almacenar y restaurar el factor nutritivo en particular. En ocasiones debe terminarse prematuramente la depleción en un determinado período de la gestación por la administración de un suplemento, y con el fin de evitar la destrucción completa del feto lesionado y ciertos métodos de depleción, exigen la administración de inhibidores o antimetabolitos. El resultado final de los experimentos depende también del patrón genético de las especies o razas animales seleccionadas para el experimento.

El hecho de que un método teratológico produzca una determinada malformación en ratas no permite llegar a la conclusión de que sea igualmente efectiva en el ratón y, al tiempo, que es mucho más peligroso igualar tales experimentos animales con las condiciones humanas. Sin embargo, en ciertos casos, condiciones nutritivas adversas de la madre pueden trastornar el desarrollo de los fetos humanos; por ejemplo, el cretinismo endémico se ha atribuido a un déficit iódico materno, y aunque la etiología del bocio endémico y del cretinismo es compleja, estos complejos desaparecen cuando se administra sal yodada o dietas mejoradas en las áreas endémicas. Al tiempo, los antimetabolitos que son teratogénos en los animales pueden serlo también en el hombre. No debe ignorarse el hecho de que el ayuno en el embarazo precoz puede causar malformaciones en la descendencia de algunas razas de ratones, puesto que la anorexia, los vómitos o la falta de alimentación pueden, en raros casos, originar situaciones comparables en las mujeres. Debe subrayarse que hasta la fecha sólo se ha demostrado el efecto teratológico del ayuno en presencia de ciertos atributos maternos y que pueden depender en gran grado de la constitución genética de la madre y del embrión.

Aunque los experimentos realizados pueden no tener importancia práctica actual, sin embargo, han influido sobre diversas teorías en relación con las malformaciones congénitas. Los autores antiguos que trabajaron en teratología nutritiva investigaron un método experimental para producir malformaciones congénitas en los mamíferos y consiguieron demostrar que los medios ambientales adversos deben considerarse como causas posibles de deformidades prenatales y que estas situaciones pueden ser de naturaleza muy sutil. En los últimos años se han desarrollado otros métodos teratogénos que suplementan los estudios previos. Algunos de estos métodos exigen menos esfuerzo que los estudios nutritivos y, por lo tanto, son preferibles para ciertas investigaciones teratológicas. Sin embargo, los estudios nutritivos subrayan la importancia de compuestos químicos bien definidos, cuyo papel, en el desarrollo pre-

natal, no había sido reconocido previamente. Se sabe que algunas de estas sustancias son constituyentes de sistemas enzimáticos que pueden llegar a hacerse ineficaces por la falta de tales elementos nutritivos. Como se presume generalmente que los mecanismos genéticos se reanizan a través de las actividades enzimáticas, debe mantenerse la esperanza de que la teratología nutricional beneficie eventualmente a las investigaciones genéticas, en relación con el modo de acción de los genes anormales. Es posible que tanto las deficiencias genéticas como los déficits nutritivos prenatales provoquen aberraciones de procesos enzimáticos similares que son necesarios para el desarrollo. Vemos, pues, que en el campo de la teratología existe un terreno común para el especialista en genética y nutrición, y en este área los experimentos nutritivos teratogénos pueden eventualmente aportar una gran contribución a la ciencia de la teratología.

BIBLIOGRAFIA

WARKANY, J.—J. A. M. A., 168, 1020, 1958.

OTRO SINDROME DE AMINOACIDURIA

En 1954, MENKES, HURST y CRAIG describieron cuatro casos en una familia, que mostraban una grave disfunción cerebral progresiva que se asociaba con la presencia en la orina de un ácido orgánico con olor similar al jarabe de maple o azúcar quemada; la acidificación con ácido sulfúrico en frío reforzaba este olor. Tres años después, WESTALL, DANCIS y MILLER describen un nuevo caso de este cuadro, en el que pudieron demostrar la existencia de cantidades elevadas en sangre y orina de los aminoácidos valina, leucina e isoleucina. Y recientemente han aparecido de manera simultánea dos trabajos, uno de MACKENZIE y WOOLF y otro de DANCIS, LEVITZ, MILLER y WESTALL, en los que se presentan dos casos de esta enfermedad y en los que han podido realizar algunos estudios metabólicos.

En este cuadro, el plasma, el líquido cefalorraquídeo y la saliva contienen concentraciones anormalmente altas de los tres aminoácidos alifáticos valina, leucina e isoleucina; también se encuentra hipoglicemia. Los cromatogramas de la orina demuestran no sólo dichos tres aminoácidos, sino también cantidades muy grandes de sus correspondientes cetoácidos e hidroxiácidos, debiéndose a estos últimos el característico olor de la orina. Se ha demostrado aquí la transaminasa para estos aminoácidos en los tejidos de un enfermo después de la muerte (WESTALL, DANCIS y MILLER). El hallazgo de cetoácidos en la orina es una nueva prueba de que el bloqueo metabólico se encuentra por debajo del nivel de la

transaminación. Se cree que la vía normal de degradación de la leucina, isoleucina y valina afecta a la decarboxilación oxidativa de los cetoácidos isobutírico, isovalérico y metilbutírico; sin embargo, la presencia en la orina de grandes cantidades de metabolitos anormales, principalmente los correspondientes hidroxiácidos, sugiere que parte de los cetoácidos se reduce por distinta vía. MACKENZIE y WOOLF piensan que la decarboxilación de los cetoácidos puede bloquearse por la ausencia de un enzima específico, y por ello sugieren que a esta enfermedad debe dársele el nombre de enfermedad por déficit de carboxilasa; asimismo han visto por cromatografía de la orina que existe una excreción excesiva de ácido indolilacético e indoliláctico, lo que supone una interferencia con el metabolismo del triptófano, señalando otro punto de semejanza con la fenilketonuria.

Una posible explicación de la presencia de ceto e hidroxiácidos en la orina, al tiempo que las concentraciones urinarias de aminoácidos de los familiares no están siempre elevadas, sería que la concentración de la sangre y los tejidos en cetoácidos debe subir hasta un nivel crítico antes de que se formen los bastantes aminoácidos por transaminación para superar el umbral renal; sería una situación contraria a la de la fenilketonuria, donde la concentración sanguínea de fenilalanina debe subir hasta un nivel crítico antes de que aparezca el ácido fenilpirúvico en la orina. Es poco verosímil la explicación alternativa de que el error metabólico se va haciendo más intenso y extenso con el tiempo, puesto que esto sugeriría un error adquirido, más bien que congénito, del metabolismo.

Como hemos ya señalado, el proceso puede fácilmente confundirse con la fenilketonuria; en efecto, clínicamente son muy similares y dan reacciones exactamente similares con la 2:4-dinitrofenilhidrazina y patrones de indol urinario idénticos; sin embargo, la reacción con el cloruro férrico, aunque similar, no es idéntica en los dos procesos. El olor de la orina también es bastante parecido, pero en la fenilketonuria no aumenta el olor con la adición de ácido sulfúrico. Finalmente, la cromatografía de la orina permite fácilmente la diferenciación.

El pronóstico del cuadro de que nos estamos ocupando es peor que el de la fenilketonuria y, así, mueren muy pequeños todos los enfermos que la padecen. Teóricamente, una dieta pobre en valina, leucina e isoleucina podría beneficiar a estos enfermos, del mismo modo que una dieta pobre en fenilalanina mejora a los niños con fenilketonuria, pero, sin embargo, por el momento no existe un modo práctico y económico de preparar una dieta en dicho sentido durante largos períodos.

BIBLIOGRAFIA

MACKENZIE, D. Y., WOOLF, L. I.—Brit. Med. J., 1, 90, 1959.
DANCIS, J.; LEVITZ, M.; MILLER, S., y WESTALL, R. G.—Brit. Med. J., 1, 91, 1959.