

類癌症狀群及高血壓

Carcinoid Syndrome and Hypertension



醫七 蔡 豪 智

I 緒言 Preface :

未進入正題前，先討論 Carcinoid Syndrome 的主要症狀及臨床所見，使我們有一概要認識，易於了解此篇內容：Episodic flushing of the skin, patchy cyanosis, telangiectasia, diarrhea, asthma, and vulvar heart disease；這些特殊症狀的產生是由於在腸胃道中嗜銀細胞 (argentaffin cells) 分泌的 Serotonin，對神經系、腸胃道、心血管系、及呼吸器官的作用所表現出來的結果。百分之九十的 Serotonin 由 ileocecal valve 的嗜銀細胞所製造出來的，其來龍去脈簡示如下：

$$\text{Tryptophan} \xrightarrow{\text{Hydroxylase}} 5\text{-Hydroxytryptophan} \xrightarrow{\text{Decarboxylase}} 5\text{-Hydroxytryptamine} \\ (\text{5-H.T.P}) \qquad \qquad \qquad (\text{Serotonin, 5-HTA})$$

$$\xrightarrow{\text{monoamine oxidase}} 5\text{-Hydroxyindole Acetic acid}$$

最後 5-HIAA 由小便排出體外，其正常值約 2~10mg，如果一天量超過 40mg，用簡單的影屏試驗 Screening test 可變紫色，為陽性 Positive。臨床上，診斷此病，除了靠 Symptoms 外，就是測定 5-HIAA 的量及腎上腺素激發試驗 Epinephrine Provocative test 來做有力的後盾。臨床上有無轉移至肝臟，又如何測知？臨床上此 tumor 轉移至肝臟時，肝實質被破壞；monoamine oxidase 較少，則血中 Serotonin 可避免破壞而由肝靜脈進入全身循環，在血中可測得高度的 Serotonin；如果沒有轉移至肝臟，由 Portal system 所產生之 Serotonin 在肝內被 monoamine oxidase 變成不活動 Inactivated，所以小便中 5-HIAA 增加很多而沒有臨床症狀可見；但在門脈系外 (extraportal) 的 carcinoids，例如轉移至卵巢、肺、骨骼等可直接經由腔靜脈 Vena cava 進入全身循環系中，產生的症狀群如同沒有轉移至肝臟的一樣 (Syndrome)。為什麼 Carcinoid Syndrome 常犯右心，導致右心衰竭而死？血中高濃度之 Serotonin 可引起 Chemical irritation 而使心瓣膜引起變化，尤其是三尖瓣 (tricuspid) 及肺瓣膜 (Pulmonic valves) 有纖維化 (fibrosis)，並使腱索 (Chordae tendinae) 變硬 (Sclerotic)，變厚 (thickening)，而縮短 (Retraction)；身體檢查發現有 (Stenosis) 及 (Regurgitation) 現象，增加右心的負擔，久之，致右心衰竭而死，此仍其死因之一；當 Serotonin 由心臟右邊經肺循環至左心時，可能被存放肺中之 monoamine oxidase 被迅速氧化 oxidized，這說明了為什麼在右側心病灶 (Right-sided cardiac lesions) 較顯著的原因，這種觀念在病人有 Carcinoidosis 及卵圓孔未閉鎖 (Patent foramen ovale)，因其心臟兩邊發現有瓣膜灶所以此理論得到贊同。（而被支持）。

II Introduction :

自發性低血壓 (Spontaneous Hypotension) 及腎上腺素誘發之低血壓常見於 malignant carcinoid Syndrome；如果這種條件算是 Positive，則此 test，若有高血壓反應 Hypertensive responses，為

negative 可認為無此 malignant 之存在。此篇的目的在發表一個病人因高血壓受內科注意而且靜脈內注射腎上腺素有高血壓反應；綜合把以前所報告過的病例比較起來，得到一個結論，即高血壓及低血壓皆能同時出現（合見）於此 Syndrome。

III 病歷摘要 Patient summary :

51 歲男性黑人，肚子痛有九個月的時間，入院前三年，因顏潮紅 flushing，高血壓 $170/100$ ，接受 Reserpine 及 hydralazine 藥物治療，入院十四個月前，兩腳水腫很重（brawny edema）及過度色素沉着，肝腫，但肺功能正常，血壓為 $180/110$ ；入院前九個月，有腹瀉、腹痛、體重減輕約 11.4 kg，血壓 $175/115$ ，但否認喘息及呼吸困難，每當血壓上升時，潮紅及腹瀉的程度及次數，皆增加。

III 身體檢查 Physical examination :

發育良好，消瘦，頰呈紅色，手臂兩邊血壓為 $150/110$ 兩腳的血壓 $180/130$ ，呼吸率 $20/\text{min}$ ，脈搏 $80/\text{min}$ ，兩頰末稍血管擴張，唇呈青紫色，平均頸靜脈壓升高，V 波顯著，沒喘息聲，心變大至中央鎖骨線（MCL）左側約 2 cm；在左胸骨緣，第二肋骨間可聽第二度中間弛張期雜音（Mid-diastolic）及第三度射出收縮期雜音（ejection systolic），吸氣時雜音增加音量，在右肋骨緣下 7 公分可摸到粗糙結節的肝臟，在右下象限（RLQ）處可摸到不明顯的 mass，在 kidney 處沒有 bruit 可聽到，兩腳有 brawny edema 及 hyperpigmentation 前列腺腫大。

檢驗所見：

完全血球計算（CBC），尿的電解質及 Vanillyl mandelic acid（VMA），BUN，IVP，皆正常值內，所以把高血壓的起因除去不加考慮；不正常值有：BSP 在 45 分時有 20%，leucine aminopeptidase 220，stoolguaiac 3+，血脂質 Cholesterol 110 mg%，5-HIAA 187 mg/24hr，在 film 上有左心室肥大，有蛋白尿（Pyuria）但培養無發現，肝掃描 Scan 發現有大的未充滿的區域（non-filling area）與轉移性瘤相符。心音圖 PCG 有 TS，TI，PS；靜脈壓 $16 \text{ cmH}_2\text{O}$ ，循環時間 1 分又 20 秒，Barium enema 盲腸（cecum）內緣有外壓力壓迫。

Epinephrine provocative Test: 腎上腺素激發試驗打 $10 \mu\text{g}$ 的腎上腺素，40 秒後有 erythematous malar flush 由頸部開始後延至胸、臂、腳，一分鐘時的血壓由 $130/90$ 升至 $170/100$ ，兩分鐘時血壓為 $196/140$ 並呈出汗，眼結膜充血，流淚，呼吸快等現象持續三分鐘之久，四分鐘時血壓 $130/100$ ，malar flush，呼吸變短促，心悸，眼結膜充血，35 分有肚子痛，腹瀉。開腹術（Laparotomy）發現在迴腸 ileum 有大的瘤，無數轉移至肝及腹膜後淋巴腺結（retroperitoneal nodes），做生組織切片（Biopsy）證明為惡性類癌瘤，因病灶很多不能用外科切除，只作迴腸橫結腸吻合術 ileotransverse colostomy。

V Comment : 評論

在 1962 年 Levine & Sjoerdsma 兩位用這種試驗測 13 個病例，其中一個 Systole & Diastole 血壓皆降至 40 以下，有一個更嚴重只打 $4 \mu\text{g}$ 腎上腺素，血壓由 $110/70$ 降至 % 又有（Cutaneous）潮紅現象，作者當時認為這種 test 可做幫助床邊診斷（bedside aid to diagnosis）即有很典型的低血壓反應的話，則有意義，如有高血壓反應，則病人沒有 malignant carcinoid syndrome 最近三個病人（一個在此報告），對 epinephrine 都有高血壓反應，這種現象可廣泛地解釋：當有 Carcinoid tumor 時靜脈注射 epinephrine 可以有 Hypertension 及 Hypotension；無論如何當有 carcinoid 痘狀，又有高血壓時不能不考慮有惡性癌之可能性，過去報告指出高血壓只是非典型的發現，但這種有意義的觀察沒有被詳加討論過。復習過去的文獻，22 個有此 Syndrome 且有 Hypertension；其中 8 個有 diastolic hypertension，一個 Systolic hypertension 一個 hypertension crisis，5 個以前為 normotensive 在 spontaneous flushing episodes 時有高血壓，二個 normotensive 當症狀嚴重時，有 progressive hypertension，三個打 epinephrine 有 hypertension，二個喝酒後有 Hypertension，為什麼一個有此 syndrome 的病人身上會有這種現象出現？對這種 dynamic 新的解釋可以幫助我們了解這種 tumor，皆能測得大量的 serotonin & kallikrein，大家相信在 exertion，stress，epinephrine，fatty meals，compression of the tumor at operation 可以很快地由 tumor 內產生 serotonin & kallikrein 因而加重症狀群，kallikr-

ein 是一種 enzyme，能使 lysyl-bradykinin 變成 2_2 -globulin kininogen 再經過 aminopeptidase 作用最後變成 bradykinin 即：lysyl-bradykinin $\xrightarrow{\text{kallikrein}}$ 2_2 -globulin kininogen $\xrightarrow{\text{aminopeptidase}}$ bradykinin，Serotonin & bradykinin 被相信是間接激發 (mediate) 神經的，呼吸的及腸胃的症狀，造成此症狀群 (Syndrome)，在心血管系所扮演的結果是廣泛的血壓變化；在男人個體做研究，Serotonin & bradykinin 可預見有 hemodynamic alteration。

輸注的 Serotonin 可引起高血壓，低血壓，或常見的由高血壓變低血壓，對血壓有如此不同的變化曰 Serotonin 之兩極性 “amphibaric”，Bradykinin 被報告可擴張周邊血管而降低血壓，Bradykinin & Serotonin 兩者對一個或數個不同的 vasomotor receptors 引起的 Hemodynamic changes 代表他們對所有 receptors 作用之總和 Summation。一個有 carcinoid 的病人有高血壓，Serotonin 可能是主要的 vasoactive mediator，一個有 Carcinoid syndrome with hypotension 的病人可能只是過量的 bradykinin 或 Bradykinin 及 sero-tonin 兩者之反應。相反地，在這種 syndrome 中，血壓的變化，表示 carcinoid tumor 本身所分泌出是那一種 mediator 而定。

V Summary : 摘要

高血壓能發生有類癌症狀群的病人，不管是百發性或 epinephrine 所發生。高血壓正如低血壓，由於 tumor 分泌出之 serotonin 及 bradykinin 作用在 (多性的) multiple cardio-vascular receptors 而發生的結果。

References :

1. Harrison : Principles of internal medicine 5th ed P 545-550
2. Eugene B Rosenberg : Arch. Intern Med 121:95, 1968

