

Vipoma Sendromu*

VIPOMA SYNDROME

**Dr.Aydođan ALBAYRAK*, Dr.F.Fusun KONUKSAL*, Dr.Murat BERBEROĐLU*,
Dr.Güray KILIÇ", Dr.Emin KAYA*, Dr.M.Fatih AKDOĐAN***

S.B. Haydarpaşa Numune Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği*, Patoloji Bölümü"

ÖZET

Pankreasın, metastaz yapmış adacık hücre tümörüne bağlı bir Vipoma olgusu, kliniğimizde teğhis ve tedavi edilmiş olup, konu hastalığın çok nadir görülmesi nedeniyle kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Vipoma, Pankreatik kolera, Somatostatin

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:245-248

SUMMARY

A case of Vipoma, related to a metastatic islet cell tumour of pancreas, was diagnosed and treated in our department. The case was presented because of rarity of the disease, and the subject was reviewed briefly.

Key Words: Vipoma, Pancreatic cholera, somatostatin.

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5:245-248

İlk VIPoma (Vasoactive intestinal polypeptidoma) olgusu 1957'de Priest ve Alexander tarafından yayınlanmış, fakat hastalığa ilk dikkati çekenler Verner ve Morrison olmuştur. İnsidansın, 1/10 milyon olduğu sanılmaktadır (1). Hastalık, VIPoma sendromu yanında pankreatik kolera, Verner-Morrison Sendromu ve WDHA (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria) Sendromu gibi adlarla da bilinmektedir. VIP'in nöronlarda bulunması, onun bir nöropeptid, nörotransmitter ya da nöromodülatör olabileceğini düşündürmektedir (1,20).

VIPoma sendromunda olguların %20'ye yakını adacık hücre hiperplazilerinin oluşturduğu ileri sürülmüş ise de bu pek kabul görmemiştir. VIP salgılanması ancak adenom, mikroadenomatozis ve karsinom varlığı ile mümkündür. VIPoma dışında karaciğer yetersizliği, intestinal iskemi ve bazı bronkojenik kanser olgularında da VIP düzeyinin artabileceği rapor edilmiştir (1).

VIPomalar VIP'ten başka pankreatik polipeptid (PP), nörotensin, gastrin, glukagon, insülin, somatostatin, kalsitonin, helodermin, peptid 7B2, peptid histidin

Geliş Tarihi: 17.06.1994

Kabul Tarihi: 29.06.1994

Yazışma Adresi: Dr.Aydođan ALBAYRAK
S.B. Haydarpaşa Numune Hastanesi
3. İç Hastalıkları Klinik Şefi
Haydarpaşa İSTANBUL

* Olgu, X. Ulusal Kanser Kongresi'nde (3-7 Mayıs 1993) sunulmuştur.

metionin (PHM) ve peptid histidin izolösün (PHI)de salgılayabilirler.

Hastalığın temel klinik özellikleri, şiddetli diare, hipovolemi, asidoz ve hipopotasemidir. Ayrıca aklorhidri-hipoklorhidri, hiperkalsemi ve safra kesesi dilatasyonu gibi durumlar da tabloya eklenebilir.

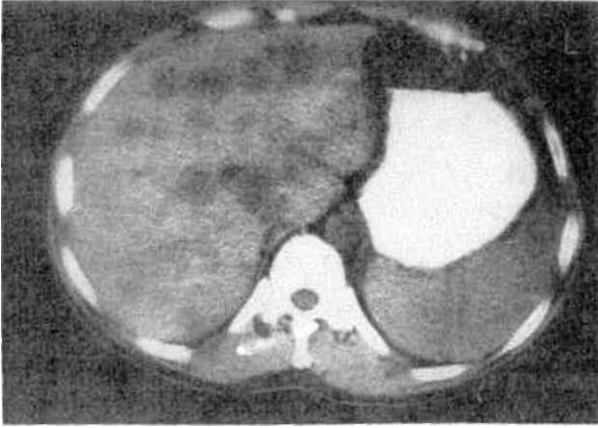
VIPoma tanısı klinik belirti ve bulgular yanında dışkı ve kan analizleri, görüntüleme yöntemleri ile tümörün saptanması ve başta VIP olmak üzere intestinal sekretagogların plazma düzeylerinin ölçümlerine dayanılarak konulur (1,6). Tümör metastazlarına ait biopsi örneklerinin regüler histolojik incelemelerinin yanısıra immünohistokimyasal ve immünofloresan yöntemleriyle incelenmesi tanıyı kesinleştirir. Hastamız tüm klinik ve laboratuvar özellikleriyle. VIPoma sendromuna uymakta olup, hastalığın çok nadir görülmesi nedeniyle sunuldu.

VAKA

41 yaşında erkek hasta. 6 aydır süregelen, günde ortalama 7-8 kez tekrarlayan, çok bol, su gibi ishal, halsizlik ve zayıflama yakınmaları ile yatırıldı. Öz geçmişinde 8 yıl önce peptik ulcus perforasyonu nedeniyle mide operasyonu geçirdiği saptandı. Soy geçmişi, sosyal durumu ve alışkanlıklarında bir özellik yoktu. Fizik muayenede, vital bulguları normal, kooperasyonu tam, turgor belirgin şekilde azalmış skleralar hafif subikterik, karaciğer kosta arkusunu mid-klavikuler çizgide 8 cm. geçiyor, düzensiz, hafif sert kıvamda ve ağrılı; dalak non-palpabl olarak saptandı. Ayrıca sol supraklavikuler



Şekil 1. Batın US; Karaciğerde multipl metastatik lezyonlar ve safra kesesi dilatasyonu

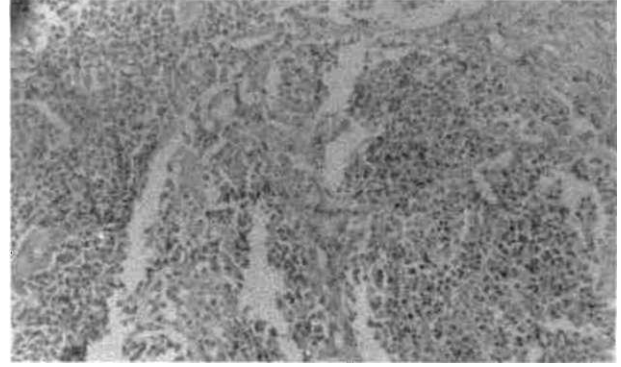


Şekil 2. Batın BT; Karaciğerde multipl metastatik lezyonlar.

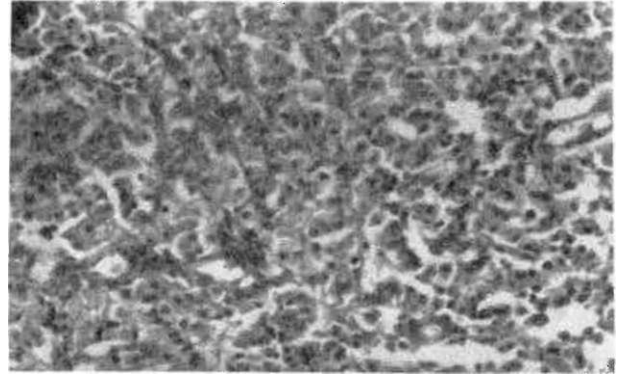
fossada, juguler ven arkasına doğru yerleşim gösteren 2x2 cm. çapında sert lenfadenopati bulundu. Laboratuvar tetkiklerinden, hemogram ve idrar tetkikleri normal, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, Na, Cl, alkalin osfataz, kolesterol, lipid, trigliserid ve fosfor normal sınırlarda. SGOT 62 IU/L, SGPT 55 IU/L, LDH 501 IU/L, total bilirubin 1.4 mg/dl, indirekt bilirubin 1.2 mg/dl, Ca++10.3 mg/dl (Normali 10.1 mg/dl), GruberVidal ve Brucella aglütinasyon testleri negatif. Protein elektroforezi ve OGTT normal, serum Fe ve Fe bağlama kapasiteleri normal sınırlarda. Gaitada parazit-parazit yumurtası görülemedi, kültüründe Salmonella-Shigella cinsinden bakteriler Öremedi. Mide sıvısında serbest asit yok, total asidite 2.5 mEq. Anti-HIV (—) negatif olarak bulundu.

Hastanın yatışında 1.6 mEq/L olan serum K⁺u, her gün 120-160mEq K⁺ verilmesine rağmen ortalama değer 2.9 mEq/L olacak şekilde normalin altında seyretti.

Teleradyografi ve öaryumlu ince barsak grafileri normal geldi. Batın ultrasonografisinde, karaciğerde



Şekil 3. Lenf düğümü; Yapıyı silmiş, fibrovasküler stroma ile ayrılmış solid kitleler ve trabeküllerden oluşan tümör dokusu. (H.F. x40)



Şekil 4. Lenf düğümü; Geniş sitoplazmalı ve hiperkromatik, nispeten uniform çekirdekli ve poligonal şekilli tümör hücreleri. (H.E.X200).

mikst yapıda hiperekojen hipoekojen, çevrelerinde halo oluşturan ve en büyüğü 3 cm çapa kadar ulaşan multipl lezyonlar. safra kesesinde ileri derecede dilatasyon saptandı. Pankreas iyi değerlendirilemedi (Şekil 1).

Abdominal BT'de karaciğerde 2-3 cm çaplarında metastatik tümör ile uyumlu multipl nodüler görünüm, safra kesesinde dilatasyon, pankreas başında yaklaşık 4 cm çapında izodens solid kitle ve paraaortik-parakaval bölgede patolojik boyutlarda lenfadenopati paketlen saptandı (Şekil 2).

Karaciğer ince iğne aspirasyon biopsi materyali Papanicolou yöntemi ile boyanarak incelendi ve endokrin malign tümör olarak rapor edildi. Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak incelenen supraklavikuler lenf düğümü eksizyon örneği metastatik karsinom olarak yorumlandı (Şekil 3-4). Preparatlar Grimelius boyası ile pozitif sonuç verdiği için orijinin endokrin kökenli malign tümör olduğu kanısına varıldı (21).

Hastanın serumu, VIP ölçümü için Prof.Dr.med.H.P. Seelig Laboratuvarlarına (Karlsruhe-Almanya) gönderildi. Sonuç 132.50 pg/ml. (Normali 32-63 pg/ml.) olarak bildirildi.

Hastaya VİPoma tanısı konularak Sandostatin (Ocreotide: SMS 201-995) tedavisi başlandı. İlk 4 gün 3x50 mcg, daha sonra 2x50 mcg. verildi. Hastanın genel durumu hızla düzeldi. Defekasyon sıklığı, şekli ve volümü normale döndü. Serum K⁺'u kendiliğinden yükselerek 4 mEq/l'nin üzerine çıktı. Tedavinin 16. günü tekrarlanan üst abdominal BT'de pankreas başındaki kitle çapının 3.2 cm.ye indiği ve hepatik metastazlarının çaplarında da küçülmeler olduğu bildirildi. Hasta günde 2x50 mcg. subkutan Sandostatin kullanması ve düzenli aralıklarla kontrole gelmesi önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hastamız yukarıda belirtilen klinik, laboratuvar, ultrasonografi, BT ve patolojik inceleme sonuçlarına dayanılarak, pankreas başının karaciğere ve lenf bezlerine metastaz yapmış adacık hücreli malign tümörüne bağlı VİPoma sendromu olarak kabul edilmiştir.

VİPoma sendromu pankreatik adacıklardan ya da ganglionöroma gibi nöral krestten kaynaklanan tümörlerin salgıladıkları vazoaktif intestinal polipeptidlerin etkisiyle oluşan bir klinik tablodur. Hastaların kliniği, şiddetli sekretuar diare, hipovolemi, hipokalemi ve asidozla karakterizedir (1). Tanı konulduğunda vakaların yarısında metastazların geliştiği saptanmaktadır.

VİPomalı hastalar yukarıda belirtilen klasik tablo dışında bazı belirti ve bulgularla da gelebilirler. Literatürde, ilk semptomu parolitik ileus olan bir vaka bildirilmiştir (2). Yine, birinde karaciğer metastazları yapmış sigmoid kolon tümörü bulunan, kolitis ülserozalı 2 olguda da VİPoma saptanmıştır (3,4). Hastalıkta semptomların tanı öncesi ortalama süresi 3 yıldır.

VİPoma tanısında pankreastaki tümörün görüntülenmesi önemlidir. Bunun için ultrasonografi, BT, MRI ve arteriografi başlıca görüntüleme yöntemlerini oluşturur (5,6). Primer ve metastatik lezyonların kalsifikasyon gösterdiği olgular da bildirilmiştir (7,8).

Hastamız 6 aydır hiç bir tıbbi tedaviye yanıt vermeyen daire, hipovolemi, hipopotasemi, hiperkalsemi ve ultrasonografi ve BT'de görüntülenen safra kesesi dilatasyonu bulguları ile VİPomanın tüm klasik özelliklerini taşımaktadır. Yalnız, ultrasonografi karaciğerdeki multipl metastazları göstermesine rağmen, pankreas başındaki tümör kitlesi ve lenf düğümü metastazları ancak BT ile saptanabilmiştir.

VİPoma'da kesin tanı histopatolojik inceleme ve serum VIP düzeyinin ölçümü ile mümkündür. Hastamızda karaciğer iğne aspirasyon biopsisi endokrin malign tümörle uyumlu, supraklavikuler lenf bezi biopsisi ise metastatik karsinom olarak bildirilmiştir. Olguda peptik ülseri düşündüren gastrik yakınmaların olmayışı, mide sıvısının serbest ve total asidite özellikleri, serum kalsiyum düzeyinde anlamlı bir yüksekliğin bulunmayışı nedeniyle MEN-1 düşünülmemiştir; pankreas başında tümör kitle ve karaciğerde metastatik lezyonların görüntülenmesi ve VIP düzeyinin yüksek çıkması ile de psö-

doVİPoma'dan uzaklaşmıştır. VIP düzeyinin 132.50 pg/ml. olarak belirlenmesiyle tanı kesinleştirilmiştir.

VİPoma'da radikal tedavi, mümkün olan tüm vakalarda tümörün eksizyonudur (19). Fakat olguların %50'sinde metastazlar gelişmiş olduğundan bu uygulama gerçekleştirilemez (1). Literatürde, hepatik metastazları olan bir vakada ortotopik karaciğer transplantasyonu ve tümörlü pankreasın rezeksiyonu ile başarı sağlandığı bildirilmiştir (14). Somatostatin tedavisi ile düzelen bazı olgularda rezeksiyon olanığı doğabilmektedir (16). Bu şans mümkün olan her vakada kullanılmalıdır (15)

Bu tümörler kemoterapötiklerden streptozocine %90 duyarlıdır. Ayrıca dacarbazine ve 5-Fluorouracil de etkilidir. Adriamycine ve interferon konusunda yeterli deneyim yoktur. Kombinasyon kemoterapilerinin daha etkili olduğu bildirilmektedir. Antidiaretikler, indometacin, lithium karbonat ve steroidler diyarenin kontrolünde etkili olabilirler (1,17).

Son zamanlarda somatostatin ve onun analogu olan ocreotide'nin (SMS 201-995) VIP sekresyonunu inhibe ettiği ve hatta tümör kitlelerinde regresyon sağladığı görülmüş ve bu uygulama hastalığın standart tedavi yöntemlerinden biri haline gelmiştir (1,10-13). İlaç subkutan olarak uygulanır ve günlük optimal doz 2x50 ile 3x50 mikrogramdır.

Bilindiği gibi somatostatin VİPoma dışında GH ve TSH salgılayan ön hipofiz tümörleri, karsinoid, glukagonoma, gastrinoma ve insulinoma üzerine de etkilidir. İlacın aynı zamanda antineoplastik özelliği de vardır (9-13). Yalnız bu son etkinin kesinliği konusunda şüphe belirten yayınlar da mevcuttur (18). Olgumuzda, pankreastaki primer tümörün çapında küçülme olmasına karşın metastazların boyutlarında bir değişiklik saptanmamıştır. Bu konuda kesin bir kanıya varabilmek için hasta aylık kontrollerle izlemeye alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Guenter JK. Proceedings of symposium Gastrointestinal endocrine tumours, diagnosis and management Role of somatostatine analogue SMS 201-995 Am J Med 1987; 82(5B):37-47.
2. Kaberstein B, Eysselein VE. Baizer K, et al. Paralytic ileus as an initial manifestation of malignant VİPoma of the pancreas. 2-Gastroenterol 1990; 28(6):295-301.
3. Bradley C, Haddock G. Pickard RG. et al. Metastatic VİPoma arising from clonoid primary tumour. Eur J Surg Oncol 1989; 15(4):385-9.
4. Yanagi H, Kasunoki M, Sakanoue Y, et al. Vipoma of the pancreas complicating ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1991; 86(8):1066-69.
5. Riestra S, Suarez A, Rodrigo L, et al. VİPoma of the pancreas. Rev Esp Enterol 1990; 77(5):377-83.

6. Tjan A, Than RT, Jansen JB, et al. MR, CT and ultrasound findings of metastatic ViPoma in pancreas. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13(1): 142-4.
7. Leisse CRM, Klose KC. Calcified liver metastases from a calcified pancreatic ViPoma. *Computed tomographic visualisation. Radiol* 1990; 30(10):487-8.
8. Fassbender CM, Budrsel R, Seelis R, et al. Liver calcification in metastasizing ViPoma. *Deutsh Med Wochensehr* 1989; 114(38): 1445-49.
9. Brunnani A, Crespi C, De Martin M, et al. Four year treatment with a long acting somatostatin analogue in a patient with Verner-Morrison Syndorem. *J Endocrinol Invest* 1991; 14(8):685-9.
10. Niitsu Y, Goto Y, Maeda M, et al. Successful treatment of a ViPoma by continious infusion somatostatin analogue (SMS 201-995). *Aliment. Pharmacol. Ther* 1988; 2(8):269-79.
11. Harris AG. Future medical prospects for sandostatin. *Z-Gastroenterol* 1990; 28(2):55-60.
12. Buchanan KD, Collins JS, Varghese A, et al. Sandostatin and Belfast experience. *Digest* 1990; 1:11-4.
13. Christiansen C. The somatostatin analogue SMS 201-995 in long term treatment of ViPoma. *Ugeskr-Leager* 1990;152(51):3851-53.
14. Bramley PN, Louidge JPA, Losovsky MS, et al. Treatment of metastatic ViPoma by liver transplantation. *Clin Transplant* 1990; 4:276-8.
15. Akorstrom G, Johansson H, Grama D. Surgical treatment of endocrine pancreatic lesions in MEN-1. *Acta Oncol* 1991; 30(4):541-5.
16. Brichard B, Frasse R, Buts JP, et al. ViPoma in a adolescent. Treatment with a delayed action somatostatin analogue, ocreotide or SMS 201-995, and surgical removal. *Acta Gastroenterol* 1990; 53(2):188-97.
17. Cortes-Funes H, Colomer R. Apud cell cancers, in: Droz JP, Civtkovic E, Armand JP, Khoury S (eds). *Handbook of chemotherapy in cilinical oncology*. Paris Cedex 16 France FUS 1988:278-80.
18. Creutzfeldt W, Bratsch HH, Jacobaschkl U, et al. Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and ocreotide. *Acta Oncol* 1991; 30(4):529-35.
19. Sheppard BC, Norton JA; Doppman JL, et all. Management of islet cell tumorus in patients with multipl endocrine neoplasia. A prospective study. *Surgery* 1989; 106(6):1108-17.
20. Bani Sacchi T, Bani D, Biliotti G. Are panceratic VIPomas para-neuron neoplasms? A clue to the neuroectodermal origin of these tumors. *Pancreas* 1992; 7(1):87-97.
21. Capella C, Polak JM; Buffa R, et al. Morphlogic patterns and diagnostic criteria of VIP-producing endocrine tumours. *Cancer* 1983; 52:1860-74.