

# VIPoma Sendromu

Yard.Doç.Dr.Oğuz ÖZBAY, Yard.Doç.Dr.Köksal ÖNER, Uz.Öğr.Dr.Sinan AKÇA, Doç.Dr.İsmail ARSLAN, Uz.Öğr.Dr.A.İhsanUZAR, Prof.Dr.Mesut PEKCAN, Prof.ür.Fahrettin ALPASLAN

GATA ve Tıp Fak. Genel Cerrahi ABD ve Tıp Fak. Patoloji ABD, ANKARA

## ÖZET

*Pankreasın diarejenik tümörlerinden olan VIPomalar 32 yıl önce Verner-Morrison tarafından ortaya koyulmuş olmasına rağmen konu ile ilgili gerek patofizyoloji gerekse tedavi çalışmaları halen devam etmektedir.*

*ishal, hipokalemi, pankreasta tümöral kitle ile başvuran 61 yaşındaki hasta VIPoma ön tanısı ile opere edildi. Operasyon sonrası şikayetleri tamamen ortadan kalkan hastanın postoperatif devresinde problem olmadı. Patolojik tanısı Malign adacık hücresi olan bir olgumuz sunularak VIPomaların tanısı ve tedavisindeki gelişmeler gözden geçirilmiştir.*

Anahtar Kelimeler: VIP, VIPoma, Pankreatik adacık tümörü.

1957'de Priest ve Alexander Adacık hücreli (islet celi) tümör, sulu diare ve hipopotasemi ile seyreden bir hasta rapor etmişlerdir. Steroid tedavisine 1 yıl kadar cevap veren olgunun daha sonra tedaviye inatçı hale gelerek, ölümlü sonuçlandığını bildirmişlerdir. Bu olgudan 2 yıl önce Zollinger ve Ellison muhtemelen Zollinger-Ellison sendromunun değişik bir şekli olabilecek "insulin sekrete etmeyen, peptik ülserli, adacık hücre tümörü" olan bir olgu yayınlamışlardır (1,4,11).

1958 yılında ilk defa North Carolina, Duke Üniversitesinden Verner ve Morrison adacık hücreli tümör, hipopotasemi, sulu diare ile seyredip ölümlü sonuçlanan bir sendroma dikkat çekmişlerdir. Bu sendromun pankreatik kolera, Verner-Morrison sendromu, Watery Diarrhea, Hipokalemi ve Achlor-

Geliş Tarihi: 20.1.1990

Kabul Tarihi: 23.3.1990

Yazışma Adresi: Dr.Oğuz ÖZBAY  
GATA Genel Cerrahi ABD  
Etilik-ANKARA

## SUMMARY

### VIPOMA SYNDROM

*Although VIPomas; one of the diarehegenic tumors of the pancreas has been described by Verner Monison 32 years ago, the patohophysiological and therapeutic studies are still continuing.*

*A 61 years old patient admitted with the complaints of diarrhea, hypokalemia and a pancreatic tumoral mass was operated with the preoperative diagnosis of VIPoma. The patients didn't have any complaints at the postoperative period.*

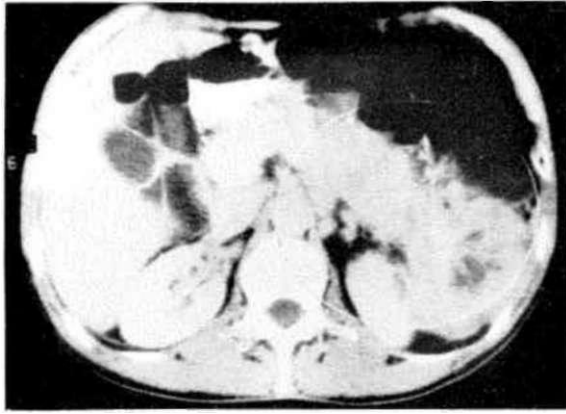
*A case of VIPoma with malign islet cell histological type is presented and both diagnostic and therapeutic modalities are evaluated,*

KeyWords: VIP, VIPoma, Pancreatic islet cell tumor.

hydria (WDHA sendromu) ve VIPoma sendrom gibi sinonimleri vardır. Pankreatik kolera sendromu Asyada görülen kolera'ya benzemesi açısından uygun görülmekle beraber pankreasın dışındaki tümörlerle de olabileceği için bu terim uygun değildir. Bloom ve arkadaşlarının 1972'de plazmada ve tümörün kendisinde vazoaktif intestinal peptid'i (VIP) izole etmeleri ile patofizyolojiye açıklık getirmişlerdir (4,5,11).

Pankreastan VIP sekrete eden tümörler olguların büyük çoğunluğunu oluşturmakla beraber, nöroblastomalar, bronkojenik karsinomalar, ganglionöromalar ve feokromasitomalarda da VIP'in doku ve plazmada yüksek olarak bulunduğu belirlenmiştir (1,11,15).

VIP 28 aminoasitten meydana gelmiş, yapı olarak sekretin ve glukagona oldukça benzerlik gösteren bir polipeptid'dir. Peptid ile ilgili çalışmalarda 1976'da VIP'in sentral ve periferik sinir dokularında da gösterilmesi ile polipeptidin bir nöropeptid, nörotransmitter veya nöromodulator olabileceği düşünülmektedir (4,11,12).



Şekil 1. Pankreas distalinde kitle (CAT)

VIP'oma episodik şiddetli diare, hipoklorhidri, hipokalemi ve metabolik asidoz ile seyreden bir klinik tablodur. Gastrik asiditenin düşmesi VIP'in direkt gastrik mukoza üzerine inhibitör etkisine bağlıdır (10).

Diare ise VIP'in intestinal sekresyonu artırması ile meydana gelmektedir. Hipovolemiye bağlı hiperaldosteronizm olması yanında VIP'in renin sekresyonunu stimüle ettiği ve hipokalemiyi şiddetlendirdiği bilinmektedir. Olguların %20'sinde yüzde ve gövdede yama tarzında flaş (kızarıklık) meydana gelmektedir. Olguların %25-75'inde, hiperkalsemi bazı vakalarda ise diarenin oluşturduğu hipomagnezemi kökenli tetaniler gelişir. VIP'in karaciğer üzerine glikojenolitik etkisi ile hastaların %20-50 sinde hiperglisemi görülmektedir.

VIPoma'nın tanısı, günde 700 cc'yi geçen diare, artmış VIP ve artmış VIP'in kaynağının gösterilmesi ile konulmaktadır. VIP normal değerleri 0-190 pg/ml; VIPoma sendromunda görülen değerler ise 950-1000 pg/ml (ortalama)'dır. VIPomalarda ölçülen en düşük değer 225 pg/ml olarak belirlenmiştir (1,5,11,12).

## GEREÇ VE YÖNTEM

F.C. 61 yaşındaki erkek hasta diare, halsizlik, kilo kaybı şikayetleri ile 4.1.1990 günü servisimize yatırıldı. 2.5 yıldan beri, önceleri daha hafif iken halen günde 3-4 kez bol sulu gaita (1.5-2 lt/gün) çıkardığını ifade eden hasta, muhtelif anti-diareik ilaçlar ve steroidlerden istifade etmediğini belirtmektedir. Son bir ay içinde ishal şikayetlerinin artması, halsizlik ve kilo kaybı (6-7 kg) nedeniyle yatırıldı. Özgeçmişinden 3 yıl kadar önce geçirdiği TUR (transüretral rezeksion) operasyonu sırasında yapılan batin U.S'da pankreas kuyruğunda 75 mm çaplı kitlesinin olduğunu belirtildiği öğrenildi.

Fizik Muayene: Genel durum tabii, TA: 110/60 mmHg, N:68 dk. regüler. Cilt Turgoru ve tonus azalmış

olarak belirlendi. Başka müsbet bulgusu olmayan hasta, Pankreas da tümöral kitle (VIPoma) ön tanısı ile yatırıldı.

Laboratuvar Bulguları: Kan potasyumu 2.7-2.4-2.5 meq/lt olarak (N:4.2-5.2) tesbit edilen hastanın AKŞ:110-115 mg/dl (65-107), kan amilazı 265-204'ü (N.60-180 ü) idi. Mide asidite tetkikinde: Serbest asit %25 (N:%15-55), Total asit: %31.6 (N:%30-70) olarak bulundu. Kan kalsiyum düzeyi normal olarak değerlendirildi. Abdominal CAT:Pankreas kuyruk kısmı 75 mm. çapında-sınırları keskin belirlenemeyen, ortası daha düşük dansiteli kitle görünümü mevcuttur (Fig. 1).

Abdominal U.S: Pankreas ve kanalı tabiidir. Dalak altında kapsülü zorlayan 75 mm çapında hiperekojen, hafif kalsifikasyonlar gösteren kitle izlenmektedir.

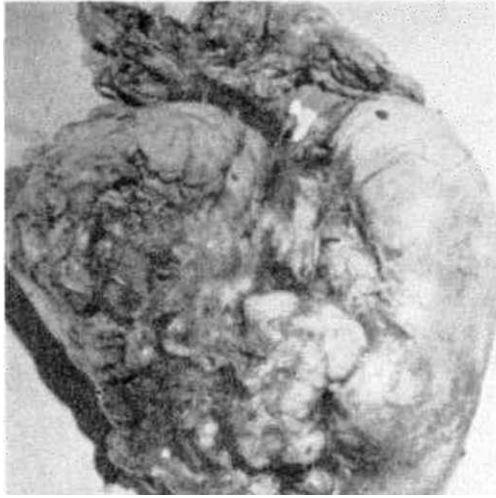
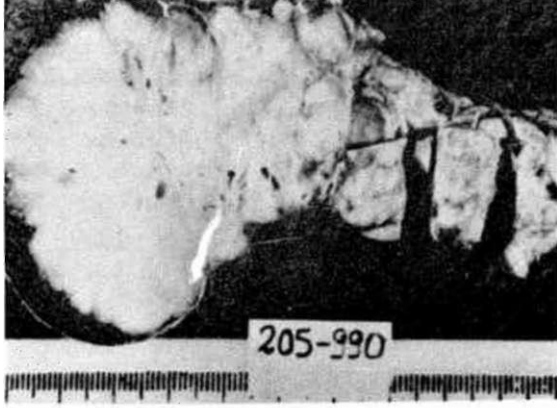
Hastaya subklavian kateter takılarak intravenöz hiperalimentasyon tedavisine alındı. Ayrıca kan potasyum düzeyinin normale getirilmesi için günde 120 mEq potasyum IV olarak verildi. Potasyum seviyesinin 3.5 mEq/lt üzerine çıkması sonucu hasta 9.1.1990 günü öpere edildi.

Operasyon: Operasyonda pankreas kuyruğunan orijini almış, dalak hilusuna invaze olmuş, çevre dokulara fiksasyongösteren tümöral kitle belirlendi. Çöliak, paraaortik ve barsak mezosunda lenfadenopati ve karaciğerde metastaz gözlenmedi.

Dalağın serbestleştirilmesinden sonra kitle çevre dokulardan kurt ve keskin diseksiyonlarla, süp. mezenterik vene 2-3 cm mesafeye kadar serbestleştirildi. Pankreasın koter yardımı ile kesilmesinden sonra tümör ve dalak enblok olarak çıkarıldı (Şekil 2). Geride kalan pankreas içinde pankreas kanalı bulundu bağlandı. Ayrıca pankreas parankimi çevresinden pursestring tarzında 2 numara ipek dikiş geçirilerek pankreas, ipek hafif içeriye gömülecek tarzda sıkıştırıldı. Kanama kontrolünü takiben yöreye dren konularak ameliyata son verildi.

Postoperatif erken dönemde akciğer atelektazisi ve barsak peristaltizminde hipoaktiviteye bağlı distansiyon problemleri olan hasta 4. günde oral olarak beslenmeye başlandı. Normal Vasıflı, günde bir kez gaita yapan hastanın herhangi bir ishal ve hipokalemi problemi olmadı. Patolojik tanı: 15.1.1990-B205-90

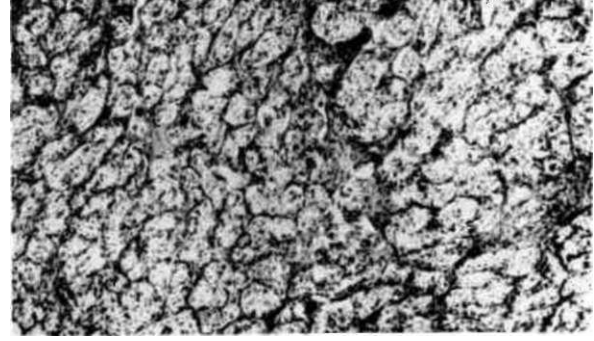
1. Malign islet celi tümör
2. Dalak parankiminde tümöral infiltrasyon mevcuttur
3. Pankreas cerrahi sınırlarda tümör mevcut değildir
4. Düşük mitotik aktivite izlenmektedir (Şekil 3,4).



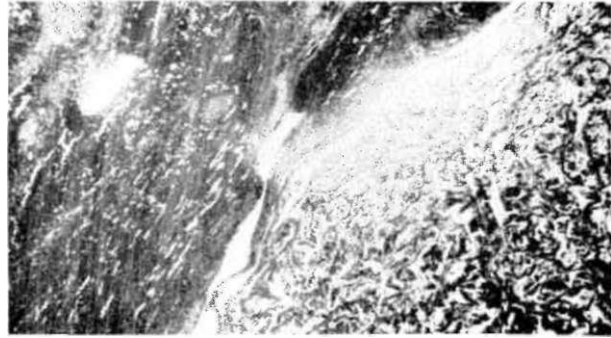
Şekil 2, Pankreas distal ve dalak materyalinin gros ve kesit görünümü (Tumoral doku dalak içine infiltre).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Pankreasın endokrin tümörleri ile ilgili olguların literatürde daha sıkça görülmesi, tanıda immünohistokimyasal, radioimmunoassay ve elektromikroskopik tetkiklerin kullanılmasının bir sonucudur. Pankreatik tümörlerin %50'sinde tabloya hakim olan peptid yanında, klinik olarak silik fakat immünohistokimyasal olarak belirlenebilen değişik peptidler (PP-pankreatik polipeptid, glukagon, nörotensin, kalsitonin, gastrin, somatostatin, prostoglandin) hastalığın aynı prekürsör



Şekil 3. Alveolar yapı oluşturan tumoral doku.



Şekil 4. Dalak dokusuna infiltre alveolar yapı oluşturan tümöral doku.

hücrelerden orijinini aldığını düşündürmektedir (1,4,11,13,14).

Pankreasın endokrin tümörlerinden VIPoma, profüz diare, hipopotasemi, bazı olgularda aklorhidri veya hipoklorhidri, kanda ve patolojik dokuda artmış VIP (vazoaktif intestinal peptid) konsantrasyonları ile karakterize bir tümördür. VIP'in sağlıklı kişilere infüzyon tarzında verilmesi ile semptomların ortaya çıktığı ve barsaktan sekresyonun ileri derecede arttığı gösterilmiştir. Sekretuar ishalin VIP yanında pankreatik

polipeptid, kalsitonin ve progtaglandin etkisi ile meydana gelebildiği bilinmektedir. Bu sendromda VIP majör mediator olarak görülmekle beraber, bazı pankreatik islet celi tümörlü olgularda VIP yüksek olarak belirlenememiştir. VIPoma sendrom tanısını destekleyen önemli unsurlardan birisi de klinik tablonun yanında kanda yüksek VIP seviyesi, pankreasta tumoral kitle ve kitlenin çıkarılması ile VIP'in düşmesi ve klinik tablonun ortadan kalkmasıdır. Son zamanlarda VIPoma'lı hastalarda VIP ile beraber yüksek olarak bulunan PHI (peptide histidin izolösün) ve PHM (peptid histidin metionin)'nin klorid sekresyonunu provoke ettiği ve VIP aminoasit sırasına benzerlik göstermesi nedeniyle VIP'e sinerjistik etki gösterdikleri ve enterositlerden salgılandıkları gösterilmiştir (1,3,10,11,12).

Gaita miktarının 700 cc/gün üzerinde olması VIPoma tanısını destekler. Olgumuz ise 1.5-2 lt kadar olan sulu diare nedeni ile doktora başvurduğunu belirtmektedir. Gaita sulu kıvamdadır ve gaita günlük miktarının arttığı durumlarda gaita osmolalitesi kan osmolalitesine eşdeğer hale gelmektedir.

Hastalığın tanısında önemli olan VIP'in, olgumuzda materyalin özel solüsyonda fıkse edilememesi (Bouin's solüsyonu) ve radioimmüoassay-VIP çalışılmaması nedeni ile kan seviyesi baktırılamamıştır. Radioimmüoassay olarak VIP belirleyen merkezler arası farklılıklar eskiden birçok karmaşalar meydana getirmekle beraber günümüzde aşağıdaki laboratuvarlar güvenilir olarak VIP seviyesi bakılmaktadır; Stephen R.Bloom, London, Englan, Jan Fahrenkruf and 0 ve B.Schaffalitzky de Muckadell, Copenhagen, Demark; Thomas M. O'Dorisio, Columbus, Chio; Sami I.Said, Dallas Texas, H.Walsh, Los Angeles, California. Halen piyasada bulunan kit'ler Bio Assay Laboratuvarlarının olup sorumluluğu Dr.Thomas M.O'Dorisio tarafından üstlenilmiştir.

Diğer seretagog peptidlerin araştırılması için, tek plazma örneğinde peptid profili çalışan laboratuvarlar; Dr.Thomas M.O'Dorisio, Columbus, Ohio; Dr.Stephen R. Bloom, London England'dır. Örnek göndermek için 10 ml kan; 5.000ü aprotonin ve EDTA ihtiva eden buz içindeki tüplere alınır. Santrifüje edildikten sonra plazma kuru buz içinde -25 derecede radio immunoassay laboratuvarına gönderilmek üzere bekletilir (1,4,11,13,14).

Hastamızda AKŞ'nin %110-115 mg olması ve tümörün çıkarılması ile normal sınırlara dönmesi VIP'in glikojenolitik etkisine bağlamıştır. Postoperatif devrede kan amilaz yüksekliği ise pankreasın tümör ile invazyonu sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Hastanın preoperatif devrede serbest asidi normal; total asidi alt

sınırdaki bulunmuş ve tümörün çıkarılmasından sonra hastaya H2 reseptör blokörleri ile profilaksi uygulanmıştır. Zira Rebound hiperasidate ve buna bağlı semptomatik gastrik şikayetler tümörün çıkarılması sonucu sıkça görülmektedir.

Hastalığın tabii seyrinde hasta genellikle ishal sonucu oluşan su, tuz ve aşırı bikarbonat kaybı nedeni ile gelişen asidoz sonucu kaybedilmektedir. Hastalar genellikle semptomlarının başlamasından ortalama 3 yıl sonra doktora başvurumaktadırlar. Kitlenin total olarak çıkarılması tanının erken konulmasıyla mümkündür. Tümörlerin %20'si mikroadenom veya hiperplazi şeklinde görülür. Mikroadenomların belirlenmesinde intraoperatif ultrasonografinin yararlı olduğu belirtilmektedir. Çocuklarda VIP yüksekliği ve ishale seyreden vakaların %80'nin, ganglionöroma olduğunun bilinmesi tümörün eksplore edilmesi sırasında önem kazanmaktadır. Tümörün gösterilemediği veya eksplorasyonda belirlenmediği durumlarda %75 distal pankreatektomi önerilmektedir. Bunun yanında hastanın yaşı, genel durumu göze alınarak son zamanlarda somatostatın analogu olan octreotide (Sandostatın), injeksiyonları ile medikal tedavi denenebilir, inopere olgularda olabildiğince fazla miktarda tümörün çıkarılması (Debulking) önerilmektedir. Olgumuzda dalağa invazyon gösteren 7-8 cm. çaplı tümör, dalak ile beraber sağlıklı dokuya kadar rezeke edilmiş ve herhangi bir metastaza rastlanmamıştır (7,11,12).

Cerrahi girişimden önce hasta sandostatın ile regüle edilip, potasyum ve sıvı açığı giderilerek hazırlık yapılır. Hasta inopere ise ciltaltına 50.100 u.g octreotide her 6-8 saatte bir verilerak dramatik iyilik sağlanır. Octreotide ile tedavi edilen 17 vakalık seride semptomların tekrarlandığı ve doz artırılmasına ihtiyaç duyulduğu ve kısa zamanda 1200 u.g çıkıldığı belirtilmektedir. Octreodite'e yanıt alınamayan olgularda steroid denenmelidir. Steroidler octreotide ile birlikte de verilebilir.

Octreotide'in etki mekanizması belirlenememiştir. Olasılıkla hem tümörde polipeptid üretimini hemde enteros't seviyesinde sekresyonu inhibe etmektedir. Octreotide'den önce bu amaca yönelik olarak kullanılan ilk ilaç 60-80 mg prednisolon'dur.

Tıbbi tedavide kısa süreli de olsa semptomları kontrol edebilen bir çok ilaç kullanılmıştır (Tablo 1) (6,8,9,11,12).

Tümörün rezeke edilemediği ve metastazların olduğu durumlarda kemoterapi olarak 5-FU ve strep-

Tablo 1. Vipoma Sendromlannda Tedavi Rejimleri (12)

| Seçenekler                                    | Öneriler   |
|---|--|
| <b>Akut supportif</b>                         |  |
| IV mayı                                       | 6 lt/gün üstüne çıkılabilir.   |
| Hipokalemi ve metabolik asidozun düzeltilmesi | Sıklıkla 350 mEq/gün K gereklidir.   |
| <b>Peptid/Peptidomimetik</b>                  |  |
| Somatostatin/Octreotide                       | Semptomatik tedavide lik seçenektir.   |
| <b>Farmakoterapi</b>                          |  |
| -Kortikosteroidler                            | Vipomalarda %90 üstünde başarılıdır.   |
| -L2 agonistler                                | Bugrubtaki bütün ilaçlar absorpsiyonu artırır. En etkili olanı kortikosteroidlerdir. Fakat geçici olarak etkilidirler. |
| -Anjiotensin II                               |  |
| -İndomethacin                                 |  |
| -Lithium carbonate                            |  |
| -Pheothiazines                                |  |
| -Opium'lar                                    |  |
| -Propranolol                                  |  |
| -Kalsium kanal bloleden                       |  |
| -Adenilat sıklaz inhibitörleri                |  |
| <b>Cerrahi</b>                                | İlk tedavi seçeneğidir. Çıkarılmayan olgularda parsiyel rezeksiyonlar yapılmalıdır.                                    |
| <b>Kemoterapi</b>                             |  |
| -Streptozotocin                               | Kombinasyonlar daha kullanışlıdır. Fakat geçici remisyon sağlarlar. Renal bozukluk tedavii engelleyebilir.             |
| -5. Fluorouracil                              |  |
| -Cholorozotocin                               |  |
| -DTIC   |  |

tozotocin vakaların %65'inde etkili olmuştur. Streptozotocin'intek başına verilmesine göre kombinasyonlarda alınan cevap iki kat fazla olmuştur. Chlorozotocin, streptozotocin'e göre daha az emetik ve daha az nefrotoksiktir. Etkisi streptozotocin kadardır. DITC (Dimethyltriazinoimidazole-carboxamide), Human lökosit interferon ve adriamicin'nin streptozotocin ile kombinasyonları az sayıda hasta grubunda denenmiş ve geçici olarak semptomatik etkili oldukları belirlenmiştir. Kemoterapiye cevap genellikle VIP seviyesinde düşme veya sekretuar diarenin iyileşmesi ile ortaya çıkmaktadır (9,11,12).

Olgumuzda hipokalemi, dehidratasyon, kilo kaybı ile seyreden tablo tümörün tamamen çıkarılması ile normale dönmüştür. Lenfadenopati ve metastazı olmayan hasta henüz 3 ayını doldurmuş ve semptomsuz olarak yaşamını sürdürmekte ve 3 aylık periodlarla takip edilmektedir.

Sonuç olarak, pankreasın endokrin tümörleri ve VIPomalar nadir görülen ve sekretuar mekanizmaları tamamen ortaya koyulamamış tümörlerdir. VIP'in yüksek olması VIPomalar için spesifik olmakla

beraber, günümüzde VIP'in sinir hücrelerinden salgılanan bir nöromediatör olduğuna inanılmaktadır. Hastalığın tanımlanmasında ve dianozunda VIP ile diğer pankreatik polipeptidlerin immunoassay ve immünohistokimyasal yöntemlerle belirlenmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Bloom SR, Gardner JD: The VIP Controversy. *Digest. Dis* 23(4): 370-73,1978.
2. Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE: Vasoactive intestinal peptide and Watery-diarrhea syndrom. *Lancet* 7:14-15, 1973.
3. Bloom SR, Chrostofides ND, Yiangan T, et al: Peptide histidine isoleucine (PHI) and Verner-Morrison syndrome. *Gut* 24:473-76, 1983.
4. Capela C, Polak JM, Buffa R, Tapia FJ, Usellini L, Bloom SR, Solcia A: Morphologic Patterns and Diagnostic Criteria of VIP-Producing Endocrine Tumors. *Cancer* 52 (10): 1860-74, 1983.
5. Clement D, Elias E: regression of metastatic VIPoma with somatostatin analogue SMS 201-995. *Lancet* 1: 874-77, 1985.
6. Dharmasathaphorn K, Binder JJ, Dobbins JW: Somatostatin stimulates sodium and chlorideabsorption in the rabbit ileum. *Gastroenterol.* 78:1559-64,1980.
7. Dunnick NR, Doppman JL, Mills SR, McCarthy DM: Computed tomography detection of non-beta pancreatic islet cell tumors. *Radiology* 135:117-20,1980.
8. Jaff BM, Kapen DF, DeSchiyver-Keckemeti K, et al: Indomethacin-responsive pancreatic cholera. *N.Eng. J.Med.* 297:817-19,1977.
9. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM: Therapy of malignant AUPD cell tumors: Effectiveness of DTIC. *Cancer* 51: 790-95,1983.
10. Krejs GJ, Fordtran JS, Bloom SR, Fahrenkrug J, Muckadell OBS, Fischer JE, Humphrey CS, O'Dorisio T M, Said SI, Walsh JH, Shulkes AA: Effect of VIP Infusion on Water and Ion Transport in the Human jejunum. *Gastroenterol.* 78:722-27,1980.
11. Krejs GJ: VIPoma Syndrome. *Am.J.Md.* 82(suppl 5 B): 37-47,1987.
12. O'Dorisio T M, Mekhjian HS, Gaginella TS: Medical therapy of VIPomas *Endoc. Metabol. Clin.N.Am.* 18 (2): 545-56,1989.
13. Perin PC, Paoli M, Guiso G, Sapino A, Papotti M, Coda R, Ragano G: A Combined Glucagonoma and VIPoma Syndrome, *Cancer* 62: 2576-79,1988.
14. Polak JM, Bloom SR, Adrian TE, Heitz P, Bryant MG, Pearse AGE: Pancreatic Polypeptide in Insulinomas, Gastrinomas, VIPomas, and Glucagonomas, *Lancet* 14: 328-30,1976.
15. Said SI, Faloona GR: Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in a watery-diarrhea syndrome due to pancreatic, bronchogenic and other tumors. *N.Engl. J.Med* 293:155-59,1975.