



Kronik sulu ishal ve hipokalemiye neden olan vazoaktif intestinal polipeptit salgılayan tümör

Vasoactive intestinal peptide releasing tumor which caused to chronic watery diarrhea and hypokalemia

Ali Kanık¹, Maşallah Baran¹, Özlem Çayan¹, Kayı Eliaçık¹, Tunç Özdemir², Mehmet Helvacı¹, Emre Çeçen³

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İzmir, Türkiye

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Özet

Sulu ishal, hipokalemi ve aklorhidri sendromu, vazoaktif intestinal peptit üreten bir tümörün neden olduğu kronik sekreteruar ishalin nadir bir nedenidir. Bu yazıda dört aydır sulu ishal, karın şişliği nedeniyle çeşitli merkezlerde araştırılmasına rağmen tanı konulamamış, vazoaktif intestinal peptit salgılayan sağ sürrenal yerleşimli gangliyonöroblastom tanısı alan 15 aylık bir kız olgu sunulmuştur. (Türk Ped Arş 2014; 49: 160-2)

Abstract

Watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria syndrome is a rare cause of chronic secretory diarrhea arising from a vasoactive intestinal peptide releasing tumor. In this article, a 15-month old female patient with watery diarrhea and abdominal distension which lasting four months is presented. In different centers no diagnosis could be made although investigations. The patient was diagnosed with vasoactive intestinal peptide releasing ganglioneuroblastoma localized in the right surrenal gland. (Türk Ped Arş 2014; 49: 160-2)

Anahtar Kelimeler: Çocuk, gangliyonöroblastom, sekreteruar ishal, vazoaktif intestinal polipeptit

Key words: Child, ganglioneuroblastoma, secretory diarrhea, vasoactive intestinal peptide

Giriş

İlk kez 1958 yılında Verner ve Morrison (1) tarafından tanımlanan sulu ishal, hipokalemi ve aklorhidri (SİHA) sendromu, vazoaktif intestinal peptit (VIP) üreten bir tümörün neden olduğu kronik sekreteruar ishalin nadir bir nedenidir. Erişkinlerde SİHA sendromunun büyük bir kısmı pankreas adacık hücre adenomu ve hiperplazisinden kaynaklanır (2, 3). Bunun aksine çocuklarda çoğunlukla adrenal medulla veya sempatik gangliyonlarda nöral krest hücrelerden kaynaklanan VIP salgılayan tümörden kaynaklanır (4). Bu yazıda dört aydır sulu ishal, ağır beslenme bozukluğu, karın şişliği nedeniyle çeşitli merkezlerde araştırılmasına rağmen tanı konulamamış, VIP salgılayan sağ sürrenal yerleşimli gangliyonöroblastom tanısı alan 15 aylık bir kız olgu sunulmuştur.

Olgu

On beş aylık kız hasta dört aydır günde ortalama 10-12 kez olan büyük hacimli sulu ishal nedeniyle hastanemize başvurdu. Kronik ishal nedeniyle daha önce iki merkezde araştırılmış, verilen tedavilere rağmen yanıt alınamamıştı. Doğum kilosu ve boyu 50 persantilde olan olgunun kabulde ağırlığı 7 080 g (- 6,1 SS), boyu 64 cm (-4,9 SS), yaşamsal bulguları normal sınırlardaydı. Halsiz ve kaşektik görünümde, karında gerginlik, ciltte pigmentasyon artışı dışında diğer fizik muayene bulguları normaldi (Resim 1). Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 9,6 g/dL, lökosit 16 100/mm³, trombosit 611 000/mm³, serum sod-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ali Kanık, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İzmir, Türkiye. E-posta / E-mail: dralikanik@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 14.06.2012 **Kabul Tarihi / Accepted:** 10.09.2012

©Telif Hakkı 2014 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI:10.5152/tpa.2014.1054



Resim 1. Hastanın genel görünümü



Resim 2. Sağ sürrenal bölgede, sağ böbreğe bası yapan, 4 cm çapında solid doku lezyonu

yum 130 mmol/L, potasyum 2,3 mmol/L, klor 104 mmol/L idi ve kan gazında metabolik asidozu vardı. Dışkı ozmotik açığı 32 mosm/L (salgısal ishal), dışkıda indirgen madde ve yağ negatif saptandı. Dışkı kültürü ve parazit incelemesi negatifti. Serum glukoz, böbrek ve karaciğer işlev testleri, im-

münglobülin seviyeleri normal düzeydeydi. Çölyak antikorları ve ter testi negatifti. Daha önceki merkezde yapılan üst sindirim sistemi endoskopi ve biyopsisi normal olan olgunun tedaviye rağmen aynı sıklıkla ishal ve iyon açığının devam ettiğinin gözlenmesi nedeniyle tedaviye dirençli sekreteruar ishal düşünülerek hormon salgılayan tümörler açısından ileri incelemesi planlandı. Karın ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografide (BT) sağ sürrenal lojunda 41x36 mm çapında kitle izlenimi veren hipoekoik lezyon saptandı. Üst karın manyetik rezonans grafide (MRG) sağ sürrenal bezde 4 cm çapında öncelikle nöroblastom veya gangliyonörom düşündürülen kitle saptandı (Resim 2). Serum VİP, idrar metanefrin, idrar vanilmandelik asit düzeyleri yüksek saptandı (sırasıyla 247 ng/L [23-63], 62,1 µg/g [6,7-52,0], 4,3 mg/g [0,5-2,5]). Sağ sürrenal kitle nedeniyle ameliyat edilen olguda 35 g ağırlığında ve 4,5x4x4 cm çapında kitle çıkarıldı. Histopatolojik inceleme gangliyonöroblastom ile uyumlu bulundu. Metastatik değerlendirme amacıyla, iki taraflı iliak kemikten yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde tümör tutulumu saptanmadı. Evre 1 (Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi'ne [INSS] göre) olarak değerlendirilen olguya ek tedavi verilmedi. Kontrol idrar vanilmandelik asit (VMA) düzeyi normal bulundu. Ameliyat sonrası izleminde ishali tamamen kesilen, laboratuvar bulguları düzelen olgu, bir yıldır sorunsuz izlenmektedir.

Tartışma

Vazoaktif intestinal peptit, özellikle sindirim sisteminde geniş etkileri olan bir polipeptit hormondur. Bağırsaklarda sodyum, klor ve suyun emilimini engelleyerek ve salgıyı artırarak salgısal ishal, su ve kilo kaybına neden olur. Bağırsaklarda potasyum salgısını uyararak hipokalemiye yol açar. Gastrik asit salgısının baskılanması ile hipoklorhidriye neden olabilir (4, 5). Bu etkilerinin yanısıra kemik resorpsiyonunu artırması ile hiperkalsemi, kan damarlarını genişletici özelliği ile yüzde kırmızı ve hepatik glikojenoliz ile hiperglisemi yapıcı etkileri de vardır (2).

Bu sendroma sahip hastalar belirgin olarak yoğun salgısal ishal, su ve kilo kaybı ile başvurmaktadır. Sendromun ilk tanımlandığı 1975 tarihinden bu yana 70'den az çocuk olgu tanımlanmış olup çoğu hastada gangliyonöroblastom ve gangliyonörom, az sayıdaki olguda da nöroblastom ve nörofibrom saptanmıştır. Vazoaktif intestinal peptit salgılayan tümörler 1-3 yaşta en sıktır. Yerleşim açısından en sık bölge retroperitoneal alan olmak üzere bunu sıklık sırasına göre adrenal, göğüs, bağırsak, paravertebral, sakral ve boyun lezyonları izlenmektedir (6). Olgumuz 15 aylık olup, tümör adrenal medulla kaynaklıdır. Durdurulamayan, sebebi açıklanamayan salgısal ishal olgularında girişimsel olmayan bir yöntem olan USG ile kitle yönünden inceleme yapılmalıdır. Olgumuzda karın USG'de sağ sürrenalde kitle saptanmıştır. Ultrasonografi ile saptanamayan VİP salgılayan tümörlerde ayrıntılı görüntüleme yöntemlerine geçmeden, serum VİP düzeylerinin

öncelikle değerlendirilmesi gereklidir. Vazoaktif intestinal peptit değerinin yüksek olduğu ve USG ile tanı koyulamayan durumlarda ise tarama amacıyla BT, MRG ve anjiyografi ile tümörün yeri saptanabilir (7). Aynı zamanda hastaların yarısında idrarda katekolamin düzeylerinde artış görülebilir (8). Olgumuzda katekolamin düzeyleri normale göre yüksek saptandı.

Bu sendrom, nöroblastik tümörlerde görülebilen paraneoplastik bir sendromdur. Genellikle farklılaşmış tümörler, "lokalize" hastalıkla ilişkili ve iyi seyir göstergesidir (4, 9). Sulu ishal, hipokalemi ve aklorhidri sendromunun kesin tedavisi mümkünse tümörün çıkarılmasıdır. Eğer tedavi edici operasyon mümkün değilse tümör küçültücü ameliyat belirtileri azaltabilir. Somatostatin analogları ve kemoterapi ile ilerlemiş olgularda değişken başarı sağlanabilir (10). Bizim olgumuzda tümörün tamamen çıkarılması ile ishal yakınmaları tamamen gerilemiştir.

Sonuç olarak, çocukluk çağı SİHA sendromu, salgısal ishal, hipokalemi ve hipokloremi tablosudur. Eğer tedavi edilmezse şiddetli su kaybı, elektrolit ve asit baz değişiklikleri ve kronik böbrek yetersizliği ve ölümlerle sonuçlanabilir. Yüksek hacimli, özgül olmayan tedaviye dirençli salgısal tip ishallerde plazma VIP düzeyleri araştırılmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Tasarım - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Denetleme - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Kaynaklar - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E.; Malzemeler - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H.; Analiz ve/veya yorum - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H.; Literatür taraması - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Yazıyı yazan - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Eleştirel inceleme - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Design - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Supervision - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Funding - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E.; Materials - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E.; Data Collection and/or Processing - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H.; Analysis and/or Interpretation - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H.; Literature Review - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Writer - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.; Critical Review - A.K., M.B., Ö.Ç., K.E., T.Ö., M.H., E.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Verner JV, Morrison A. Islet cell tumour and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; 29: 529.
- Petersom HD, Collins OD. Chronic diarrhea and failure to thrive secondary to ganglioneuroma. *Arch Surg* 1967; 6: 934-6. [\[CrossRef\]](#)
- Marks IN, Bank S, Louw JH, Farman J. Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhoea and achlorhydria. *Gastroenterology* 1967; 52: 695-708.
- Murphy MS, Sibal A, Mann JR. Persistent diarrhea and occult vipomas in children. *Br Med J* 2000; 320: 1524-6. [\[CrossRef\]](#)
- Forte LR, Thorne PK, Eber SL, et al. Stimulation of intestinal Cl-transport by heat-stable enterotoxin: activation of cAMP-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol* 1992; 263: C607-15.
- Zhang WQ, Liu JF, Zhao J, Zhao SY, Xue Y. Tumor with watery diarrhoea, hypokalaemia in a 3-year-old girl. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 859-62. [\[CrossRef\]](#)
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72. [\[CrossRef\]](#)
- Quak SH, Prabhakaran K, Kwok R, O'Reilly AP. Vasoactive intestinal peptide secreting tumours in children: a case report with literature review. *Aust Pediatr J* 1988; 24: 55-8.
- Yamaguchi K, Abe K, Otsubo K, et al. The WDHA syndrome: Clinical and laboratory data on 28 Japanese cases. *Peptides* 1984; 5: 415-21. [\[CrossRef\]](#)
- Melen-Mucha G, Lawnicka H, Kierszniewska-Stepien D, Komrowski J, Stepien H. The place of somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of the neuroendocrine glands tumors. *Recent Patents Anticancer Drug Discov* 2006; 2: 237-54. [\[CrossRef\]](#)