

VIPoma Sendromu

Dr. Sait KAPICIOĞLU

Özet Verner ve Morrison tarafından 31 yıl önce şulu diare sendromu tarif edildiğinden beri klinik ve deneysel gözlemlerle hastalığın patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmıştır. Vasointestinal polipeptid (VIP) pankreatik adacıkların bir tümörü veya ganglionöroma gibi nöral orijinli bir tümör tarafından oluşturulur ve salınır. Son bulgular VIP'in santral ve periferik sinir sisteminde ve özellikle peptiderjik sinir sisteminde bir nörotransmitter olduğunu göstermektedir. VIPoma sendromunda belirgin derecede yükselmiş VIP plazma düzeyleri şiddetli sekretuar diareli intestinal sekresyona yolaçabilir. Hipovolemi, hipokalemi ve asidozise neden olurlar. Bu semptomlar tümörün tedavisinden sonra azalabilir. Tanı konduğunda hastaların yaklaşık %50' sinde metastatik yayılım gözlenir. Bu hastalar için yeni ve ümit veren terapötik yaklaşım tümör dokusundan salınan VIP'in potent inhibisyonu ile semptomları hafifleten, deri altına zerkedilen somatostatin analogudur. Bu derlemede VIPoma sendromu tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: VIPoma sendromu

1957'de Priest ve Alexander¹ adacık hücre tümörü ve şiddetli diare ve hipokalemi olan bir hasta tarif ettiler. Diare 1 yıllık süre için intraktabl idi ve sonunda hastanın ölümü ile sonuçlandı. Hasta ishali steroid tedavisine

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

Summary: VIPoma SYNDROME

Since the description of the watery diarrhea syndrome by Verner and Morrison 29 years ago, clinical and experimental observations have elucidated the pathophysiology of this disease. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) is produced and released by a tumor of the pancreatic islets or by a tumor of neural crest origin such as a ganglioneuroma. Under normal conditions, current evidence suggests that VIP is a neurotransmitter in the central and peripheral nervous systems and particularly in the peptidergic nervous system. The low VIP plasma concentration observed in healthy subjects is viewed as a neuronal overflow since it has been impossible to ascertain any endocrine role for circulating VIP. Markedly elevated VIP plasma levels in the VIPoma syndrome lead to intestinal secretion with severe secretory diarrhea, resulting in hypovolemia, hypokalemia, and acidosis. These symptoms subside after successful tumor removal. Approximately 50 percent of patients have metastatic spread at the time of diagnosis. For these patients, a new and promising therapeutic modality is available in the form of a subcutaneously administered somatostatin analogue that relieves symptoms through potent inhibition of VIP release from tumor tissue.

Key words: VIPoma syndrome

yanıt vermişti. İki yıl önce Zollinger ve Ellison² peptik ülser ile pankreasın insülin sekrete etmeyen adacık hücreli tümörünün ilişkisini tanımladılar. Böylece bu vaka Zollinger-Ellison sendromunun bir varyantı olarak düşünülmüştür.

Bununla birlikte Verner ve Morrison³ ilk kez adacık tümörü ile ilişkili olarak sulu diare sendromu, hipokalemi ve renal yetmezlikten ölümle sonuçlanan vakalara dikkati çektiler. Bu sendromun bazı sinonimleri pankreatik kolera sendromu, Verner Morrison sendromu, sulu diare, hipokalemi, hipoklorhidri sendromu, VIPoma sendromudur. Pankreatik kolera ismi ilk kez Matsumoto ve grubu tarafından⁴ kullanıldı. Pankreatik kolera tanımı bu sendrom için en uygun bir isim olabilir. Çünkü diare Asya kolerasında olduğu gibi intestinal sekresyon sonucu olarak oluşur. Bununla birlikte bu terim pankreas dışındaki bazı tümörleri göstermez. Bloom ve ark.⁵ ilk kez bu sendromlu hastalarda yükselmiş VIP plazma düzeyleri ve yüksek VIP içerikli tümör vakası rapor ettiler.

Vasoaktif İntestinal Polipeptid (VIP)

1968'de Said ve Mutt^{6,7} intestinal doku ekstratlerinde vasoaktif peptidler içerdiğini buldular. VIP 1972'de izole edildi⁸ ve hemen sonra amino asid sıralamasının açıklanması⁹ ve VIP'in sentezinin bildirilmesi¹⁰ takip etmiştir.

VIP, molekül ağırlığı 3.326 olan 28 amino asitli bir polipeptiddir. Aminoasid sıralaması sekretin ve glukagon ile benzerlik gösterir.¹¹

VIP başlangıçta Said ve Mutt tarafından vasoaktif bir madde olarak karakterize edimesine rağmen daha sonra gastrointestinal bir hormon olduğu görüldü¹². 1976'da peptid, santal ve periferik sinir sistemi nöronlarında gösterildiğinde, VIP'in major fonksiyonunun bir nöropeptid nörotransmitter veya nöromodulator olabileceği ortaya çıktı¹³⁻¹⁶.

VIP ve İntestinal Sekresyon

Makhlouf ve Said¹⁷ ilk kez köpeklerde VIP'ın intestinal sekresyon yapıcı yeteneğini gözlediler. Onların yayımı kronolojik olarak ilk olma-

makla birlikte VIP'e yanıt olarak intestinal sekresyon oluştuğunu bildirmişlerdir¹⁸. Proksimal jejunumunda Thiry-Vella lupu konulan köpeklerde VIP intravenöz (iv.) olarak verildiğinde¹⁷ sıvı sekresyonunda doza bağlı olarak artış gözlenmiştir. Birçok çalışmacı değişik hayvan örneklerinde invivo ve invitro çalışmalarla bu gözlemleri desteklemişlerdir¹⁹.

Köpek deneylerinde VIP'e yanıt olarak ince barsakta aktif sekresyon gösterilmiştir²⁰. Jejunum lüplara perfüze edilen su ve iyon sekresyonu transmukozal potansiyel farklılıktaki artışla ilişkilidir. Klor ve bikarbonat elektrokimyasal gradiente karşı sekrete edilir. VIP'e bağlı sekresyon peptid infüzyonu kesildiğinde kolaylıkla geri dönüşlüdür. Invitro çalışmalar VIP'e bağlı sekretuar süreçte caMP'nin ikinci haberci aracı olduğunu göstermiştir²¹⁻²³. Bununla birlikte bu görüş VIP'e yanıtta, caMP'nin yüksek konsantrasyonlarını içeren endositlerin sadece villöz tiplerde bulunduğu, ancak sekresyonun oluştuğuna inanılan kripterlerde bulunmaması nedeniyle tartışılmıştır²⁴. Diğer gözlemler VIP'in yüksek konsantrasyonlarının intestinal sekresyona neden olandan daha çok caMP konsantrasyonunu arttırmak için gerekli olduğunu, böylece VIP'e bağlı sekresyona aracılık eden caMP'in nedensel rolünün daha az açık olduğunu göstermektedir²⁵⁻²⁶.

VIPoma'lar

Verner ve Morrison³ tarafından ilk kez tanımlanan 2 olgudan sonra sulu diare ve pankreatik tümörün ilişkisi başka hastalarda da gözlemlendi ve birçok serinin bildirilmesine yol açtı²⁷⁻²⁸.

Sulu diare olgularının düşük mide asid sekresyonu varlığının ve gastroinomanın neden olduğu diare olgularından ayırdedilmesi mümkündür. Diare mekanizmasının gastroinomalı hastalarda asit hipersekresyonu önlemediğinde diare kaybolduğundan dolayı 2

sendromun farklı olduğu açıktır. Humoral mediatör araştırılırken 1973'de Bloom ve ark.⁵ hastaların plazmalarında yüksek VIP konsantrasyonları gözledikleri gibi tümör dokusunda da VIP içeren hücreler buldular. Said ve Faloona²⁹ pankreatik adacık hücre tümörlü 13 hastada bu bulguları teyid ettiler. Sonuç olarak, bu olağan olmayan durum için birçok olgu raporu bildirilmiştir. Teksas'tan son 12 yılda 8 olgu bildirildi³⁰⁻³⁴. VIPomaların yıllık insidansının 10 milyonda 1 olduğu sanılmaktadır.

VIPoma Sendromunun Klinik Özellikleri

Hastalığın tipik özelliği büyük miktarda sekretuar diaredir. Olguların sadece %30'unda günlük 3 lt'den da haaz dışkı olduğu kaydedilmiştir³⁵. Sekretuar diarede dışkı sıvısı plazmaya göre izotoniktir, dışkı elektrolitleri osmolalite için hesaplanmalıdır. Diare açlık peryodu sırasında da devam eder³⁶. Pratik olarak, günlük 700ml'den daha az sulu dışkı olması bu sendromun tanısını ekarte ettirir³⁷. Dışkıda büyük miktarda K^+ ve HCO_3^- kaybedilir ve hipokalemi, asidoz, volüm deplesyonuna gerek olabilir. Steatore genellikle mevcut değildir.

Birkaç hastada intestinal su ve iyon sekresyonu perfüzyon çalışmalarıyla gösterildi³⁰⁻³⁴⁻³⁸. VIPoma sendromundaki diğer klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Aklorhidri ve hipoklorhidri her zaman olmakla beraber sık görülür. Verner ve Morrison²⁸ tarafından bildirilen 43 hastadan sade-

ce 14'ünde aklorhidri, diğer 16'sında hipoklorhidri gözlemlendi. Gastrik mukozal biopsi örneklerinde aklorhidrik hastalarda dahi normal parietal hücrelerde değişme olmadığının gösterilmesinden ve diarejonik tümörlerin³⁸ rezeksiyonuyla gastrik hiposekresyonunun düzelmesinden dolayı, tümörün bir gastrik inhibitör salgıdığı anlaşıldı. Köpeklerde VIP infüzyonunun, pentagastrin ve yemeklerle stimüle edilen asit sekresyonunu inhibe etmesine rağmen³⁹⁻⁴⁰ insanlardaki tecrübeler, pentagastrine bağlı asit sekresyonunda VIP'in herhangi bir supressif etkisinde başarısız kalmıştır⁴¹. Yemeklerle stimüle edilen asit salınımı üzerine VIP'in etkisi insanlarda bilinmemektedir. VIP'in kedilerde asit ve pepsin sekresyonunu stimüle ettiğine dair gözlemler nedeniyle gastrik sekresyona VIP etkisindeki türsel farklılıklar üzerinde daha fazla durulmaktadır⁴².

Olguların %50'sinde hiperkalsemi bulunmuştur²⁸. Fakat mekanizma açık değildir. Artmış kemik rezorpsiyonu ile birlikte negatif bir Ca^{++} balansı gözükmemektedir⁴³. Organ kültürlerinde VIP kemik rezorpsiyonunu stimüle eder⁴⁴. Pankreatik kolera sendromlu hastalarda tetaninin hipomagnesemiye bağlı olduğu düşünülür ve hiperkalsemi varlığında da oluşabilir.

Bu hastalarda bazen "flushing" gözlenebilir. VIP infüzyonu yapılan sağlıklı bireylerdeki çalışmalarda flushing gözlemlendi⁴⁵. Bazı hastalarda tümörün çıkarılmasından sonra ciddi hipertansiyon ve periferik vasodilasyona bağlı hipotansiyon ve dolaşım bozuklukları gelişebilir⁴⁶.

VIPoma sendromlu hastaların yaklaşık %50'sinde glukoz intoleransı gözlemlendi. Salınan ajanın diabetojenik etkisi bir hastada pankreatik tümörün operatif manüplasyon sonrası belirgin hiperglisemi gelişmesiyle gösterildi⁴⁷.

VIPoma sendromlu hastalarda genellikle bir

Tablo 1: VIPoma sendromu: Klinik özellikler.

Sabit özellikler	Değişken özellikler
- Diare	- Hiperglisemi
- Hipovolemi	- Lakrimal gland hipersekresyonu ve gözyaşı artması
- Asidoz	- Aklorhidri veya hipoklorhidri
- Hipokalemi	- Hiperkalsemi
	- Hipomagnesemi
	- Genişlemiş safra kesesi
	- Miyopati veya nöropati
	- Flushing

aile öyküsü yoktur. Bununla birlikte multipl adacık hücre adenomalı ve Zollinger Ellison sendromlu bir baba ile VIPoma sendromlu ve paratiroid adenomalı oğlunun bildirilmesi, VIP oluşturan tümörlerin multipl endokrin neoplazi Tip I sendromunun bir parçası olabileceğini düşündürmektedir⁴⁸.

VIPoma Sendromunun Tipleri

Adacık hücre hiperplazisi: Verner ve Morrison'un²⁸ son serilerinde pankreatik olmayan birkaç hasta mevcuttu. Olguların %20'sinde adacık hücre hiperplazisi bildirilmiştir. Said'in serilerinde⁴⁹ sulu diare sendromlu olguların %14'ünde adacık hücre hiperplazisi bildirilmiştir. Bazı uzmanlar pankreatik adacık hücre hiperplazisinin VIPoma sendromu spektrumunun bir parçası olduğunu kabul etmemektedirler.

Bloom ve Polak⁵⁰ adacık hücre hiperplazisi tamsı alan hastaların her zaman yeterli derecede değerlendirilmediğinden böyle olgular hakkındaki raporların çoğunu yorumlamanın zor olduğunu bildirmişlerdir. Bu morfometrik veya bir kantitatif yaklaşım kullanılmadığından tanı, patolojistin subjektif yargısına bağlanmıştır. VIP radyoimmünoassay'in ilk günlerinde yabancı pozitif sonuçların olağan dışı olınması nedeniyle gerçekten pek çok problem ortaya çıkmıştır. Örneğin, 25 sağlıklı kontrol bireyin 2'sinde plazma VIP düzeylerinin yüksek çıkması nedeniyle plazma VIP düzeylerinin yorumunda dikkatli olunması gerekiyordu⁵¹. Yükselmiş plazma VIP konsantrasyonuna neden olan adacık hücre hiperplazisi gibi bir antitenin gerçekten var olup olmadığı tartışmalıdır. Normal pankreatik adacık hücrelerinde VIP yüksek bulunmaz ve bu hücrelerin hiperplazisi adenoma veya karsinoma gibi bir tümör gerçekten var olmadıkça VIP üretimine yol açmayacağı düşünülmektedir. Yüksek plazma VIP düzeyleri ve yaşamı tehdit edici diare, nesidioblastosisli infantlarda var olabilir. Fakat bu hastalık

mikroadenomaya benzer ve tam bir adacık hücre hiperplazisi değildir. Benzer şekilde yetişkinlerde immünohistokimyasal olarak invazif özellikli büyümüş adacıklar ve VIP pozitif hücreler içeren pankreasın rezeksiyonundan sonra sulu diare kaybolduğundan hastalık adacık mikroadenomatosisi veya karsinomatosisi olarak yeniden sınıflandırılabilir⁵².

Ganglionöroma, Nöroblastoma, nörofibroma ve feokromasitoma: Nörol tümörler pediatrik yaş grubunda 4. sıklıkta görülürler (kanserin %8'i). Bu tümörlerin pek çoğu diareye neden olmayan katokolamin sekrete ederler. Bununla birlikte yaklaşık 30 olguda diare bildirilmiştir. Bu çocuklarda dolaşımda yüksek VIP düzeyleri bulundu. Ganglionöroma ve nöroblastomanın peptid içerdiği ve tümör çıkarttıktan sonra diarenin kaybolduğu gösterildi⁵⁴⁻⁵⁶.

Nörofibromatozis tanısı olan bir çocukta da sekretuar diare ve yüksek plazma VIP konsantrasyonu bulundu⁵⁷. Feokromasitoma nadiren diareye neden olur⁵⁸. Böyle tümörlerce salınan VIP'in nadir vakalarda diareyle ilişkisi olduğu gösterildi⁵⁹. Adrenal medulla tümörlerinin VIP gibi bir nöro-transmitter oluşturma yeteneğinde olması muhtemeldir⁶⁰.

VIP sekrete eden 8 aylık bir çocuk kutanöz mastositoma olgusu bildirilmiştir. Çocukta diare yoktu fakat tümöre bağlı apne ve generalize flushing vardı⁶¹.

Diğer hastalıklarla birlikte VIP: Karaciğer yetmezlikli hastalarda orta derecede plazma VIP yükselmesi gözlemlendi⁶²⁻⁶³. Bu sonuç muhtemelen karaciğer yetmezliğiyle azalan peptid metabolizması nedeniyle. Karaciğer yetmezlikli köpeklerde serebrospinal sıvıda yüksek VIP konsantrasyonu bulunabilir⁶⁴. VIP, deney hayvanlarında intestinal iskemi sırasında da salgınır⁶⁵⁻⁶⁶. Ancak bu gözlemin herhangi bir klinik ilgisinin bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Said ve Faloona²⁹, primer

bronşial Ca ve sulu diareli 6 olgu bildirmişlerdir. Beş hastanın plazma VIP düzeyleri yüksekti. Sulu diare ve akciğer kanseri beraberliği başka çalışmacılarca da gözlenmesine rağmen⁶⁷ VIPoma sendromu ile bronkojenik karsinom arasındaki bir ilişkinin varlığı tartışmalıdır³⁷. Böyle olgular diğer büyük serilerde bildirilmemiştir⁵⁰⁻⁶⁰. Diğer taraftan, VIP, akciğerin otonomik sinirlerinde bulunduğu⁶⁹ bazı bronkojenik karsinomların VIP içermesi şaşırtıcı değildir.

Pankreatik Kolera Sendromunun Bir Mediatorü Olarak VIP

VIP bu sendromun majör mediatorü olarak gözükmektedir. Bununla birlikte bu konuda tartışılmalı noktalar vardır⁷⁰⁻⁷¹. Bunlar:

1- Pankreatik adacık hücre tümörü ve sulu diareli hastaların hepsinde VIP düzeyleri yüksek bulunmamaktadır. Eberd ve ark.¹²'nin serisinde 3 hastanın 1'inde VIP yüksek bulunmamıştır.

2- Yüksek VIP düzeyleri sağlıklı bireylerde²⁹ de bildirilmiştir ve kronik laksatif alışkanlığı³⁰ gibi diğer diareli hastalarda da bulunmuştur. Bununla birlikte daha önceden yüksek VIP düzeyi bildirilen bazı örneklerin gelişmiş tekniklerle yeniden analizinde normal sonuçlar bildirilmiştir⁷³⁻⁷⁴.

3- Pankreatik VIPoma'ların pek çoğu diğer peptidleri de üretirler. Pankreatik polipeptid (PP) düzeyleri adacık hücre tümörlü hastaların %75'inde yükselmiş bulunabilir⁷⁵. Deney hayvanlarında PP intestinde sekretuvar etkiye sahip değildirler⁷⁶. Bununla birlikte PP'e atfedilen sulu diareli en azından bir olgu⁷⁷ ve yalnız PP hücreleriyle kompoze adacık hücre hiperplazisi diğer bir vaka⁷⁸ bildirilmiştir. VIPoma'larda peptidin yüksek plazma konsantrasyonuna neden olan nörotensin ürettiği de gösterilmiştir⁷⁹. Bazen tümör, gastrin, glukagon, insülin ve somatostatin oluşturur⁸⁰⁻⁸¹.

Adacık hücre tümörüyle birlikte kalsitonin üretiminin ilişkili olması ilginç bir sonuç olarak gözükemektedir. VIPoma'lı hastalarda hiperkalsitoninemi arasında ilişkili olabilir³¹. Kalsitoninin bir intestinal sekretuvar olduğu⁸²⁻⁸³ tespit edildiğinden sekretuvar diare bu peptidin dolaşımdaki yüksek konsantrasyonuna bağlı olabilir. Üstelik bireysel olgular da indometazin başarılı tedavi sağladığından⁸⁴ prostaglandinlerin bu sendromda diare yapıcı bir role sahip olması olasıdır⁸⁵. Yükselmiş helodermin peptid 7B2'de (muhtemelen bir adacık hücresi growth faktörü) bulunmuştur ve VIPoma'lı hastaların tümör dokusunda ve plazmasında da gözlenmiştir⁸⁶⁻⁸⁷.

VIPoma'lı hastalarda peptid histidin, metionin(PHM) ve peptid histidin izolösini(PHI) sekretörleri bulunmuştur. PHM konsantrasyonun plazmada yüksek olduğu ve hem VIP, hem de PHM'nin aynı tümör hücresinde bulunduğu immüno-kimyasal olarak gösterilmiştir⁸⁸. PHM ve PHI intestinal mukozası VIP'a benzer şekilde etkiler, fakat sekretuvar olarak VIP'ten 32 kez daha güçlüdür⁸⁹. PHM ve VIP aynı büyük moleküler prekürsörken oluşan bölünen peptidlerdir⁹⁰.

Pankreatik kolera sendromunda VIP sorumlu sekretuvar olduğuna dair deliller şunlardır:

1- VIPoma sendromundaki semptomları çoğu deney hayvanlarında VIP'in biyolojik etkisinin gözlenmesiyle açıklanabilir⁹¹.

2- Tümör çıkarılmasından önce dolaşımda VIP düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda tümör çıkartıldıktan sonra normale inmesi ve diarenin kaybolduğunun gözlenmesi³⁰⁻⁹².

3- İnsan VIP infüzyon deneyleri, VIPoma sendromlu hastalardaki VIP konsantrasyonları ile karşılaştırılabilir derecede VIP plazma düzeyleri artarken absorpsiyondan sekresyona değişen intestinal su ve iyon hareketlerini göstermiştir¹⁹⁻³³.

Üstelik uzatılmış VIP infüzyonu ile (10 saat-40 pmol/kg/saat) sağlıklı bireyleri de sendrom taklid edebilir. Sulu diare (2.4 lt/10 saat) ve metabolik asidoz tüm bireylerde gelişmiştir⁹⁴⁻⁹⁵

VIPoma Sendromunun Tanısı

Dışkı analizi: Dışkı hacmi genellikle 1 litre-den fazladır ve diare açlık peryotları sırasında da devam eder³⁰. Dışkı osmolalitesi plazma ile aynıdır ve dışkı elektrolitleriyle dışkı suyunun osmolalitesi hesaplanır ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)x2: ölçülen osmolalite³⁶ saf elektrolit solüsyonları için ölçülen osmolalite iyonik elemanlardan hesaplanan değerden daha az olabildiğinden dolayı osmotik gap negatif bile olabilir. Dışkı pH'ı kolonik HCO_3 sekresyonuna bağlı olarak yüksektir.

Tümörün araştırılması: Pankreatik veya retroperitoneal bir tümörün araştırılmasında sonografi, komputüre tomografi, NMR ve anjiyografi kullanılabilir. Eğer karaciğer, dalak sintigrafisi veya diğer görüntüleme tekniklerinin herhangi biri karaciğer metastazını gösterirse tümör dokusunu elde etmek için peritonoskopi yapılmalıdır. Buna ilaveten düzenli bir histolojik inceleme, immunokimyasal ve immunofloresan çalışmalar elektron mikroskopta⁹⁶ görülen sekretuar granüllerde bulunan peptidlerin tanımlanmasına izin verir. Bu özel çalışmalar için doku örnekleri Bovin solüsyonunda fiks edilmelidir.

İntestinal sekretuarların plazma düzeyleri: VIP için radyoimmünoassay belirgin şekilde en zor tekniklerden biridir. Özellikle 1970'lerin ortasında iyi olmayan tekniklerle yapılan ölçümlerin bazıları yalancı pozitif sonuçlara yol açtılar. Sonuçta bazı hastalar gereksiz olarak diagnostik laparotomi veya parsiyel pankreatektomiye gittiler³⁰.

İntestinal perfüzyon çalışmaları: İntestinal perfüzyon çalışmaları sekretuar diarenin

ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Lümenin net su ve elektrolit kazancı perfüze edilen ince barsak segmentlerinde gösterilebilir³⁰⁻³¹⁻³⁸. Bu metod özellikle gizli laksatif alımını VIPoma sendromundan ayırtetmede yardımcıdır. Perfüzyon çalışmaları laksatif alışkanlığı olanlarda normal sonuç gösterir³⁰⁻³¹.

Pseudo VIPoma Sendromu

Sinonimleri pseudo-Verner-Morrison sendromu, pseudo-pankreatik kolera ve kronik idiyo-patik sekretuar diaredir. Bu hastalarda 4 haftadan daha fazla süren diare vardır. Dışkı volünü 750 ml/24 saatten fazla ve dışkı analizi sekretuar diare için tipik olmalıdır. Diare açlık döneminde de devam etmeli, gizli laksatif alımı ekarte edilmeli ve kronik sekretuar diareye neden olduğu bilinen hastalık bulguları bulunmamalıdır³⁶. Pekçok hastada laparatomide anormal bulgu görülmez. Hastaların bazılarında yüksek serum VIP konsantrasyonları görülmesine rağmen bu muhtemelen laboratuvar hatasına bağlı olabilir. Son zamanlarda normal serum VIP ve kalsitonin konsantrasyonlu hastalar bu kategoride sınıflandırılmıştır.

Bu sendromun patofizyolojisi birkaç hasta dışında geniş bir şekilde çalışılmamıştır. İnce ve/veya kalın barsağın segmental perfüzyonuyla azalmış absorpsiyon veya intestinal sekresyon dikkati çekmiştir⁹⁸. Şüphesiz bu anormalliklerin nedeni bilinmemektedir. Anormal nöroendokrin fonksiyon ve saptanmamış kronik enfeksiyon iki olasılıktır. Bu sendromun düzeni bozulmuş intestinal motilite sonucu oluşması olası gözükmemektedir. Fakat bu olasılık yeterince incelenmemiştir. Hastaların hiçbirisi bir motilite bozukluğunu göstermez. Bu sendromun ciddiliği ve prognozu oldukça farklılık gösterir. Bazı hastalar sürekli ağır kronik diareli gözükürken, bazılarında sürekli orta derecede ağır diare ve geri kalan diğerlerinde ise birkaç ay veya yıl sonra diarenin tamamıyla düzeldiği görülür. Bazı

hastalar opiat tedavisiyle belirgin yarar görürler. Birkaç hastaya prednison (60-80 mg/gün) verildiğinde 5 hastanın sadece 1'inde diare durmuştur. Hastaların 1'i ölmüş ve otopsi sonucunda tabloyu izah eden bir bulgu tesbit edilememiştir.

Bu hastalarda anjiyografi ve laparotomi hakkında karar vermek zordur. VIPoma sendromunun klinik özelliklerinin hepsini değilse bile büyük çoğunluğu taklid eden bir endokrin tümör, gizli laksatif alımı veya sekretuar diarenin bilinen herhangi bir diğer nedenine ait bulgu olmayan sekretuar diareli hastaları tanımak önemlidir. Bu sendrom VIPoma sendromunun kendisinden çok daha yaygındır. Prognoz ciddi fakat kendi kendini 6 hafta ile kısıtlayan bir tabloda, yıllarca süren ve sonunda fatal seyredebilen ciddi bir tabloya kadar değişkendir.

Verner ve Morrison²⁸ laparotomi de dahil tüm tanısal testler kronik diareli hastalarda bir endokrin tümörü ortaya çıkarmada yetersiz kalsa dahi pankreasın en azından %75'inin rezeke edilmesini tavsiye etmişlerdir. Bu önerinin arkasındaki gerçek, diarenin nedeni açık bir neoplazmdan çok pankreatik adacıkların mikroadenomatosisi olabilir. Eğer pankreas rezeke edilmeden kalırsa mikroadenomalar adacık hücre kanserlerine ilerleyebilir. Bununla birlikte bu ilerleme hiçbir zaman açık bir şekilde belgelendirilmemiştir. Üstelik bazı hastalarda spontan remisyon görülmesi⁹⁸ parsiyel pankreatektomiye iyi yanıtın²⁸ tesadüf olabileceğini düşündürmektedir.

Orijini bilinmeyen kronik sekretuar diare ve pankreatik kolera sendromlu hastada⁹⁸ büyük volümlü(günde 1 litre veya daha fazla) ve kronik (4 haftadan daha uzun süre) sekretuar diareli(fakat laksatif alımına ait veya radyolojik veya sonografik teknikler ile bir endokrin tümör bulgusu olmayan) hastalarda aşağıdaki tedavi planı önerilmektedir. Eğer endokrin tümör belirtilerinin (VIP, kalsitonin, PP) plazma konsantrasyonları normal veya

sadece hafif derecede ve geçici olarak yüksek ise 6 aya kadar bir süreyle opiatlar tedavide kullanılabilir. Eğer bu tedaviye yeterli cevap alınmazsa veya 6. ayda semptomatik tedavinin kasılmasıyla ciddi diare yeniden başlarsa laparotomi uygulanmalıdır. Eğer endokrin tümör bulgularının plazma konsantrasyonu devamlı olarak ve belirgin derecede yüksek ise nonspesifik medikal tedaviye yanıtı dikkate almaksızın laparotomi yapmak makul görülmektedir. Eğer cerrahide bir tümör bulunmazsa (sadece endokrin tümör bulgularının preoperatif plazma konsantrasyonlarının belirgin ve tekrarlayan şekilde yüksek olduğu hastalarda) bir kör distal pankreatektomi yapılması tavsiye edilmektedir.

VIPoma'ların Klinik Seyri

VIPoma sendromunda semptomların ortalama süresi tanı konmadan önce 3 yıldır²⁷ ve bu süre 2 ay ile 4 yıl arasında değişebilir⁹⁹. Tanı sırasında hastaların %50'sinde metastaz(karaciğer, lenf nodları) vardır. Ölüm renal yetmezlik veya su ve tuz kaybı ile asidozis varlığında kardiyak arrestten olabilir. Adacık hücre tümörlü hastaların ortalama yaşam süresi tanı sırasında 1 yıldan daha azdır¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Patofizyolojinin iyi anlaşılması daha iyi bir tedavi şekline yol açmış ve sitotoksik kemoterapi uygulanması ile ortalama yaşam süresi belirgin şekilde iyileşmiştir. 8 hastalık bir seride 2 hastada kür tedavi başarılmıştır. İki ayrı hastanın durumunda tanıdan sonra 2 ve 3 yıl süreyle tümör, Somatostatin analogu ile tedavi edilmiştir.

Tedavi:

VIPoma'nın en etkili tedavi metodu total eksizeyondur. Maalesef, ya metastaz veya benign tümörün çok büyümesi ve vital yapıları tutmasından dolayı bu sıklıkla olası değildir. Tanı sırasında pankreatik tümörlerin yaklaşık yarısı rezektablardır.

Hepatik arteriyel enbolizasyon karaciğer metastazı durumunda uygulanabilir. Hepatik ar-

terin ligasyonu anastomoz formasyonuna bağlı olarak başarısızdır⁹⁹.

VIPoma'lı hastalar sıklıkta streptozosine duyarlıdır. Remisyon hızı %90'dan daha yüksektir ve yıllarca sürebilir¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Dacarbazine ve fluorouracil de etkili bulunmuştur¹⁰⁶.

Bireysel olgu raporları, indometazin¹⁰⁷ litium karbonat¹⁰⁸, trifmoperazine¹⁰⁹, fosfat tamponu⁹², klonidin¹¹⁰, metoklopramid¹¹¹, loj eramid¹¹² ve stereoidlerin³¹ diarenin şiddetini azaltabileceğini veya durdurabileceğini göstermiştir.

Somatostatinin barsaklarda patolojik sek-

resyonu inhibe etme yeteneğine sahip olması gözlemi ilginçtir¹¹³. Ruskone ve ark¹¹⁴ VIPoma sendromlu bir hastada nativ somatostatinin yararlı etkisini ilk kez gösterdiler. Somatostatin analogunun subkutanöz kullanımı şimdi hasta serilerinde başarıyla uygulanmaktadır³³⁻³⁴⁻¹¹⁵⁻¹¹⁷ ve somatostatin diareyi dramatik bir şekilde önlemektedir. Somatostatinin kesilmesinden sonra diarenin 1 ay gözlenmemesi ilginçtir. Bizim bir vakamızda tedavinin kesilmesinden 17 gün sonra tekrar diare gözlenmiştir(baskıda). Somatostatin analogunun birkaç ay kullanımından sonra tümör kitlesinde regresyon gösterilmiştir³³⁻¹¹⁶. Yeni geliştirilen VIP antagonistlerinin terapötik potansiyeli ile ilgili raporlar mevcuttur¹¹⁸⁻¹¹⁹.

KAYNAKLAR

1. Priest WM, Alexander MK: Islet-cell tumour of the pancreas with peptic ulceration, diarrhoea, and hypokalemia. *Lancet* 1957; II: 1145.
2. Zollinger RM, Ellison EH: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142: 709-728.
3. Verner JV, Morrison AB: Islet cell tumor and syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia *Am J Med* 1958; 25: 374-380.
4. Matsumoto KK, Peter JB, Schultze RG, Hakim AA, Franck PE: Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma. *Gastroenterology* 1966; 50: 231-242.
5. Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE: Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhoea syndrome. *Lancet* 1973; II: 14-16.
6. Said SI, Mutt V: Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature* 1970; 225: 863-864.
7. Said SI, Mutt V: Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science* 1970; 169: 1217-1218.
8. Said SI, Mutt V: Isolation from porcine-intestinal wall of a vasoactive octacosapeptide related to secretin and glucagon. *Eur J Biochem* 1972; 28: 199-204.
9. Mutt V, Said SI: Structure of the porcine vasoactive intestinal octacosapeptide. The amino-acid sequence. Use of kallikrein in its determination. *Eur J Biochem* 1974; 42: 581-589.
10. Bodanszky M, Klausner YS, Said SI: Biological activities of synthetic peptides corresponding to fragments of and to the entire sequence of the vasoactive intestinal peptide. *Proc Natl Acad Sci* 1973; 70: 382-384.
11. Mutt V: Isolation and structure of vasoactive intestinal polypeptide from various species. In: Said SI, ed. *Vasoactive intestinal peptide*. New York: Raven Press, 1982; 1-10.
12. Grossman M: Candidate hormones of the gut. *Gastroenterology* 1974; 67:730-755.
13. Pearse AGE: Peptides in brain and intestine. *Nature* 1976; 262: 92-94.
14. Fahrenkrug J: Vasoactive intestinal polypeptide: Measurement, distribution and putative neurotransmitter function. *Digestion* 1979; 19: 149-169.
15. Said SI: Vasoactive intestinal polypeptide(VIP) as a neural peptide. In: Miyoshi A, Grossman M, eds. *Gut peptides, secretion, function and clinical aspects*. Amsterdam/New York/Oxford: Elsevier North Holland Biomedical Press, 1979; 268-273.
16. Bryant MG, Polak JM, Modlin I, Bloom SR, Albuquerque RH, Pearse AGE: Possible dual role for vasoactive intestinal peptide as gastrointestinal hormone and substance. *Lancet* 1976; I: 991-993.
17. Makhoul GM, Said SI: The effect of vasoactive intestinal peptide(VIP) on digestive and hormonal function. In: Thompson JC, ed. *Gastrointestinal hormones*. Austin: University of Texas Press, 1975; 599-610.

18. Barbezat GO: Stimulation of intestinal secretion by polypeptide hormones. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8: 1-21.
19. Krejs GJ: Effect of VIP infusion on water and electrolyte transport in the human intestine. In: Said SI, ed. *Vasoactive intestinal peptide*. New York: Raven Press, 1982; 193-200.
20. Krejs GJ, Barkley RM, Read NW, Fordtran JS: Intestinal secretion induced by vasoactive intestinal polypeptide. A comparison with cholera toxin in the canine jejunum in vivo. *J Clin Invest* 1978; 61:1337-1345.
21. Schwartz CJ, Kimberg DV, Sheerin HW, Field HW, Field M, Said SI: Vasoactive intestinal peptide stimulation of adenylate cyclase and active electrolyte secretion in intestinal mucosa. *J Clin Invest* 1974; 54: 536-544.
22. Waldman DB, Gardner JD, Zfass AM, Makhoul GM: Effects of vasoactive intestinal peptide, secretin and related peptides on rat colonic transport and adenylate cyclase activity. *Gastroenterology* 1977; 73:518-523.
23. Raussen LC, Binder HJ: Alteration of large intestinal electrolyte transport by vasoactive intestinal polypeptide in the rat. *Gastroenterology* 1977;73: 518-523.
24. Eklun S, Brunsson I, Jodal M, Lundgren O: Evidence against cAMP mediating vasoactive intestinal polypeptide induced intestinal secretion. *Can J Physiol Pharmacol Supplementum Gastrointestinal Hormones* 1986; 132.
25. Beuhler E: Influence of vasoactive intestinal polypeptide on net water flux and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate formation in the rat jejunum. *Namyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1980; 313:243-247.
26. Camillieri M, Cooper BT, Adrian TE, Bloom SR: Effects of vasoactive intestinal peptide and pancreatic polypeptide in rabbit intestine. *Gut* 1981;22: 14-18.
27. Kraft AR, Tompkins RK, Zollinger R: Recognition and management of the diarrhea syndrome caused by non beta islet cell tumors of the pancreas. *Am J Surg* 1970; 119: 163-170.
28. Verner JV, Morrison AB: Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea: report of a case due to diffuse hyperplasia of non beta islet tissue with a review of 54 additional cases. *Arch Intern Med* 1974; 133: 492-500.
29. Said SI, Faloona GR: Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in the watery-diarrhea syndrome due to pancreatic bronchogenic and other tumors. *N Engl J Med* 1975; 293: 155-160.
30. Krejs GJ, Walsh JH, Morawski SG, Fordtran JS: Intractable diarrhea: intestinal perfusion studies and plasma VIP concentrations in patients with pancreatic cholera syndrome and surreptitious ingestion of laxatives and diuretics. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 280-292.
31. Krejs GJ, Hendler RS, Fordtran JS: Diagnostic and pathophysiologic studies in patients with chronic diarrhea. In: Field M, ed. *Secretory diarrhea*. Bethesda: American Physiologic Society, 1980; 141-151.
32. Krejs GJ: Effect of somatostatin infusion on VIP-induced transport changes in the human jejunum. *Regul Pept* 1984; 5: 271-276.
33. Santangelo WC, O'Dorisio TM, Kim JG, Severino G, Krejs GJ: Effect of synthetic somatostatin analogue on intestinal water and ion transport in pancreatic cholera syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 363-367.
34. Santangelo WC, Strickland AJ, Ducore JM, Krejs GJ: Long-term treatment of a child with pancreatic cholera syndrome with somatostatin analog (SMS 201-995). *Can J Physiol Pharm Supplementum Gastrointestinal Hormones* 1986; 66-67.
35. Hauteville M, Rambaud JC, Ruskone A, Jacquenod P: Diarrhea due to circulating agents. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 312-326.
36. Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrhea. In: Sleisenger M, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease*, 3rd ed. Philadelphia. W.B. Saunders 1983; 257-280.
37. Gardner JD: Plasma VIP in patients with watery diarrhea syndrome. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 370-373.
38. Rambaud JC, Modigliani R, Matuchansky C, et al: Pancreatic cholera: studies on tumoral secretions and pathophysiology of diarrhea. *Gastroenterology* 1975; 69: 110-122.
39. Ebeid AM, Escourrou J, Fischer JE: Vasoactive intestinal peptide inhibition of stimulated gastric secretion. I. Inhibition of meat-stimulated gastric secretion. *Am J Surg* 1980; 139:817-823.
40. Escourrou J, Ebeid AM, Fischer JE: Vasoactive intestinal peptide-associated inhibition of stimulated gastric secretion. II. Inhibition of pentagastrin-stimulated gastric secretion. *Am J Surg* 1980; 139: 824-828.
41. Holm -Bentzen M, Christiansen J, Petersen B, Falurenkrug J, Schiltz A, Krikegaard P: Infusion of vasoactive intestinal polypeptide in man: pharmacokinetics and effect on gastric acid secretion. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 429-432.
42. Vagne M, Konturek SJ, Chayvialle JA: Effect of vasoactive intestinal peptide on gastric secretion in the cat. *Gastroenterology* 1982; 83: 250-255.
43. Kofstad J, Froyshov I, Gjone E, Blix S: Pancreatic tumor with intractable watery diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia. Electrolyte balance studies. *Scand. J. Gastroenterology* 1967; 2: 246-251.
44. Hohmann EL, Levine L, Tashjian AH: Vasoactive intestinal peptide stimulates bone resorption via a

- cyclic adenosine 3'-5'-morphosphate-dependent mechanism. *Endocrinology* 1983; 112: 1233-1239.
45. Krejs GJ, Frase LL, Gaffney FA, Bloomqvist CG: Effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) infusion on cardiovascular function in man. *Physiologist* 1983; 26: A-81.
 46. Barraclough MA, Bloom SR: Vipoma of the pancreas. Observations on the diarrhea and circulatory disturbances. *Arch Intern Med* 1979; 139: 467-471.
 47. Espiner EA, Beaven DW: Nonspecific islet cell tumor of the pancreas with diarrhea. *Quart J Med* 1962; 31: 447-451.
 48. Hutcheon DF, Bayless TM, Cameron JL, Baylin SB: Hormonemediated watery diarrhea in a family with multiple endocrine neoplasms. *Ann Intern Med* 1979; 90: 932-934.
 49. Said SI: Evidence for secretion of vasoactive intestinal peptide by tumours of pancreas, adrenal medulla, thyroid and lung: support for the unifying APUD concept. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 201-204.
 50. Bloom SR, Polak JM: VIP measurement in distinguishing Verner-Morrison syndrome and pseudo Verner-Morrison syndrome. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 223-228.
 51. Said SI: Cautious interpretation of plasma VIP levels. *N Engl J Med* 1977; 294: 729.
 52. Chey WY, Escoffery R, Chu TM: Verner-Morrison syndrome: clinical observations and search for endocrine cells. *Gastroenterology* 1983; 84: 1123.
 53. Altmann AJ, Schwartz AD: The cancer problem in pediatrics: epidemiologic aspects in malignant diseases of infancy, childhood and adolescence. Philadelphia: W.B. Saunders, 1978; 1-17.
 54. Funato M, Fukimura M, Shimada S: Rapid changes of serum vasoactive intestinal peptide after removal of ganglioneuroblastoma with watery diarrhea-hypokalemia-achlorhydria syndrome in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 131-135.
 55. Fausa O, Fretheim B, Elgjo K, Semh LS, Gjone E: Intractable watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria associated with nonpancreatic retroperitoneal neurogenous tumor containing vasoactive intestinal peptide. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8: 713-717.
 56. Kaplan SJ, Hulbrook CT, McDaniel HG, Buntain WL, Christ WM: Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 1980; 134: 21-24.
 57. Carson DJ, Glasgow JFT, Ardill J: Watery diarrhoea and elevated vasoactive intestinal polypeptide associated with a massive neurofibroma in early childhood. *J Royal Soc Med* 1980; 73: 69-72.
 58. Loehe CA, Kingham JG, Whorwell PJ: Watery diarrhea and hypokalaemia associated with pheochromocytoma. *Postgrad Med J* 1975; 51: 416-419.
 59. Cooperman AM, Desantis D, Winkelmann E, Farmer R, Eversman J, Said SI: Watery diarrhoea syndrome. Two unusual cases and further evidence that VIP is a humoral mediator. *Ann Surg* 1978; 187: 325-328.
 60. Pearse PGE, Polak JM: The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept. In: Bloom SR, ed. *Gut hormones*, 1st ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1978; 33-39.
 61. Wesley JR, Vinik AI, O'Dorisio TM, Glaser B, Fink A: A new syndrome of symptomatic cutaneous mastocytoma producing vasoactive intestinal polypeptide. *Gastroenterology* 1982; 82: 963-967.
 62. Hunt S, Vaamonde CA, Rattassi T, Berian MG, Said SI, Papper S: Circulating levels of vasoactive intestinal polypeptide in liver disease. *Arch Intern Med* 1979; 139: 994-996.
 63. Henriksen JH, Staun-Olsen P, Fahrenkrug J, Ring-Larsen H: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in cirrhosis: arteriovenous extraction in different vascular beds. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 787-792.
 64. Eheid AM, Smith A, Escourrou J, Murray MS, Fischer JE: Increased immunoreactive vasoactive intestinal peptide in the cerebrospinal fluid (CSF) of dogs and monkeys in hepatic failure. *J Surg Res* 1978; 25: 538-541.
 65. Modin IM, Bloom SR, Mitchell S: Plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) levels and intestinal ischaemia. *Experientia* 1978; 34: 535-536.
 66. Bateson PG, Buchanan KD, Parks TG: Massive release of vasoactive intestinal peptide during prolonged intestinal ischaemia (abstr). *Eur Surg Res* 1980; 12: 87.
 67. Lucy K, Scobie BA: Watery diarrhoea (WDHA) syndrome associated with carcinoma of the lung. *Aust NZ J Med* 1976; 6: 490-491.
 68. Fahrenkrug J, Schaffalitzky de Muckadell OB: Verner-Morrison syndrome and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 57-60.
 69. Dey RD, Shannon WA, Said SI: Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dogs, cats, and human subjects. *Cell Tissue Res* 1981; 220: 231-238.
 70. Ginsberg AL: The VIP controversy. Stephen R. Bloom vs. Jerry D. Gardner. *Dig Dis* 1978; 23: 370-376.
 71. Unwin RJ, Calam J, Peart WS: VIPoma and watery diarrhea. *N Engl J Med* 1982; 307: 377-378.
 72. Eheid AM, Murry P, Hirsch H, Westrop RIC, Fischer JE: Radioimmunoassay of vasoactive intestinal peptide. *J Surg Res* 1976; 20: 355-360.
 73. Said SI: Author's reply to: intractable diarrhea. *Gastroenterology* 1978; 75: 153.

74. Said SI: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a mediator of the watery diarrhea syndrome. *World J Surg* 1979; 3: 559-563.
75. Polak JM, Bloom SR, Adrian TE, Heitz P, Bryant MG, Pearse AGE: Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, VIPomas and glucagonomas. *Lancet* 1976; I: 328-330.
76. Wu ZC, O'Dorisio TM, Cataland S, Mekhjian HS, Gaginella TS: The effects of pancreatic polypeptide and vasoactive intestinal polypeptide on rat ileal and colonic fluid transport, in vivo. *J Dig Dis Sci* 1979; 24: 625-630.
77. Lundqvist G, Krause U, Larsson LI, et al: A pancreatic polypeptide-producing tumour associated with the WDHA syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 715-718.
78. Tomita T, Kimmel JR, Friesen SR, Mantz FA: Pancreatic polypeptide cell hyperplasia with and without watery diarrhea syndrome. *J Surg Oncol* 1980; 14: 11-20.
79. Blackburn AM, Bryant MG, Adrian TE, Bloom SR: Pancreatic tumours produce neurotensin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 820-822.
80. Long RG, Bryant MG, Mitchell SJ, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR: Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (VIPoma). *Br Med J* 1981; 282: 1767-1771.
81. Long RG, Bryant MG, Yuille PM, Polak JM, Bloom SR: Mixed pancreatic apudoma with symptoms of excess vasoactive intestinal polypeptide and insulin: improvement of diarrhea with metoclopramide. *Gut* 1981; 22: 205-511.
82. Gray TK, Bieberdorf FA, Fordtran JS: Thyrocalcitonin and the jejunal absorption of calcium, water, and electrolytes in normal subjects. *J Clin Invest* 1973; 52: 3084-3088.
83. Gray TK, Brannan P, Juan D, Morawski SG, Fordtran JS: Ion transport changes during calcitonin-induced intestinal secretion in man. *Gastroenterology* 1976; 71: 392-398.
84. Jaffe BM, Kopen DF, DeSchryver-Keeskemeter K, Gingerich RL, Greider M: Indomethacin-responsive pancreatic cholera. *N Engl J Med* 1977; 297: 817-821.
85. Rask-Madsen J, Bukhave K: Prostaglandins and chronic diarrhoea: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 73-78.
86. Naruse S, Yasui A, Kishida S, et al: Helodermin: synthesis, existence, and biological actions in mammals. *Can J Physiol Pharmacol, Supplementum Gastrointestinal Hormones* 1986; 23.
87. Christophe J, Rohberecht P, Cauvin A, et al: Mammalian and lizard helodermin and helodermin-like peptides, new members of the vasoactive intestinal peptide-peptide histidine isoleucine-secretin family. *Can J Physiol Pharmacol, Supplementum Gastrointestinal Hormones* 1986; 28.
88. Bloom SR, Christofides ND, Delamarter J, et al: Diarrhoea in VIPoma patients associated with co-secretion of a second active peptide (peptide histidine isoleucine) explained by single coding gene. *Lancet* 1983; II: 1163-1165.
89. Krejs GJ: Comparison of the effect of VIP and PHI on water and ion movement in the canine jejunum in vivo. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 868.
90. Dimaline R, Vowles L: Alternative processing pathways for proprovasoactive intestinal peptide in stomach and intestine of man and rat. *Can J Physiol Pharmacol, Supplementum Gastrointestinal Hormones* 1986; 148.
91. Said SI: VIP overview. In: Bloom SR, Polak JM, eds. *Gut hormones*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981, 379-384.
92. VanDyk D, Inbal A, Kraus L, Grifel B, Ravid M: The watery diarrhea syndrome with hypercalcemia—a symptomatic response to phosphate buffer. *Hepatogastroenterology* 1981; 28: 58-59.
93. Krejs GJ, Fordtran JS, Bloom SR, et al: Effect of VIP infusion on water and ion transport in the human jejunum. *Gastroenterology* 1980; 78: 722-727.
94. Kane MG, O'Dorisio TM, Krejs GJ: Intravenous VIP infusion causes secretory diarrhea in man. *N Engl J Med* 1983; 309: 1482-1485.
95. Krejs GJ, Kane MG, O'Dorisio TM: VIP and the pancreatic cholera syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 1465-1466.
96. Krejs GJ, Orvi L, Conlon JM, et al: Somatostatinoma syndrome: biochemical, morphological and clinical features. *N Engl J Med* 1979; 301: 285-292.
97. Pandian MR, Horvat A, Said SI: Radioimmunoassay of VIP in blood and tissues. In: Said SI, ed. *Vasoactive intestinal peptide*. New York: Raven Press, 1982; 35-50.
98. Read NW, Read MG, Krejs GJ, Hendler RS, Davis G, Fordtran JS: A report of five patients with large-volume secretory diarrhea but no evidence of endocrine tumor or laxative abuse. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 192-201.
99. Bloom SR, Polak JM: VIPomas. In: Said SI, ed. *Vasoactive intestinal peptide*. New York: Raven Press, 1982; 457-468.
100. Schwin PS, DeLellis RA, Kahn CR, Gordon P, Kraft AR: Islet cell tumors: current concepts and management. *Ann Intern Med* 1973; 79: 239-257.
101. Kahn CR, Levy AG, Gardner JD, Miller JV, Gordon P, Schwin PS: Pancreatic cholera: beneficial effects of treatment with streptozotocin. *N Engl J Med* 1975; 292: 941-945.
102. Charleux H: Syndrome de Verner Morrison, cholera endocrin au vipome? *La Nouv Presse Med* 1982; 11: 859-862.

103. Gagel RF, Constanza ME, DeLellis RA, et al: Streptozotocin treated Verner-Morrison syndrome. Plasma vasoactive intestinal peptide and tumour responses. *Arch Intern Med* 1976; 136: 1249-1435.
104. Obert K, Bostrom H, Fahrenkrug J, et al: Streptozotocin treatment of a pancreatic tumour producing VIP and gastrin associated with Verner-Morrison syndrome. *Acta Med Scand* 1979; 206: 223-227.
105. Broder LE, Carter SK: Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973; 79: 108-118.
106. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA: X Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 187-209.
108. Pandol SJ, Korman LY, McCarthy DM, Gardner JD: Beneficial effect of oral lithium carbonate in the treatment of pancreatic cholera syndrome. *N Engl J Med* 1980; 302: 1403-1404.
109. Donowitz M, Elta G, Bloom SR, Nathanson L: Trifluoperazine reversal of secretory diarrhoea in pancreatic cholera. *Ann Intern Med* 1980; 93: 283-285.
110. McArthur KE, Anderson DS, Durbin TE, Orloff MJ, Dharmasathaphorn K: Clonidine and lidamidine to inhibit watery diarrhea in a patient with lung cancer. *Ann Intern Med* 1982; 96: 323-325.
111. Seif FJ, Sadowski P, Heni F, Fischer R, Bloom SR, Polak JM: Das vasoaktive intestinale Polypeptid Beim Verner-Morrison Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100: 399.
112. Yamashiro Y, Yamamoto K, Sato M: Loperamide therapy in a child with VIPoma-associated diarrhoea. *Lancet* 1982; I: 1413.
113. Krejs GJ: Opioidergic control of intestinal secretion-studies in man, In: Bloom SR, Polak JM, eds. *Gut hormones*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981, 516-520.
114. Ruskone A, Rene E, Chayviallo JA, et al: Effect of somatostatin on diarrhea and small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 459-466.
115. Maton P, O'Dorisio TM, Howe BA, et al: Effect of a long-acting somatostatin analogue (SMS 201-995) in a patient with pancreatic cholera. *N Engl J Med* 1985; 312: 17-21.
116. Kraeplin ME, Ch'ng JLC, Wood SM, Carr DH, Bloom SR: Long-term treatment of a VIPoma with somatostatin analogue resulting in remission of symptoms and possible shrinkage of metastases. *Gastroenterology* 1985; 88: 185-187.
117. Edwards CA, Cann PA, Read NW, Hodsworth CD: The effect of somatostatin analog SMS 201-995 on fluid and electrolyte transport in a patient with secretory diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(suppl) 119: 259-261.
118. Waelhroeck M, Robberecht P, Coy DH, Camus J-C, DeNeef P, Christophe J: Interaction of growth hormone-releasing factor (GRF) and 14 GRF analogs with vasoactive intestinal peptide (VIP) receptors of rat pancreas. Discovery of N-Ac-Tyr¹, D-Phe²-(1-29) ONH₂ as a VIP antagonist. *Endocrinology* 1985; 116: 2643-2649.
119. Pandol SJ, Dharmasathaphorn K, Schoeffield MS, Vale W, Rivier J: Vasoactive intestinal peptide receptor antagonist (4CI-D-Phe⁶-Leu¹⁷) VIP. *Am J Physiol* 1986; 250: G553-G557.