

بنام خدا

سندرم ورنر - موریسون (VERNER - MORRISON'S SYNDROME)

با گزارش یک مورد آن

دکتر سید حسین میر مجلسی *

آخرین اسمی که باین سندرم داده شده است VIPOMA
میباشد.^۶

از این سندرم تاکنون موردی از ایران گزارش نشده
است. بنابراین مناسب دیدیم که بیماری را که اخیراً " در
بخش گوارش بیمارستان دکتر شریعتی دانشکده پزشکی دانشگاه
تهران مورد مطالعه قرار داده بودیم با بررسی مختصری از
این بیماری جالب مورد بحث قرار دهیم.

شرح حال بیمار: و. س. مرد ۴۲ ساله (شماره
پرونده ۱۷-۸۱-۱۶) تاریخ بستری شدن ۱۶/۱۲/۵۹.
بیمار از شش ماه قبل از بستری شدن بتدریج دچار
اسهال میشود. اسهال بتدریج شدت می یابد و به چندین بار
در روز و چند بار در شب میرسد. اسهال آبکی است و در آن
خون و چرک و بلغم مشاهده نمیشود. درد شکم و زور پیچ ندارد.
بیمار بتدریج دچار ضعف شدیدی میشود و قبل از بستری شدن
تقریباً " قدرت حرکت اندامها از او سلب میشود. در این مدت
۱۵ کیلوگرم وزن از دست میدهد. گاهی دچار گرگرفتگی
میشود. تهوع و استفراغ و تب ندارد. یک و دو ماه قبل از

از جمله علل نادر ولی جالب اسهال آبکی سندرمی
است بانامهای مختلف که حاصل تولید فاحش یک یا احتمالاً "
چند هورمون فعال از طرف تومورهای قسمت آندوکریئن
لوزالمعده میباشد. علائم عمده این بیماری اسهال آبکی
شدید (WATERY DIARRHEA) هیپوتاسیمیک
(HYPOKALEMIA) و آکلرئیدری (ACHLORHYDRIA)
است. چون اولین بار این سندرم بوسیله ورنر و موریسون در
۱۹۵۸ شرح داده شده بود بنام سندرم ورنر - موریسون نامیده
شده است^۱ ولی اسامی دیگری نیز برای آن در نظر گرفته
شده اند که عبارتند از سندرم WDHA (مشتق از حروف
اولیه سه علامت عمده بیماری که گاهی بهعلت
HYPOCHLORHYDRIA بنام سندرم WDHH^۲ نامیده شده
است) و بای پانکراسی^۴ (FANCREATIC CHOLERA)
ISLET-CELL TUMOR-DIARRHEO GENIC SYNDROME
از آنجاکه چنانکه خواهیم دید امروزه عقیده غالب
بر آن است که هورمون موثر در پیدایش اسهال V.I.P
(VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE) است^۵

* دانشیار بیماریهای داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - بیمارستان دکتر شریعتی

بود. در حین سیگموئید و سکوی، مقدار ۱/۵ تا ۲ لیتر مدفوع آبکی آسپیره شد. در بیوپسی دوازدهه و یلوزیته ها طبیعی بنظر رسید. کوریون خیز دار بود، و در آن عروق متسع و پر خون مشاهده شد. سلول های آماسی تک هسته ای لنفوسیت و پلاسما سیت و چند هسته ای در کوریون ارتشاح یافته بودند. غدد برونر در سطح خارجی موسکولاریس موكوزا متسع و کیستیک بودند و در یکی دو ناحیه دبری سلول های اپی تلیال در داخل آن مجتمع گشته بودند. آسیراسیون شیره معده مقدار کمی مایع بدست داد که pH آن ۶/۸، اسیدیته آزاد آن صفر و اسیدیته توتال آن ۰/۳۵ گرم در لیتر بود.

رادیوگرافی معده، اثنی عشر، روده باریک و روده بزرگ طبیعی بود. اولتراسونوگرافی شکم بعلت نفخ مقدور نشد. اسکن کامپیوتری شکم بطور مشکوک بزرگی ناحیه دم لوزالمعده را نشان داد. آنژیوگرافی غیر سلکتیو شکمی نشانی از تومور در لوزالمعده بدست نداد.

با در نظر گرفتن سابقه و علائم بیماری، با وجودیکه امکان آزمایش های ویژه تری میسر نبود تشخیص بالینی سندرم ورنر - موريسون داده شد، ولی برای بررسی بیشتر بیمار به بیمارستان ها مراسمیت لندن (HAMMERSMITH'S HOSPITAL) که یکی از مراکز جهانی مطالعه هورمون های گوارش است فرستاده شد.

گزارشی که برای نویسنده فرستاده شد دارای نکات اضافی و جالب زیر میباشد. از نظر بالینی نکته ای بسر ملاحظات فوق اضافه نشد. پتاسیم سروم ۲/۷ و منیزیم سروم ۰/۸۷ میلی مول درصد بود. میزان اسید فولیک و ویتامین ب ۱۲ و آهن و ظرفیت بستگی آهن طبیعی بود مقدار IGG ۶ گرم در لیتر (پائین)، IGA ۲/۹۵ گرم در لیتر و IGM ۱/۲۵ گرم در لیتر بود. حجم مدفوع در ۲۴ ساعت ۲ لیتر بود pH مدفوع ۷/۵۵ اسمولاریته آن ۲۹۲ سدیم مدفوع ۹۰ و پتاسیم آن ۶۳ میلی اکی والان در لیتر بود.

اولتراسونوگرافی لوزالمعده رضایت بخش نبود، ولی کیسه صفرا متسع و احتمالا " حاوی یک سنگ بود. اسکن کامپیوتری شکم لوزالمعده نسبت به حجیم با ناحیه دم بزرگ شده ای را نشان داد. آنژیوگرافی سلکتیو شکمی، توده نامنظمی

بستری شدن دچار بیماری شبیه به آنفلوانزا میشود که با افزایش ضعف عمومی و اسهال همراه بوده است. سابقه بیماری مهمی را ذکر نمیکند. در فامیل سابقه فشار خون و مرض قند وجود داشته است. مراجعات مکرر به پزشک و بستری شدن در یک بیمارستان به بهبودی منجر نمیشود. در معاینه بیمار نسبت به چاق است. وزن بیمار ۵۵ کیلوگرم، فشار خون ۱۰۵/۶۰ تعداد ضربان نبض ۱۰۰ در دقیقه است. ضعیف و بیحال بنظر میرسد. مخاط پوست خشک است. غدد بناگوشی بزرگ اند. غدد لنفاوی و تیروئید لمس نمیشوند. معاینه قلب و ریه ها طبیعی است. شکم نرم است. کبد و طحال و یا توده ای لمس نمیشود. در معاینه رکتوم توده ای وجود ندارد و مدفوع آبکی و بدون خون است. معاینه عضلات ضعف قدرت عضلانی را نشان میدهد.

بررسی بیمار و سیر بیماری: حجم مدفوع روزانه از ۲ تا ۴/۵ لیتر متغیر بود و با ناشتا نگهداشتن کاهش چندانی پیدانکرد. میزان پتاسیم سروم ۲ تا ۲/۵ و سدیم سروم ۱۵۰-۱۵۵ میلی اکی والان درصد بود. روزانه ۴ تا ۵ لیتر مایع و ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی اکی والان پتاسیم از راه وریدی داده میشود تا حدود پتاسیم سروم به ۳-۳/۵ میلی اکی والان درصد برسد. درمان با PROPRANOLOL و ایندومتاسین در حجم مدفوع تغییری ایجاد نکرد. با شروع پردنیزولون ۴۰ میلی گرم در روز از راه دهان کاهش محسوس و قابل ملاحظه ای در میزان مایع از دست داده شده حاصل شد. اسهال قطع شد و پتاسیم سروم به ۴-۴/۵ میلی اکی والان درصد رسید کاهش پردنیزولون به ۳۰-۲۰ میلی گرم در روز یا ظهور مجدد اسهال همراه بود و افزایش پردنیزولون به ۴۰ میلی گرم باعث قطع علائم بیماری شد.

آزمایشگاه: ارقام زیر در حدود طبیعی بود: هموگلوبین، همتوکریت، گلبول سفید و فورمول شماری، تعداد پلاکت ها، سرعت رسوب گلبول قرمز، اوره و کراتینین سروم، کلسترول، ترانس آمینازها، فسفاتاز قلیائی سروم، پروتئین تام سروم و آللبومین و گلوبولین، آزمایش مدفوع از نظر انگل و امیب و لوکوسیت، کشت مدفوع، هورمون های تیروئید و میزان 5-HIAA، میزان قند خون ۱۵۰-۱۸۰ میلی گرم درصد بود. میزان کلسیم و فسفر خون چند بار در حدود طبیعی بود - سیگموئید و سکوی و گاستروسکپی طبیعی

نادری است و هنوز موارد فامیلی از این بیماری شرح داده نشده است. از ایران گزارش موردی تاکنون بنظر نرسیده است.

علائم بیماری: اسهال آبکی؛ واضح ترین علامت

بیماری اسهال آبکی شدید و مقاوم، بدون درد شکم و زورپیچ است. حجم مدفوع روزانه تقریباً همیشه از ۷۰۰ میلی لیتر بیشتر است و ممکن است به چند لیتر برسد. حاصل ایسن اسهال شدید از دست دادن مقدار زیادی آب، پتاسیم و بیکربنات از راه مدفوع است که منجر به پیدایش خشکی بدن، هیپوپتاسمی و اسیدوز میشود^۸. اسهال چرب نادر است. در مدفوع، خون و چرک و بلغم دیده نمیشود. میزان املاح صغراوی مدفوع بالا نیست. با ناشتا نگه داشتن بیمار حجم مدفوع ممکن است اندکی کاهش یابد ولی از ۵۰۰ میلی لیتر در روز کمتر نخواهد شد. این نکته اسهال سندرم ورنر موریسون را از نوع اسهال ترشچی (SECRETORY) قرار میدهد. از دست دادن مایعات زیاد از راه مدفوع ممکن است سبب کاهش حجم خون و سقوط فشار خون شود. اتساع عروقی ناشی از اثر V.I.P بر روی عضلات صاف عروقی ممکن است باین امر کمک کند^۶.

منشاء اسهال و الکترولیت های مدفوع - مطالعات

انجام شده نشان میدهد که منشاء ترشح اسهال، قسمت فوقانی روده باریک است. جذب آب و املاح احتمالاً در قسمت تحتانی روده باریک کاهش می یابد^{۹-۱۱} برحسب مطالعات مختلف محل ترشح آب در دوازدهه^{۱۱} و یا ژژونوم^۹ قرار دارد. ترشح شیره لوزالمعده و میزان ترشح آنزیم های آن در حال ناشتا و پس از تحریک با غذا طبیعی است. غلظت بیکربنات شیره لوزالمعده در حال ناشتا و سپس از تحریک با سکرترین نیز در حدود طبیعی میباشد^{۱۲}. در اینکه جذب آب و املاح در ژژونوم این بیماران طبیعی و یا مختل باشد اختلاف نظر وجود دارد. در یک مطالعه پرفوزیون ژژونوم با مایع شبه پلاسما منجر به ترشح آب و الکترولیت شد. افزودن گلوکز باین مایع چنانکه در افراد سالم نیز دیده میشود سبب افزایش جذب سدیم گردید ولی جذب گلوکز پایین بود^{۱۰}. در مطالعه دیگری اختلال جذب (یا ترشح) بیکربنات و کاهش اثر تشدید کننده گلوکز بر جذب سدیم و آب مشاهده شد ولی در این مطالعه جذب

حاوی عروقی را نشان داد که حدود محوی داشت و احتمال بدخیمی را مطرح میکرد. در کبد توده ای دیده نشد. اندازه گیری هورمون های زیر طبیعی بود: گاسترین، گلوکاگون، سوماتوستاتین و نوروتنسنین، میزان V.I.P سرور بالا بوده $187P - 207$ (میزان طبیعی کمتر از ۲۰) میزان پولی پپتید پانکراسی نیز اندکی بالا بوده: $P \text{ mol/L}$ ۲۵۵ (میزان طبیعی کمتر از ۲۰۰). تجویز داروهای نظیر متکلپروماید، لیتوموتری فلوپره ازین که گاهی سبب کاهش اسهال بیماران میشود در این بیمار اثری نداشت. با تشخیص سندرم ورنر- موریسون و وجود توموری در ناحیه دم لوزالمعده تحت عمل جراحی قرار گرفت. درلاپاراتومی، توموری با اندازه پنج سانتی متر در ناحیه دم لوزالمعده که به مزوکولون زاویه طحالی چسبیده ولی متحرک بوده دیده شد. پانکراتکتومی دیستال و اسپلنکتومی انجام شد. بعد از عمل، سیر بیماری بسیار مساعد بود. اسهال بیمار قطع شد و احتیاج به دادن کورتیکوستروئید و پتاسیم نبود. در بافت شناسی، تومور از نوع تومور آندوکراین لوزالمعده بود. سلول های تومورال جایگزین بافت طبیعی لوزالمعده شده بودند. ظاهر مورفولوژیک تومور با VIPOMA مطابقت داشت. بعد از عمل میزان V.I.P سرور بیمار به کمتر از میزان طبیعی کاهش یافت.

بعلت کوتاه بودن دوره بیماری و شدت آن احتمال بدخیمی تومور مطرح بود ولی با در نظر گرفتن فقدان متاستاز کبدی و سقوط میزان V.I.P سرور فعلاً درمان دیگری جز پیگیری مداوم توصیه نشد. بیمار پس از مراجعت از لندن در تهران مجدداً مورد معاینه قرار گرفت و فعلاً هیچگونه ناراحتی از نظر دستگاه گوارش ندارد.

بحث

ورنر و مورسون در سال ۱۹۵۸ دو بیمار مبتلا به اسهال آبکی شدید و مقاوم، هیپوپتاسیمی و آکلرئیدی را شرح دادند که علت بیماریشان تومور آندوکراین لوزالمعده بود^۱ از آن بعد موارد دیگری از این بیماری شرح داده شد بطوریکه خود مولفین فوق در سال ۱۹۷۴ موفق به جمع آوری ۵۴ گزارش از مجلات طبی شدند^۷. از آن تاریخ بعد نیز بیماران دیگری گزارش شده اند و مجموع آنها به قریب صد نفر میرسد. بنابراین رویهمرفته سندرم ورنر- موریسون بیماری

گلوکز طبیعی بود^۴. در افراد سالم تزریق داخل وریدی ۷. I.P صبب منع جذب کلرور سدیم و آب از طرف ژژونوم شد ولی ترشح قاطعی را بدنبال نداشت^۱.

منشاء پتاسیم مترشح در این بیماران نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. در یک بیمار مقدار پتاسیمی که از ایلئوم در ۲۴ ساعت گذر کرد ۸۴ میلی اکی والان بود در حالیکه میزان پتاسیم مدفوع ۲۴ ساعته همان بیمار حدود ۲۰۰ میلی اکی والان محاسبه شد. از اینجانب نتیجه گرفته شد که منشاء اصلی پتاسیم دفع شده روده بزرگ بوده است^۹.

از نکات گفته شده در فوق مجموعاً میتوان چنین نتیجه گیری کرد که قسمت آیکی مدفوع از ناحیه فوقانی روده باریک ترشح میشود که در بعضی بیماران ممکن است دوازدهه و در دیگران ژژونوم باشد. این مایع از ترشح معده، مجاری صفراوی و لوزالمعده حاصل نمیشود. ناحیه تحتانی روده باریک نیز در این ترشح دخالتی و یا دخالت مهمی ندارد، گرچه ممکن است پتاسیم بمایع افزوده کند. در سرتاسر روده ممکن است اختلالی در جذب مجدد این مایع وجود داشته باشد. کار جذبی روده بزرگ طبیعی است و میتواند حجم مایع وارده بآن را کاهش دهد و کلرور سدیم را جذب کند^۹. ولی روده بزرگ مقدار زیادی پتاسیم باین مایع اضافه میکند و با ترشح بیکربنات ممکن است به تشدید اسیدوز متابولیکی کمک کند. این تغییرات ممکن است نتیجه عبور حجم زیادی از مایع از راه روده بزرگ باشد که از نظر دیگر کار خود را بطور طبیعی انجام میدهد.

هیپوپتاسیمی - در نتیجه از دست دادن شدید و مداوم پتاسیم از راه مدفوع، میزان پتاسیم سرورم ممکن است بحدود خطرناکی سقوط کند و به کمتر از ۲ میلی اکی والان در لیتر برسد. علائم کاهش پتاسیم بدن ممکن است به صورت ناراحتی های قلبی و کلیوی و ضعف شدید و فلج ماهیچه های اندام ها بروز کند. جایگزینی پتاسیم از دست داده ممکن است به روزی چند صد میلی اکی والان از راه ورید برسد. آلکالوئیدری - بیشتر بیماران فقط در حالت ناشتا فاقد اسید کلرئیدریک شیره معده میباشند و پس از تحریک با هیستامین یا گاسترین، مختصری از این اسید در معده ترشح میکنند. منع ترشح اسید معده در این بیماران نسبت به گاسترین بیشتر از هیستامین است^{۱۴}.

نکات بالینی دیگر - در بیش از نیمی از بیماران هیپرکلسیمی با میزان طبیعی پاراثورمون سرورم دیده شده است^۷. هیپومنیزیمی بندرت مشاهده میشود تتانی از تظاهرات نادر این بیماری است که حتی با وجود کلسیم طبیعی و یابالای خون ممکن است رخ دهد و ظاهراً "بیشتر به هیپومنیزیمی بستگی دارد"^{۱۵}. هیپرکلسیمی در حدود ۵۰ درصد از بیماران دیده میشود^۷. بندرت گر گرفتگی (FLUSHING) در این بیماران مشاهده شده است گرچه غالباً "و نه همیشه ترشح سروتونین و متابولیت های آن طبیعی است"^{۱۷}.

اتساع کیسه صفرا که حاوی صفراوی رقیق با غلظت بیشتر بیکربنات و کلر است در موارد زیادی دیده شده است^{۱۶}.

پاتولوژی: - در اغلب این بیماران توموری در لوزالمعده وجود دارد که در ۵۰ درصد از موارد به کبند متاستاز داده است^۷. در ۲۰ درصد از بیماران، هیپرپلازی سلول های جزائر لانگرهاس دیده میشود^۷. موارد نادری از این سندرم ناشی از وجود تومور در موضع های خارج لوزالمعده است نظیر گانگلیونوروم ها^{۱۷}. در مقدار کمی از بیماران با وجود مطالعات گسترده وجود هیچگونه تومور و یا هیپرپلازی باثبات نمیرسد^۷. باین موارد سندرم ویای پانکراسی کاذب (PSEUDO-PANCREATIC CHOLERA) نام نهاده اند.

تومور ممکن است یک یا چند عدد باشد. از نظر میکرو سکویی این تومورها از ورقه ای از سلول های Undifferentiated تشکیل شده اند که در داخل یک استروم فیبروز که حاوی شبکه عروقی فراوانی است قرار دارند. سلول های نئوپلاستیک، منظم اند و دارای حدود نامشخص میباشند. این سلول ها باندازه سلول های طبیعی هستند ولی هسته درشت تری دارند. با رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین سیتوپلاسم تا حدی ائوزینوفیلیک و بطور محوی گرانولر میباشند. با رنگ آمیزی نقره گریملیوس، سیتوپلاسم آرزیروفیلیک است. هسته سلولی مدور و یابضی شکل است و دارای یک نوکلئول درشت و یا ۲ یا بیشتر نوکلئول های کوچک تر میباشد^{۱۲}. مطالعه الکترونی میکروسکوپی این سلول ها نشان میدهد که تعداد متفاوتی گرانول های دارای غشاء محدود کننده بابعاد ۱۰۰-۲۰۰ nm در داخل آنها قرار دارند. قسمت داخلی گرانول ها از غشاء

سندرم اند دیده شده است که در آنها میزان V.I.P. بالا نبوده است. در این موارد محتمل است که تومور، هورمون ها و یا مواد فعال دیگری را ترشح کند. در موارد تیپیک نیز ممکن است تومور غیر از V.I.P. مواد دیگری ترشح کند^{۱۲}. از طرفی در بعضی از بیماران مبتلا به سیروز کبدی و یا نارسائی کلیوی میزان V.I.P. سرورم ممکن است افزایش یابد بدون اینکه توموری در لوزالمعده وجود داشته باشد^{۲۱-۲۲}.

تشخیص بیماری: غیر از علائم بالینی و آزمایشگاهی مشروحه فوق، از روش های دیگری نیز برای تأیید و اثبات تشخیص بیماری میتوان کمک گرفت. رادیوگرافی و آندوسکوپی لوله گوارش طبیعی است و برای حذف احتمالات تشخیصی دیگری بکار میرود. اولتراسونوگرافی شکم ممکن است وجود توده ای در پانکراس را نمایان سازد و اتساع کیسه صفرا را نشان دهد. اسکن کامپیوتری شکم نیز ممکن است بزرگی لوزالمعده و یا وجود توده های تومورال را در لوزالمعده و یا کبد نمایان سازد. امروزه با بهتر شدن روش های آنژیوگرافی شکمی، بیشترین تومورها را قبل از عمل جراحی در لوزالمعده مشخص میکنند. تصاویر ویژه تومور در سندرم ورنر موریسون عبارتند از: وجود توده بزرگ عروق که بیشترشان هیپرترومیه هستند و رنگ آمیزی کاپیلر مشخص که چندین ثانیه طول میکشد. احتمالاً "بعثت خاصیت متسع کننده عروقی V.I.P. این تومورها همیشه پر از کلافه های عروقی میباشد^{۱۲}.

درمان:

درمان سندرم ورنر موریسون دارای دو جنبه درمان علامتی و درمان قطعی میباشد. در مرحله حاد تصحیح اختلالات آب و الکترولیت ها مخصوصاً "پتاسیم از اهمیت فوق العاده ای برخوردار میباشد. حجم مایعات مورد لزوم ممکن است در روز چند لیتر و مقدار پتاسیم مورد نیاز به چند صد میلی اکی والان برسد. گاهی بعضی از بیماران بطور موقت به متکلوراماید، لیتیم، ایندومتاسین وتری فلورازین جواب مساعدی داده اند. در تعداد بیشتری از بیماران با تجویز کورتیکوستروئیدها اسهال بطور فاحش بهبودی میابد و یا کاملاً قطع میشود^۲. درمان قطعی بیماری عمل جراحی و برداشتن تومور است. حتی در موارد یکسه تومور به کبد متاستاز داده باشد برداشتن تومور و احتمالاً " توده های متاستاتیک ممکن است تا مدت زیادی با بهتر شدن علائم بیماری همراه باشد.

محدود کننده بوسیله فضای روشنی جدا میشوند. باروش های مختلف میتوان وجود V.I.P. را در این گرانول ها ثابت کرد. خواص ذکر شده، نشان دهنده تعلق این سلول ها به سلول های سیستم APUD میباشد^{۱۸}.

هورمون ها در تومورهای اسهال زا - چنانکه از

قسمت های قبل برمیآید پاتوژنی اسهال در این سندرم تولید فاحش یک یا چند پپتید فعال از نظر آندوکراین است که از طرف توموریکه معمولاً "در لوزالمعده قرار دارد ترشح میشود. هورمون ها و مواد دیگری که تاکنون باین خاطر مورد مطالعه قرار گرفته اند عبارتند از گاسترین، گلوکاگون، پولی پپتید پانکراتیک، کالسی تونین، سروتونین، سکرین، موتیلین، سوماتوستاتین، پروستاگلاندین ها،

(GASTRIC INHIBITORY POLYPEPTIDE) G.I.P.

(V.I.P.) امروزه میزان تنها هورمونی که بطور غالب در این سندرم بالا بوده و با برداشتن تومور طبیعی شده و باعود آن مجدداً افزایش میابد همان V.I.P. میباشد. ولی^{۱۹} ممکن است هورمون ها و یا مواد دیگری نیز دخالت داشته باشد
V.I.P. - پپتید V.I.P. حاوی ۲۸ اسید آمینه است که ابتدا از مخاط روده باریک خوک توسط MUTT و SAID منفرد شده است^{۲۰}. متعاقباً "این پپتید علاوه بر مخاط روده در جاهای دیگر از جمله کورتکس مغز، هیپوتالاموس، هسته آمیگدالوئید، کریوس استریاتوم و سیستم اعصاب اتونوم محیطی در شبکه هاوگانگلیون های مزانتریک یافته شده است^۲.

خواص بیولوژیک - V.I.P. مانند توکسین و باسب

ترشح آب و املاح از روده باریک میشود. این کار از طریق فعال کردن آدنیلات سیکلاز صورت میپذیرد که باعث بسال رفتن AMP حلقوی روده میشود. همین مکانیسم ترشح اسید معده را مهار میکند و سبب پیدایش هیپویاکلرئیدری میشود. V.I.P. سبب انبساط ماهیچه های صاف میشود و از این راه بر حرکت روده تاثیر میگذارد و سبب اتساع کیسه صفرا میشود. با تحریک گلیکوژنولیز میزان قند خون را بالا میرد. همچنین میزان کلسیم خون را افزایش میدهد. با اتساع عروق سبب سقوط فشار خون و پیدایش گرگرفتگی (FLUSHING) میشود. گرچه میزان V.I.P. سرورم و تومور در بیشتر بیماران سندرم ورنر موریسون بالا است ولی مواردی که از هر لحاظ شبیه این

بهبودی نشد. تنها با در نظر گرفتن آبکی بودن اسهال، حجم ۲۴ ساعته مدفوع، هیپوپتاسیمی فاحش و طبیعی بودن رادیوگرافی و آندوسکوپی لوله گوارش، تشخیص بالینی سندرم ورنر موریسون میسر شد که مطالعات دقیق متعاقبا صحت آنرا با ثبات رساند. از نکات جالب در این بیمار سریع بودن سیر بالینی، وجود گرگرفتگی، هیپرگلسیمی بدون هیپرگلسیمی و جواب فوق العاده قابل توجه علائم بیماری پدرمان با کورتیکوستروئید بود. برداشتن تومور با قطع کامل علائم بیماری همراه بود. فعلا "بیمار کاملا" بهبودی پیدا کرده است. بدون در نظر گرفتن این تشخیص درمان بیمار مشکل بوده و احتمالا "ممکن بود، منجر به مرگ او شود. س

در مواردیکه عمل جراحی امکان پذیر نباشد و یاد در عود بیماری پس از عمل جراحی از درمان شیمیائی استفاده میشود. داروی انتخابی در این مورد استریتوزوتوسین میباشد که به تنهایی و یا همراه با ۵-فلوئورواوراسیل ممکن است مصرف شود^{۱۲}.

نتیجه - بیماری را با اسهال آبکی شدید هیپوپتاسیمی و هیپوکلرئیدری مورد بحث قرار دادیم که از نظر معاینه و بررسی های معمولی اسهال، نکته قابل توجهی نداشت. درمان بیمار با داروهای ضد انگل و آنتی بیوتیکها و داروهای ضد اسهال از طرف پزشکان معالج او منجر بسه

REFERENCES

- 1- VERNER JV Jr., MORRISON AB: Islet cell tumor and a syndrome of refractory diarrhea and hypokalemia. Am. J. Med. 25: 374-380, 1958.
- 2- MARKS IN, BANK S, LOUW JH: Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria. Gastroenterology 52: 695-708, 1967.
- 3- WALSH JH: Pancreatic cholera and related syndromes. In: Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management. Edited by MH Sleisenger, JS Fordtran, Philadelphia. W.B. Saunders and Co., 1978, P 1496-1504.
- 4- MATSUMOTO KK, PETER JB, SCHULTZE RG, et al: Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet-cell adenoma. Gastroenterology 50: 231-242, 1966.
- 5- SANZENHACHER LJ, MEKHJIAN HS, KING DR, ZOLLINGER RM: Studies on the potential role of secretin in the islet-cell tumor diarrheogenic syndrome. Ann Surg. 176: 394-401, 1972.
- 6- BARRACLOUGH MA, BLOOM SR: Vipoma of the pancreas: Observations on the diarrhea and circulatory disturbances. Arch Intern Med 139: 467-471, 1979.
- 7- 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. 133:492-500, 1974.
- 8- GARDNER JD: Plasma Vip in patients with watery diarrhea syndrome. Am.J. Dig. Dis. 23: 370-373, 1978.

- 9- RAMBAUD JC, MODIGLIANI R, MATUCHANSKY C. et al: Pancreatic chole. Studies on tumoral secretions and pathophysiology of diarrhea. *Gastroenterology* 69: 110-122, 1975.
- 10-KREJS GJ, WALSH JH, MORAWSKI, SG, PORDTRAN JS: Intestinal perfusion studies and plasma Vip concentrations in patients with pancreatic cholera syndrome and surreptitious ingestion of laxatives and diuretics. *Am.J. Dig. Dis.* 22: 280-292, 1977.
- 11-SCHMIDT MG. Jr., SOERGEL KH, HENSLEY GT, CHEYWY: Watery diarrhea associated with pancreatic islet-cell carcinoma. *Gastroenterology* 69: 206-216, 1975.
- 12-Mc GILL DB: Hormonal diarrhea due to pancreatic tumor. *Gastroenterology* 79: 571-582, 1980.
- 13-KREJS GJ, O'DORISIO TM, SHULKES AA et al: Correlation of plasma VIP concentration and jejunal absorption rates of water and electrolytes during constant IV infusion of porcine VIP in man (abstr). *Gastroenterology* 76: 1177, 1979.
- 14-KONTUREK SJ, THOR P, DEMBINSKI A, KROL R: Vasoactive intestinal peptide: Comparison with secretin for potency and spectrum of physiologic action In: *Gastrointestinal Hormones*. Edited by JC Thompson. Austin, University of Texase Press, 1975, P 611-633.
- 15- WACKER WFD, PARISI AF: Magnesium metabolism and its relationship to carbohydrate metabolism. *N. Engl. J. Med* 278: 658-633, 1968.
- 16- ZOLLINGER RM, TOMPKINS RK, AMERSON JR, et al : Identification of the diarrheagenic hormone associated with non-beta islet-cell tumor of the pancreas. *Ann. Surg* 168: 502-521, 1968.
- 17- 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.* 292: 155-160, 1975.
- 18- LARSSON LI: Endocrine Pancreatic tumors. *Human Pathol.* 9: 401-416, 1978.
- 19- WELBOURN RB, POLAK JM, BLOOM SR, et al Apudomas of the pancreas. in: *Gut Hormones*, Edited by SR Bloom. New York, Churchill Livingstone, 1978. P. 561-669.
- 20- SAID SI, MUTT V: Polypeptide with broad biological activity: Isolation from small intestine. *Science* 169: 1217-1218, 1970.
- 21- EBEID AM, ESCOURROU J, SOETERS PB et al: Hepatic inactivation of vasoactive intestinal peptides in man and dog. *Ann. Surg.* 188:28-33, 1978.
- 22- DOHERTY CC, BUCHANAN KD, ARDILL J, et al: Elevation of gastrointestinal hor-

mones in chronic renal failure. Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. 15: 456-465, 1978.