

# Kronik diyare yakınmasıyla başvuran bir olgu nedeniyle Zollinger-Ellison sendromu

A case presenting with chronic diarrhea: Zollinger-Ellison syndrome

Vahit YÜKSELEN, A. Önder KARAOĞLU, M. Hadi YAŞA

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Aydın

Zollinger-Ellison sendromu ağır peptik ülser hastalığı, gastrik asit hipersekresyonu ve pankreasın non-beta adacık hücre tümörü üçlüsü olarak tanımlanan ve insidansı 100.000 kişide 0,5 olan bir klinik tablodur. Diare olguların %30'una eşlik edebilmekte, %7'de ise tek yakınma olarak görülebilmektedir. Diare yakınması ülser semptomlarından 8 yıl önce başlayabilmektedir. Biz de burada 1 yıldır diare yakınması olan ve değişik tedavilerle diareyi kontrol altına alınamaması üzerine tarafımıza başvuruyla Zollinger-Ellison sendromu tanısı konulan bir hastayı, nadir görülen bir olgu olması sebebiyle sunmayı amaçladık.

**Anahtar sözcükler:** Zollinger-Ellison sendromu, diare, gastrinoma

Zollinger-Ellison syndrome is defined as a triad of severe peptic ulcer, gastric acid hypersecretion, and non-beta islet cell tumors of the pancreas. Its incidence is about 0.5 cases per 100,000 per year. Diarrhea accompanies more than one-third of patients with Zollinger-Ellison syndrome. In up to 7% of patients, diarrhea may be the only clinical manifestation of this syndrome. Diarrhea may precede ulcer symptoms by as long as eight years. We present a case of chronic diarrhea, in whom, despite the prescription of many medications, symptoms persisted for one year, until the patient was finally diagnosed as Zollinger-Ellison syndrome.

**Key words:** Zollinger-Ellison syndrome, diarrhea, gastrinoma

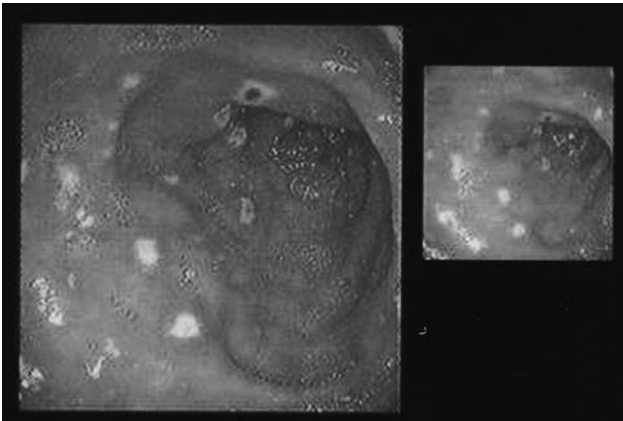
## GİRİŞ VE AMAÇ

Zollinger-Ellison sendromu (ZES) 1955 yılında ağır peptik ülser hastalığı, gastrik asit hipersekresyonu ve pankreasın non-beta adacık hücre tümörü üçlüsünden oluşan klinik tablo olarak tanımlanmıştır (1). ZES'unun insidansı 1.000.000 kişide 5'tir (2). ZES'unda gastrinin aşırı derecede artmış otonom salınımı sonucunda üst gastrointestinal sistemde aşırı derecede artmış gastrik asit sekresyonu ve bunun sonucunda da diyare görülebilmektedir. Diyare ZES olgularının %30'una eşlik eden yakınma olarak görülmekte ve ülser semptomları ortaya çıkmadan 8 yıl öncesinde dahi görülebilmektedir. Gastrinomali olguların %7'sinde ise diyare hastanın tek yakınması olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Biz de burada bir yıldan bu yana diyare yakınması mevcut olan ve bu süre içinde değişik merkezlerde diyareye yönelik birçok tedaviler uygulandığı halde iyileşme sağlanamaması üzerine bize başvuran ve sonuç olarak ZES tanısı konulan bir olguyu sunmayı amaçladık.

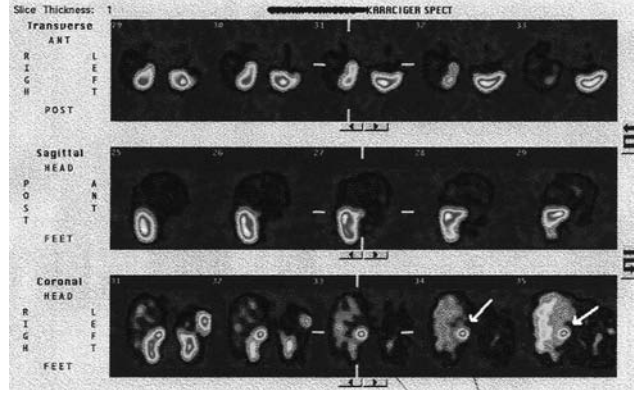
## OLGU

Otuz altı yaşında kadın hasta bir yıldır devam eden ishal ve karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Eskiden 2-3 günde 1 kez dışkılama sıklığı olan hastanın bir yıl önce günde 8-10 kez olan bol sulu olan ancak kan içermeyen ishal yakınması ve beraberinde zaman zaman yineleyen yaygın karın ağrısı yakınması başlamış. İshal geceleri uykudan uyandırmış. Karın ağrısının ise yenilen yiyeceklerle, açlık veya toklukla bir ilgisi yokmuş. Değişik zamanlarda başvurduğu sağlık merkezlerinden ishale yönelik olarak metronidazol, ciprofloksasin, nifuroksazid içeren değişik ilaçlar verilmiş. Bunlarla ishalinin kısmen azaldığını ancak hiçbir şekilde tam iyilik hali olmadığını ifade ediyor. Hasta sistem sorgulamasında ishalinin arttığı dönemlerde ekşime, yanma ve pirozis tanımlıyor. Fizik muayene bulgularında barsak seslerinin dört kadranda da artmış olduğu (8-10/dakika) saptandı. Laboratuvar incelemesinde Hb: 14,8 g/dL; Hct: %39,7; Lökosit: 9600/mL; Eritrosit sedimentasyon hızı: 3mm/saat; gaita mikroskopik incelemesinde eritrosit ve lökosit saptanmadı, parazit veya yumurtası göz-

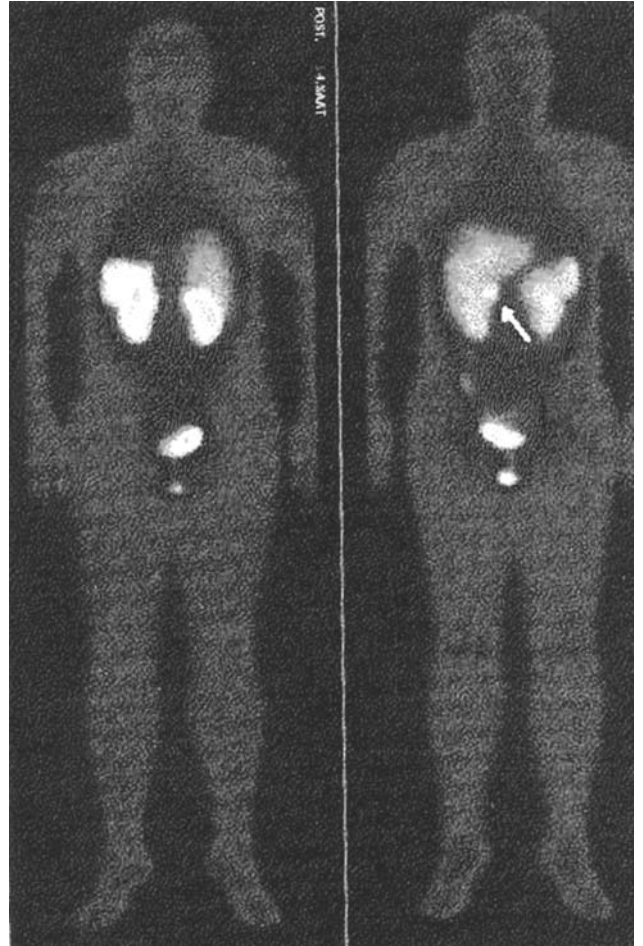
lenmedi. Gaita kültüründe normal gaita florası üredi. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Serum kalsiyum düzeyi 9mg/dL olup normal sınırlardaydı. Rektosigmoidoskopik incelemede internal hemoroid saptandı. Anti-gliadin antikör testi sonucu olumsuzdu. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde mide antrumunda eritematöz görünüm mevcuttu. Duodenumun birinci ve ikinci kısmında çok sayıda olan, çapları 1cm'den küçük, ortası sarı-beyaz eksuda ile kaplı ülserler görüldü (Resim 1). Korpus ve antrumdan alınan biyopsilerde hızlı üreaz testi olumsuzdu. Zollinger-Ellison sendromu olabileceği düşünülen hastadan açlık serum gastrin düzeyi araştırılmak üzere kan örneği alındı ve hastaya lansoprazol 30mg 2x1 dozunda başlandı. Üç gün sonra test sonucu serum gastrin düzeyi: 500pg/mL (normal: 25-125) olarak gelen hasta bu süre içinde lansoprazol ile tüm yakınmalarının düzeldiğini ifade etti. Gastrinoma primer odağı açısından yapılan abdominal tomografi incelemesi normaldi. In-111 Octreotide - tüm vücut SPECT incelemesinde sağ böbreğin anteriorunda üst pole yakın, karaciğer hilusunun inferiorunda yerleşimli fokal özellikle aktivite tutuluşu izlendi (Resim 2a ve 2b). Bunun somatostatin reseptörü (+) nöroendokrin tümör olabileceği ancak safra kesesine ait yanıtıcı görünüm olasılığı da olabileceği rapor edildi. Genel cerrahi bölümünce eksploratif laparotomi önerilen hasta tüm bilgilendirmelere rağmen operasyona bu aşamada onay vermedi. Hastanın semptomları halen aylık 20 mg octreotide LAR ve proton pompa inhibitörü (lansoprazol 30mg 1x1) tedavisi ile kontrol altında tutulmaktadır.



**Resim 1.** Duodenumda yer alan çapları 1 cm'yi geçmeyen, sarı-beyaz eksuda ile kaplı ülserlerin endoskopik görünümü



**Resim 2a.** In-111 Octreotide - tüm vücut SPECT incelemesinde koronal kesit



**Resim 2b.** Vertikal görüntülemelerde saptanan sağ böbreğin anteriorunda üst pole yakın, karaciğer hilusunun inferiorunda yerleşimli fokal özellikle aktivite tutuluşunun görüntüleri

## TARTIŞMA

ZES gastrin salan tümör sonucunda gelişen ağır peptik ülser hastalığı ile karakterize edilen bir sendromdur. Artmış gastrik asit salınışı %75'te duodenumun birinci kısmında olmak üzere du-

odenumun dördüncü kısmı ve hatta jejenuma kadar yayılım gösteren çok sayıda olan ve genellikle çapı 1cm'den küçük ülserlerin oluşumuna sebep olmaktadır. Diyare temelde midede artmış miktarda hidroklorik asit salınışından kaynaklanır. Buna ek olarak artmış serum gastrin düzeyi intestinal potasyum sekresyonunu arttırarak, jejenumun su ve sodyum absorpsiyonunu azaltarak diyareyi doğrudan kolaylaştırmaktadır (3). Ancak son yıllarda proton pompa inhibitörlerinin kolay ulaşılan ve yaygın olarak kullanılan ilaçlar olması sebebiyle bir çok olguda klinik tablo maskelenmektedir. Bizim olgumuzda yaklaşık 1 yıldır devam eden diyare yakınması mevcut olup değişik merkezlerde infeksiyöz diyare olarak tedaviler verilmiş bundan bir fayda görmemiştir. Sistem sorgulaması ayrıntılı olarak yapıldığında dispeptik yakınmalarının da olduğu ortaya çıkmaktadır.

ZES olgularının yaklaşık olarak 1/3'ü multiple endokrin neoplazi-tip 1 olgusu, geri kalan 2/3 ise sporadik gastrinoma olgusudur. Semptomları gastrinomu düşündüren olgularda açlık serum gastrin düzeyinin 100pg/mL'nin ve bazal asit outputunun (BAO) 15mEq/saat'in üzerinde olması ile tanı konulur. Proton pompa inhibitörü kullanımı, vagotomi, böbrek yetmezliği, pernisiyöz anemi veya atrofik gastrite eşlik eden aklorhidri olması durumunda BAO düşük olmasına rağmen gastrin düzeyi yüksek bulunur (4). Proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı %80-90 oranında hipergastrinemi yaptığından proton pompa inhibitörlerinin kesilmesi ve 1 haftalık bekleme süresi sonrasında serum gastrin düzeyi ölçümü önerilmektedir (5). Biyokimyasal veriler ZES lehine olduğu zaman primer tümörü görüntülemek gerekmektedir. Abdominal tomografi primer tümörün saptanması, rezektabilitesi ve metastatik hastalık mevcudiyeti konusunda bilgi

verir (4). Gastrinomaların %90'ı gastrinoma üçgeni denilen anatomik bölgede yer almaktadır (6). Ancak gastrin salgılayan tümörlerin çoğunda somatostatin reseptörü bulunduğu ve karın bölgesi dışında da bulunabilen gastrin salgılayan tümörler ile primeri karın içinde olan tümörlerin uzak metastazlarının gösterilebilmesi için Inpene-treotide-111 SPECT ile somatostatin reseptör sintigrafisi yapılmalıdır. Ancak bu yöntemle de çapı 1cm'den küçük olan primer gastrinomaların %50'si görüntülenememektedir (7). Daha önce yerleşim yeri saptanamamış olan duodenal tümörlerin %25-30'u duodenotomi ile saptanabilmektedir. Ayrıca intraoperatif transiluminasyon yardımıyla intraoperatif ultrasonografi ve palpasyonla saptanandan %13 daha fazla oranda tümör saptanmaktadır (8). Bizim olgumuzda abdominal tomografi normal olmakla birlikte octreotide sintigrafisinde karaciğer hilusunda şüpheli tutulum izlenmiştir. ZES olgularında odak saptanamamış olsa da eksploratif laparotomi önerilmekte ve erken cerrahi tedavi ile metastazların önlenildiği ve sağ kalımın uzadığı bildirilmektedir (9, 10). Octreotide LAR ile yapılan çalışmalarda ZES'te serum gastrin düzeyinin bazalin %10'unun altına düştüğü, ayrıca multiple gastric karsinoid tümörün bir yıllık tedavi sonrası tamamen iyileştiği bildirilmiştir (11,12). Hasta bu konuda bilgilendirilmesine rağmen cerrahi konusunda bu aşamada onay vermedi. Hasta ayda bir 20mg octreotide LAR ve proton pompa inhibitörü (lansoprazol 30mg 1x1) tedavisi ile semptomları kontrol altında olarak yaşamını sürdürmektedir.

Sonuç olarak sebebi açıklanamayan kronik diyare olgularında dispeptik yakınmalar bulunmasa da ZES hatırlanmalıdır. Gastrin salan odak saptanamasa dahi ZES tanısı kesinleşen hastalar mutlaka cerrahi görüş alınarak eksploratif laparotomi yönünden değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142: 709-728.
2. Maton PN. Acid hypersecretory states. In: Brandt LJ; Editor-in-chief. *Clinical Practice of Gastroenterology. Section II Stomach and Duodenum, 1st ed. Philadelphia. Churchill Livingstone* 1999; Volume 1: 315-330.
3. James EM. Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, Editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease, pathophysiology, diagnosis, management. Section VI. Stomach and duodenum, 6th ed. Philadelphia. Saunders* 1998; Volume 1:679-695.
4. Godellas CA, Fabri PJ. Gastrinoma: State of the Art. *Cancer Control* 1997; 4: 30-34.
5. Corelto VC, Annibak B, Gibil F, et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1555-1561.
6. Stabile B, Morrow D, Passaro E. The gastrinoma triangle: Operative indications. *Am J Surg* 1984; 147: 25-31.
7. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1998; 228: 228-238.

## Kronik diyare ve ZES

8. Frucht H, Norton JA, London JF, et al. Detection of duodenal gastrinomas by operative endoscopic transillumination: a prospective study. *Gastroenterology* 1990; 99: 1622-1627.
9. Norton JA, Jensen RT. Current surgical management of Zollinger-Ellison syndrome (ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1). *Surg Oncol* 2003; 12: 145-151.
10. Ellison EC, Sparks J. Zollinger-Ellison syndrome in the era of effective acid suppression: are we unknowingly growing tumors? *Am J Surg* 2003; 186: 245-248.
11. Tomasetti P, Migliori M, Corinaldesi R. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 557-560.
12. Tomasetti P, Migliori M, Caletti GC, et al. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000; 343: 551-554.