

**Homem de 63 anos com síndrome de Verner-Morrison**

*A 63-year-old male with Verner-Morrison syndrome*

Lucio Mauricio Monteiro Rego Isoni <sup>1</sup>, Maria Leticia Cascelli Azevedo Reis <sup>1</sup>, Vitorino Modesto Santos <sup>2</sup>, Mendell Douglas Lemos <sup>3</sup>, Rodrigo Alfredo Vivanco Vergara <sup>1</sup>, Evandro Reis Silva Filho <sup>1</sup>

**Resumo**

Síndrome de Verner-Morrison, caracterizada por diarreia aguda aquosa, hipocalemia e acloridria é manifestação clássica de tumores produtores de peptídeos intestinais vasoativos ou VIPomas. VIPomas são extremamente raros, e tem origem no pâncreas em 70 a 80% dos casos. Um homem de 63 anos foi internado com diarreia aquosa grave e hipotensão arterial. Testes de laboratório descartaram sangramento intestinal, parasitas, microrganismos patogênicos e leucócitos nas fezes. Os exames de sangue mostraram hipocalemia, hiperglicemia, elevação de uréia, de creatinina e de cromogranina-A, com nível normal de VIP. Fez estudos de cintilografia com pentatrotídeo-índio-111 e com octreotídeo-tecnécio-99, que revelaram a presença de receptores de somatostatina nesse tumor pancreático, sugerindo a hipótese diagnóstica de VIPoma. Além disso, os sintomas foram controlados com o uso de análogo da somatostatina de ação prolongada. Em conclusão, cintilografias podem ser úteis para esclarecer o diagnóstico dessa síndrome.

**Palavras chave:** Síndrome de Verner-Morrison, Tumor pancreático neuroendócrino, VIPoma

**Abstract**

Verner-Morrison syndrome, characterized by severe watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria is the classical manifestation of vasoactive intestinal peptide-producing tumours or VIPomas. VIPomas are exceedingly rare, and have pancreatic origin in 70 to 80% of cases. A 63-year-old male was admitted with severe watery diarrhea and arterial hypotension. Laboratory tests in stools ruled out intestinal bleeding, parasites, pathogenic microorganisms, and leukocytes. Blood determinations showed hypokalemia, hyperglycemia, high urea nitrogen, high creatinine, and high chromogranine-A, with normal level of VIP. Scintigraphy studies with indium-111-pentetreotide and technetium-99-octreotide

1. Médico, nefrologista, da Clínica de Doenças Renais de Brasília, Brasília-DF

2. Professor Adjunto I da UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do Hospital das Forças Armadas

3. Médico, nefrologista, do Hospital das Forças Armadas

E-mail do primeiro autor: lucio-mauricio@uol.com.br

Recebido em 31/03/2015

Aceito, após revisão, em 08/06/2015

showed somatostatin receptors in this pancreatic tumour; moreover, symptoms were controlled by long acting somatostatin-analog. In conclusion, scintigraphic images can be helpful to clarify the diagnosis of this syndrome.

**Key words:** Verner-Morrison syndrome, Pancreatic neuroendocrine tumour, VIPoma

## Introdução

A síndrome de Verner-Morrison por VIPoma, foi descrita pela primeira vez (1958) como diarreia aquosa refratária, hipocalemia, e nefropatia vacuolar associadas com adenomas de ilhotas pancreáticas não secretores de insulina.<sup>1</sup> Também é referida como diarreia aquosa com alcalose hipocalêmica ou hipopotassêmica, síndrome de diarreia aquosa, cólera pancreática, tumor diarreicogênico, além de WDHA ou WDHH em Inglês.<sup>2-5</sup> Os VIPomas são raros, com incidência anual de aproximadamente 1/10.000.000; até 90% deles ocorrem no pâncreas e representam menos de 10% dos tumores das ilhotas.<sup>2-5</sup> Tem origem em células produtoras de peptídeos intestinais vasoativos, os quais promovem perda de mais três litros de diarreia aquosa por dia e causam acentuada desidratação, hipocalemia e episódios de hipotensão arterial.<sup>2-7</sup> Cirurgia e uso de octreotide ou interferon-alfa constituem opções de tratamento.<sup>2-7</sup> VIPomas usualmente tem crescimento lento e podem passar despercebidos por longo tempo.<sup>5,7,8</sup>

Aproximadamente 40% a 70% dos doentes tem metástases identificadas na ocasião

em que o diagnóstico é estabelecido;<sup>2-7</sup> portanto, sem apresentar características típicas, VIPomas podem constituir verdadeiros desafios. Relatos de caso contribuem para aumentar o índice de suspeita sobre essa síndrome clínica rara.

## Caso Clínico

Os autores relatam o caso de um homem de 63 anos etários, com história prévia de diabetes do tipo 2, hipertensão arterial e insuficiência renal crônica, há cerca de dez anos em uso de diálise. Um mês antes da admissão hospitalar, iniciou quadro clínico caracterizado por mais de dez episódios de diarreia líquida com perda de mais de três litros por dia. O exame parasitológico de fezes e as pesquisas de sangue e de leucócitos nas fezes foram negativas. As pesquisas de toxinas de Clostridium A e B, de Coccidios, de Cryptosporidium e de Rotavírus foram negativas. O tratamento sintomático resultou em melhora inicial, mas a diarreia agravou-se e ocorreu hipotensão arterial acentuada. Negava febre, vômitos, alergias alimentares, episódios de rubor facial, ou outros sintomas. Não fazia qualquer terapêutica medicamentosa com efeito laxativo.

Na admissão o doente apresentava-se emagrecido, apirético, com hipotensão arterial e aumento de frequência cardíaca. Laboratorialmente tinha hipocalcemia: 2,7 mEq/L, hiperglicemia: 122 mg/dL, acentuada anemia (hematócrito: 31,7% e hemoglobina: 9,5 g/dL), insuficiência renal (uréia: 150 mg/dL e creatinina: 13,6 mg/dL), sódio: 144 mEq/L, cálcio: 8,2 mg/dL, fósforo: 8,1 mg/dL; ácido úrico: 6,7 mg/dL, ferritina: 774,8 ng/mL, vitamina D3: 25,5 ng/mL, PTH: 428 pg/mL, TSH: 0,93 mUI/mL, T4 livre: 0,90 ng/mL, albumina: 3,8 g/dL, globulinas: 2,9 g/dL, colesterol total: 124 mg/dL, HDL: 34 mg/dL, LDL: 58 mg/dL, VLDL: 32 mg/dL, triglicerídeos: 158 mg/dL, parâmetros inflamatórios, e enzimas hepáticas e pancreáticas normais. Endoscopia digestiva alta, colonoscopia e tomografia computadorizada (TC) do abdome não mostraram alterações. Foi tratado com cloreto de potássio por via oral, racecadotril (100mg de 8/8h), mesalazina (400mg de 6/6h), prednisona (20mg/dia), e recebeu alta hospitalar.

No mês seguinte, houve piora acentuada da diarreia com vários episódios de hipotensão grave e foi internado para a investigação da hipótese diagnóstica de tumor neuroendócrino e tratamento. Os seguintes exames (VR: valor de

referência), foram realizados na ocasião em que a diarreia havia melhorado (aproximadamente 700 mL/dia) e mostraram glucagon: 106 (VR: 50-200) pg/mL, peptído intestinal vasoactivo: 28 (VR: 0-30) pmol/L, e cromogranina-A: 61 (VR: 0-36) ng/mL. Foi realizada cintilografia com pentatrotídeo-índio-111 e imagens de SPECT-TC do abdome que mostraram lesão localizada na cabeça do pâncreas expressando receptores para somatostatina (Figura 1). Com a hipótese de VIPoma, decidiu-se usar análogo da somatostatina - octreotídeo subcutâneo. Houve remissão dos sintomas da síndrome de Verner-Morrison após o início desse tratamento, e o exame de controle da cromogranina-A permaneceu na faixa de normalidade (23 ng/mL).

Oito meses depois, a cintilografia com octreotídeo-tecnécio-99 associada com as imagens de SPECT-CT revelou significativa redução da área com atividade neuroendócrina (Figura 2). Não foi realizada cirurgia para excisão, devido à resposta clínica satisfatória, além da redução da área do tumor com o tratamento clínico, e o risco de procedimento invasivo em indivíduo com insuficiência renal. O doente teve alta em condição estável e permanece em seguimento ambulatorial especializado.

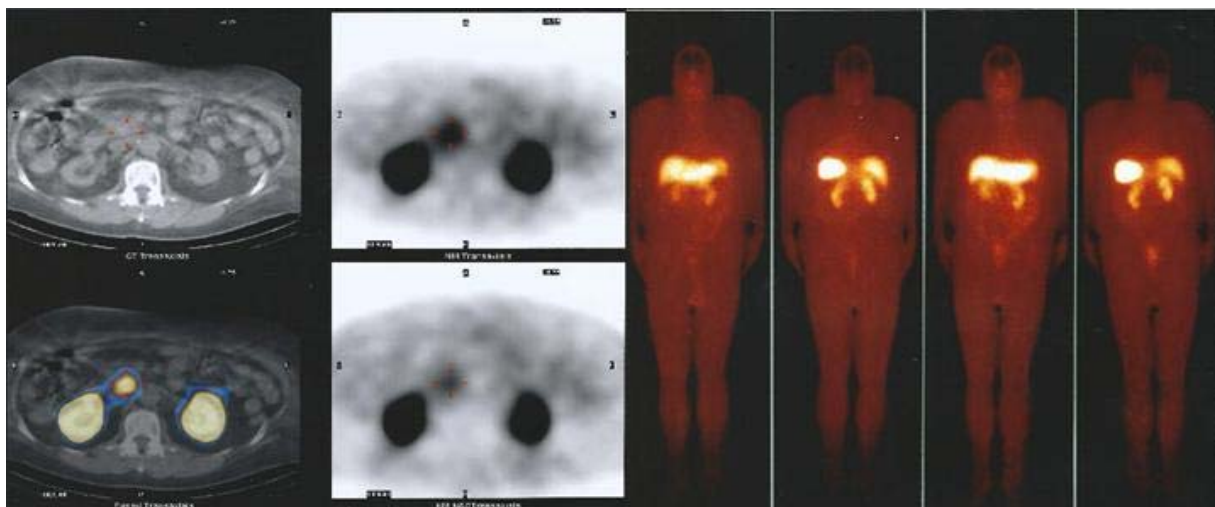


Fig. 1 — Tumor endócrino funcional identificado na cabeça do pâncreas na cintilografia com pentatrotéio-índio-111, em associação com imagens de SPECT-TC, em um doente com síndrome de Verner-Morrison de instalação recente. Nas imagens identifica-se uma lesão pancreática focal compatível com a hipótese clínica de VIPoma. Os demais segmentos do organismo não apresentam alterações cintilográficas significativas.

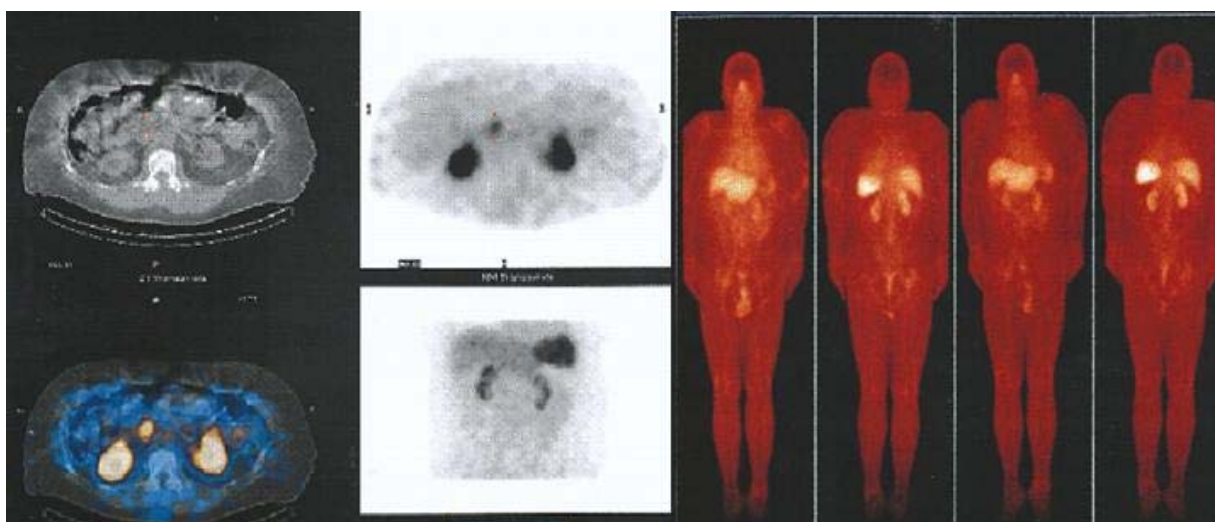


Fig. 2 – Cintilografia de controle com octreotéio-tecnécio-99, em associação com imagens de SPECT-TC, obtidas após oito meses de uso do análogo da somatostatina, mostra menor intensidade na atividade neuroendócrina da lesão do pâncreas, comparada com o exame inicial. Com base nas características clínicas e em dados imaginológicos, a hipótese diagnóstica foi de VIPoma; não sendo o doente submetido à ressecção cirúrgica pelo grau da insuficiência renal.

## Discussão

O doente apresentou um tumor primário na cabeça do pâncreas, sem a evidência de metástases, e suas manifestações clínicas são as que caracterizam a síndrome de Verner-Morrison por VIPoma. O VIP produzido pelo tumor estimula o AMP-cíclico do trato digestivo, causando a diarreia caracterizada por perda de mais de 3 litros de água e eletrólitos/dia, principalmente o potássio.<sup>3,6</sup> Em virtude de sua semelhança estrutural com a secretina, o aumento de VIP causa hipersecreção intestinal de eletrólitos, reabsorção óssea, inibição da secreção gástrica e vasodilatação.<sup>4</sup> Os exames laboratoriais de rotina corroboraram com a suspeita clínica dessa síndrome rara. Comprovou-se hipersecreção de cromogranina-A pelo tumor, que indica origem neuroendócrina,<sup>4</sup> mas o nível sérico de VIP obtido no intervalo das crises de diarreia grave apresentou-se normal. Níveis elevados de VIP são importantes para caracterizar a síndrome de Verner-Morrison; no entanto, há relatos de caso de VIPoma nos quais a dosagem desse hormônio não foi obtido.<sup>3,4</sup> Nos países em desenvolvimento, justifica-se o fato por falta de recursos técnicos e elevados custos.<sup>3,4</sup> No presente caso a dosagem de VIP mostrou nível normal, um fenômeno que já foi descrito,<sup>3,4,7</sup> e, como a amostra foi colhida na fase de melhora da diarreia isso pode justificar.<sup>3,7</sup> Alterações do

trato digestivo na uremia podem se associar com menores elevações de VIP.<sup>9,10</sup> Doentes renais crônicos em hemodiálise apresentam aumento da resistência periférica, provavelmente em resposta a hipovolemia; neles pode ser observada redução dos níveis de VIP.<sup>10</sup>

Assim, algum dos fatores citados poderia explicar o resultado da dosagem de VIP dentro da faixa normal. Dados imagiológicos de estudos cintilográficos têm contribuído para esclarecer o diagnóstico.<sup>11,12</sup> As cintilografias com octreótido, que marcam os receptores de somatostatina na lesão, são úteis na detecção de VIPomas e mostraram imagens compatíveis com essa neoplasia pancreática.<sup>12</sup>

No presente estudo não foi possível obter amostras da lesão para a comprovação histopatológica. Cirurgia para excisão das lesões representa a terapia de primeira escolha para a cura de VIPomas, mas o uso de análogos da somatostatina com ação prolongada constitui uma alternativa eficaz.<sup>2-8</sup> A opção de excisão do tumor não foi adotada considerando-se os riscos do procedimento invasivo em um doente com insuficiência renal crônica dialítica. Também, levou-se em conta o alívio dos sintomas associado com a regressão do volume da lesão depois de utilizar octreótido. O doente está assintomático em uso de análogo da somatostatina, acompanhado em ambulatório.

## Conclusão

A síndrome de Verner-Morrison é uma condição incomum e pode causar desafios diagnósticos. As características clássicas incluem diarreia aguda aquosa com perdas de mais de três litros/dia, acentuada hipocalcemia, desidratação grave, hipotensão arterial e acloridria. Na maioria dos doentes a dosagem de VIP no sangue revela nível elevado, e o tumor se localiza no pâncreas. Mesmo na ausência de elevação no nível de VIP, exames de imagem podem ser indicativos úteis. Cintilografias com pentatrotídeo-índio-111 ou com octreotídeo-tecnécio-99, em associação com as imagens de SPECT-TC, tem importante papel no esclarecimento do diagnóstico da síndrome.

## Referências

1. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med.* 1958; 25(3):374-80.
2. Abu-Zaid A, Azzam A, Abudan Z, Algouhi A, Almana H, Amin T. Sporadic pancreatic vasoactive intestinal peptide-producing tumor (VIPoma) in a 47-year-old male. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2014; 7(3):109-15.
3. Adam N, Lim SS, Ananda V, Chan SP. VIPoma syndrome: challenges in management. *Singapore Med J.* 2010; 51(7):e129.
4. Lakshmi CP, Vijayahari R, Kamalanathan SK, Rajesh GN, Verma SK. An unusual cause of hypokalemic paralysis. 2013; 59(1):61-2.
5. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer.* 2013; 32(6):312-24.
6. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(6):737-53.
7. Reindl T, Degenhardt P, Luck W, Riebel T, Sarioglu N, Henze G, et al. [The VIP-secreting tumor as a differential diagnosis of protracted diarrhea in pediatrics]. *Klin Padiatr.* 2004; 216(5):264-9.
8. Virgolini I, Kurtaran A, Leimer M, Kaserer K, Peck-Radosavljevic M, Angelberger P, et al. Location of a VIPoma by iodine-123-vasoactive intestinal peptide scintigraphy. *J Nucl Med.* 1998; 39(9):1575-9.
9. Doherty CC, Buchanan KD, Ardill J, McGeown MG. Elevations of gastrointestinal hormones in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transpl Assoc.* 1978; 15:456-65.
10. Hegbrant J, Thysell H, Martensson L, Ekman R, Boberg U. Changes in plasma levels of vasoactive peptides during standard bicarbonate hemodialysis. *Nephron.* 1993; 63(3):303-8.
11. Duarte I, Torrinha TPCF, Orvalho ML, Lacerda A. Imaginologia dos tumores malignos do pâncreas. *Acta Med Port.* 1995; 8(Suppl 1):S63-70.
12. Schillaci O, Corleto VD, Annibale B, Scopinaro F, Delle Fave G. Single photon emission computed tomography procedure improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in gastro-entero pancreatic tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 31(Suppl 2):S186-9.