

Ca lâm sàng / Case report

Hội chứng Zollinger-Ellison: Nhân một trường hợp lâm sàng hiếm gặp u gastrin tại gan

Zollinger-Ellison Syndrome: A rare clinical case of hepatic gastrinoma

NGUYỄN HUY THÀNH¹, ĐÀO TRẦN TIẾN¹, LÊ BÁ NGỌC³, NGUYỄN DUY TRINH², TRỊNH TUẤN DŨNG⁴, VŨ TRƯỜNG KHANH¹

¹Khoa Tiêu Hóa - Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

²Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh và Can thiệp Điện quang - Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

³Khoa Nội Tổng hợp - Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

⁴Khoa Giải phẫu bệnh và Tế bào học - Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Abstract

Background: Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a syndrome that includes symptoms in the context of gastroesophageal reflux disease; gastric and duodenal ulcer disease; persistent diarrhea and weight loss. ZES is difficult to diagnose because the non-specific symptoms cause a delay in diagnosis. We report a case of a 38-year-old male patient with abdominal pain, dyspepsia, and diarrhea of unknown cause lasting more than 10 years who was examined /and treated at multiple hospitals without a definitive diagnosis of ZES, making the treatment ineffective, greatly affecting the patient's quality of life and leading to unnecessary disease management costs.

Keywords: Zollinger-Ellison syndrome; Gastrinoma; Multiple endocrine neoplasia.

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hội chứng Zollinger-Ellison (ZES) là một hội chứng gồm các triệu chứng trong bệnh cảnh trào ngược dạ dày, thực quản; bệnh loét dạ dày, tá tràng; tiêu chảy kéo dài và sụt cân. ZES về bản chất rất khó chẩn đoán do các triệu chứng không đặc hiệu dẫn đến việc chẩn đoán chậm trễ. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 38 tuổi bị đau bụng, mất chứng khó tiêu và tiêu chảy không rõ nguyên nhân kéo dài hơn 10 năm đã thăm khám và điều trị tại nhiều cơ sở y tế mà không được chẩn đoán ZES, khiến việc điều trị không hiệu quả, gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và tốn kém chi phí quản lý bệnh không cần thiết.

Từ khóa: Hội chứng Zollinger-Ellison; U gastrin; U đa tuyến nội tiết.

1. Giới thiệu

Hội chứng Zollinger-Ellison (ZES) được đặc trưng bởi sự tăng tiết acid dịch vị ở đoạn đầu ống tiêu hóa, bệnh xuất hiện thứ phát do u gastrin. U gastrin (gastrinoma) là u có khả năng tiết ra gastrin – là hormon kích thích dạ dày tăng tiết acid dịch vị quá mức, từ đó gây nên các triệu chứng đau bụng, trào ngược dạ dày-thực quản và tiêu chảy mạn tính [1].

Nghiên cứu đầu tiên về ZES xuất hiện vào năm 1970, khi những tiến bộ trong sinh lý học và y học hình ảnh giúp làm hiểu rõ hơn về hội chứng này. Tuy nhiên, việc chẩn đoán ngày càng trở nên khó khăn do các triệu chứng không đặc hiệu, bệnh thường bị chẩn đoán nhầm với nhiều bệnh lý khác có triệu chứng tương tự như bệnh loét dạ dày, tá tràng do *Helicobacter pylori* hoặc do sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) [2],[3].

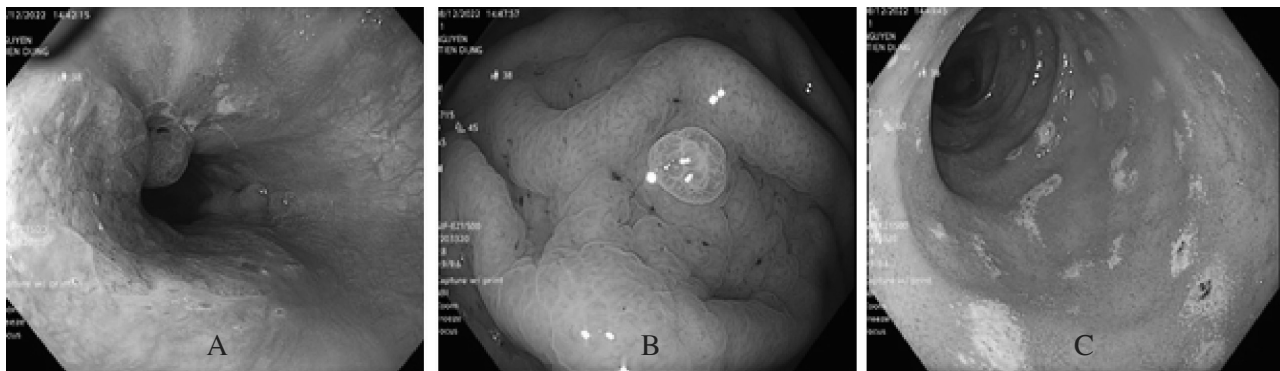
Việc sử dụng rộng rãi các thuốc ức chế giảm tiết acid như thuốc ức chế bơm proton (PPI) càng làm khó khăn thêm trong việc chẩn đoán bởi chúng che giấu các triệu chứng, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chẩn đoán ZES giảm rõ rệt khi được so sánh giữa hai thời kỳ trước và sau khi có PPI [4]. Có thể dự đoán được, việc bỏ sót chẩn đoán này làm chậm quá trình phát hiện và tiến triển của bệnh. Roy và cộng sự đã ghi nhận chỉ có 3% các bác sĩ có thể chẩn đoán chính xác ZES, dẫn đến việc chậm trễ trong chẩn đoán kéo dài tới 5 năm [5]. Trong bối cảnh này, chúng tôi trình bày

một bệnh nhân mắc ZES mà chẩn đoán đã bị trì hoãn sau hơn 10 năm.

2. Ca lâm sàng

Bệnh nhân nam, 38 tuổi, tiền sử chưa từng phát hiện bệnh lý trước đó. Khoảng 10 năm nay, bệnh nhân đau bụng thượng vị và đau quanh rốn âm ỉ; cảm giác chướng bụng sau các bữa ăn; kèm đại tiện phân lỏng nhiều lần trong ngày kéo dài nhiều năm nay, phân không có nhầy máu; không sốt, không buồn nôn, không có biểu hiện xuất huyết tiêu hoá, bệnh nhân đã được thăm khám và điều trị tại các bệnh viện ở Việt Nam và nước ngoài nhưng các triệu chứng không cải thiện hoặc chỉ giảm tạm thời rồi tái phát gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống.

Tại bệnh viện của chúng tôi, khi thăm khám lâm sàng không ghi nhận bất thường. Cận lâm sàng thấy các xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận, calci máu, điện giải đồ trong giới hạn bình thường. Kết quả siêu âm ổ bụng chỉ ghi nhận tại gan hạ phân thùy V cạnh túi mật có nốt tăng âm kích thước 18 x 16 mm nghi u máu gan. Nội soi đường tiêu hoá trên thấy hình ảnh viêm thực quản trào ngược độ B; niêm mạc thân vị dạ dày phù nề, các nếp gấp phì đại và có nhiều ổ loét nông ở hành tá tràng và tá tràng; test *H.pylori* âm tính (Hình 1). Kết quả sinh thiết tổn thương tại tá tràng chỉ ghi nhận viêm loét niêm mạc tá tràng mạn tính. Nội soi đại tràng toàn bộ chưa phát hiện bất thường.



Hình 1: Hình ảnh nội soi ghi nhận viêm thực quản trào ngược độ B (ảnh A), các nếp gấp niêm mạc phì đại (ảnh B) và có nhiều ổ loét nông ở hành tá tràng và tá tràng (ảnh C).

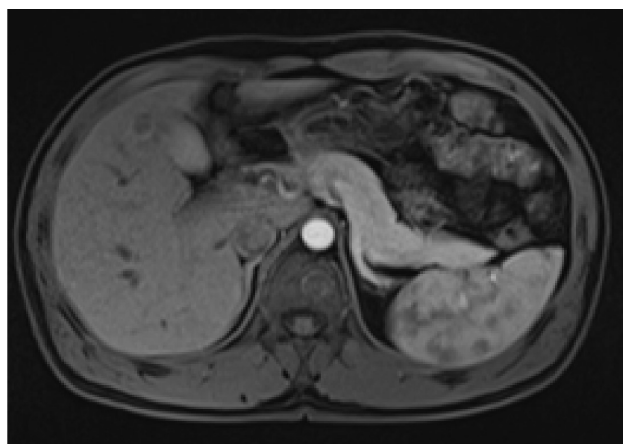
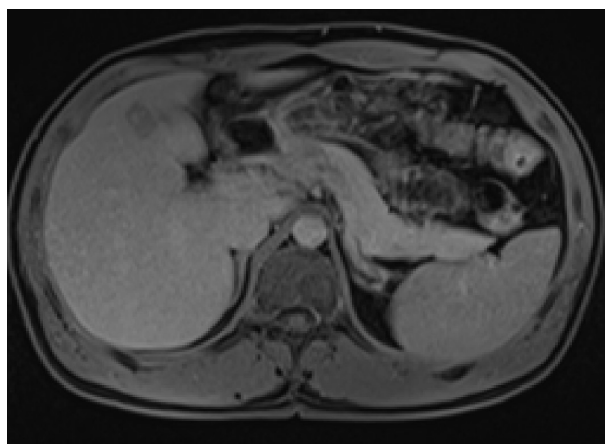
Khi thấy có nhiều tổn thương dạng loét nhiều ổ tại phần xa tá tràng trên hình ảnh nội soi kết hợp với các biểu hiện lâm sàng, chúng tôi nghi ngờ bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger-Elison gây tăng tiết acid dịch vị quá mức. Do đó, chúng tôi tiến hành làm xét nghiệm gastrin huyết thanh khi đói, trước khi làm xét nghiệm này chúng tôi cho bệnh nhân ngừng dùng các thuốc có khả năng gây ảnh hưởng đến kết quả như PPI và thuốc đối kháng thụ thể H2. Kết quả cho thấy nồng độ gastrin huyết thanh là 839 pg/ml tăng rất cao so với ngưỡng bình thường là 5-100 pg/ml. Tiếp theo, chụp MRI ổ bụng ghi nhận hình ảnh nốt gan phải hạ phân thùy V sát giường túi mật có nốt kích thước 19 x 15 x 11mm, ngấm thuốc không điển hình (Hình 2); các cơ quan khác không thấy khối choán chỗ, thay đổi tín hiệu bất thường; các dấu ấn đánh giá khối u gan AFP, PIVKA-II trong ngưỡng bình thường và xét nghiệm virus viêm gan B, C âm tính (Hình 2).

Do nghi ngờ bệnh nhân mắc ZES trong bệnh cảnh u đa tuyến nội tiết (MEN) nên chúng tôi tiến hành làm nội soi siêu âm thì chỉ ghi nhận đầu tụy và thân tụy tăng nhẹ kích thước nghĩ đến viêm, nốt trong gan và không thấy hạch bất thường. Để xác định bản chất tổn thương gan, chúng tôi tiến

hành sinh thiết khối u gan hạ phân thùy V, hình ảnh giải phẫu bệnh và nhuộm hoá mô miễn dịch phù hợp với u thần kinh nội tiết độ 1 ở gan, các tế bào u dương tính với dấu ấn: CK, synaptophysin, chromogranin, chỉ số Ki67 $\square$ 1%.

Ngoài ra, bệnh nhân còn được làm các thăm dò để tầm soát diện rộng trong bệnh cảnh MEN-1 thấy xét nghiệm hormon prolactin là 103 ng/ml và PTH là 161 pg/ml tăng so với ngưỡng bình thường; các thăm dò khác như hormon sinh dục LH, FSH, testosterone; hormon thượng thận ACTH, cortisol, canxi niệu, catecholamin niệu; calcitonin; định lượng Insulin, C-peptid, FT4, TSH và chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, MRI đầu mặt cổ đều không ghi nhận bất thường.

Sau khi được chẩn đoán Hội chứng Zollinger-Elison do u thần kinh nội tiết khả năng u gastrin, bệnh nhân được tiến hành đốt sóng cao tần khối u gan hạ phân thùy V và tiếp tục điều trị giảm tiết acid dịch vị với thuốc ức chế bơm proton PPI thấy có đáp ứng. Triệu chứng lâm sàng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau 03 ngày điều trị cải thiện rõ rệt về tần số và mức độ các cơn đau, giảm ợ hơi, đầy bụng và không còn tiêu chảy, nồng độ gastrin giảm còn 223 pg/ml.



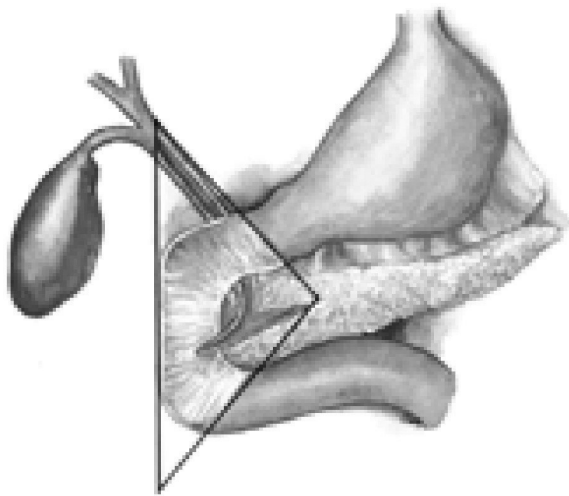
Hình 2: MRI ổ bụng: Nhu mô gan hạ phân thùy V sát giường túi mật có nốt kích thước 19 x 15 x 11mm, ranh giới rõ, tăng tín hiệu không đều trên T2W, T2Fs bên trong có dải giảm tín hiệu, giảm trên T1W (ảnh A, mũi tên), sau tiêm thì động mạch ngấm thuốc ngoại vi (ảnh B, mũi tên).

3. Bàn luận

Hội chứng Zollinger-Elison là một bệnh lý gây ra bởi một dạng u thần kinh nội tiết tiết gastrin, được gọi là u gastrin. U gastrin thường khu trú ở tụy và tá tràng, các vị trí khác có thể gặp như hạch bạch huyết quanh tụy, nang lympho ở ruột, gan, túi mật,...[6].

ZES là bệnh hiếm gặp, tỷ lệ mắc hàng năm ước tính từ 1 đến 3 người trên 1 triệu dân, nam giới có tỷ lệ mắc cao hơn nữ giới [7],[8]. Độ tuổi trung bình mà các triệu chứng khởi phát là 41 tuổi [9]. Bệnh nhân mắc ZES liên quan đến u đa tuyến nội tiết typ 1 (MEN-1) thường xuất hiện ở độ tuổi trẻ hơn, từ 30 tuổi [10].

Việc xác định vị trí của u gastrin rất quan trọng nhằm theo dõi và chọn phương pháp điều trị triệt căn như phẫu thuật, tiêm cồn hoặc đốt sóng cao tần. U gastrin có nguồn gốc chủ yếu ở tá tràng và tụy, có từ 40-90% u gastrin khu trú tại tá tràng và chúng thường rất nhỏ nên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khó có thể phát hiện được [11]. Khoảng 20-30% u gastrin có liên quan đến bệnh u đa tuyến nội tiết typ 1 (MEN-1) [12]. Chúng



Hình 3: Tam giác gastrinoma. Các ranh giới được xác định bởi nơi hợp lưu của ống cổ túi mật và ống mật chủ ở phía trên, đoạn nối phần thứ hai và thứ ba của tá tràng ở phía dưới, cổ và thân tụy ở phía trong, cả mặt lưng và mặt bụng.

hiếm khi được tìm thấy ở các vị trí khác như hạch bạch huyết, dạ dày, mạc treo, thận, rốn lách, mạc nối, buồng trứng, gan và đường mật và rất hiếm khi được tìm thấy ở vị trí ngoài ổ bụng như tim và phổi [13]. Khoảng 75 - 90 % u gastrin được phát hiện trong vùng “tam giác gastrinoma” (Hình 3), [14].

Cơ chế bệnh sinh của u gastrin vẫn chưa được biết rõ. Đột biến gen ức chế khối u (p53, u nguyên bào võng mạc) và gen gây ung thư rất hiếm gặp, tuy nhiên những thay đổi trong con đường m-TOR và hoạt động bất thường của thụ thể tyrosine kinase trong quá trình phát triển khối u cũng đã được ghi nhận. Nguồn gốc tế bào của u gastrin vẫn còn là một vấn đề đang tranh cãi, Ito và cộng sự cho rằng u gastrin tại tụy có thể bắt nguồn từ tiểu đảo tụy hoặc tế bào ống dẫn. Trong trường hợp u gastrin tá tràng ở bệnh nhân MEN-1, có thể do mức độ tăng sinh bất thường của tế bào G tá tràng cùng với sự rối loạn trong quá trình phân bào do gen 11q13 quy định [15].

Các triệu chứng của ZES có liên quan đến sự tăng tiết acid dịch vị dẫn đến xuất hiện nhiều tổn thương loét ở dạ dày và phía xa hành tá tràng. Một số nghiên cứu ghi nhận rằng hầu hết bệnh nhân ZES bị loét dạ dày-tá tràng dai dẳng có triệu chứng hoặc thậm chí các biến chứng liên quan đến tăng tiết acid dịch vị như thủng dạ dày, xuất huyết tiêu hóa và hẹp thực quản.

Các biểu hiện lâm sàng liên quan đến ZES rất đa dạng, triệu chứng hay gặp bao gồm: đau bụng (75%) do loét dạ dày-tá tràng hoặc trào ngược dạ dày thực quản (GER); tiêu chảy kéo dài (73%), trong đó có 3 -10% bệnh nhân chỉ gặp triệu chứng này; sút cân (17%) và xuất huyết tiêu hóa (25%) [16].

Do tính chất không đặc hiệu của các triệu chứng này và sự hiếm gặp của ZES nên thường có sự chậm trễ đáng kể trong chẩn đoán từ 6 - 9 năm [17]. Ngoài ra, các thuốc như PPI và thuốc kháng thụ thể H₂ (H₂Rs) có hiệu quả trong việc làm giảm tiết acid dịch vị, dễ tiếp cận và được sử dụng rộng rãi dẫn đến giảm đáng kể các triệu chứng, càng làm trì hoãn việc chẩn đoán hơn nữa.

Liều PPI và H₂Rs có thể khác nhau ở những

bệnh nhân ZES và có thể cần điều trị suốt đời. Do u gastrin có nguy cơ ác tính nên cần đánh giá định kỳ và cân nhắc phẫu thuật khối u hoặc các phương pháp điều trị triệt căn khác như đốt sóng cao tần, tiêm cồn nếu cho phép [17].

Đối với bệnh nhân nghi ngờ có ZES, thăm dò đầu tiên cần được thực hiện là xét nghiệm nồng độ gastrin huyết thanh lúc đói [18]. Nồng độ bình thường của gastrin huyết thanh là 5-100 pg/ml, tuy nhiên ở những bệnh nhân u gastrin, nồng độ này có thể vượt quá giới hạn trên đáng kể với dao động từ 137 đến 1550 pg/ml. Tuy nhiên, tăng gastrin máu còn xảy ra với các tình trạng giảm tiết acid khác như sử dụng thuốc ức chế bơm proton, thiếu máu ác tính, viêm teo niêm mạc dạ dày; suy thận với giảm thanh thải gastrin, cắt bỏ đoạn ruột và u tế bào ưa crôm [19]. Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, nồng độ gastrin huyết thanh được ghi nhận là 839 pg/ml, nghĩa là tăng rất cao so với ngưỡng bình thường.

Ngoài ra, trong ZES các dấu hiệu trên nội soi đường tiêu hóa trên thường gặp là hình ảnh nhiều ổ loét với đường kính nhỏ hơn 1 cm, trong đó hơn 75% khu trú ở đoạn gần tá tràng, ít hơn 14% lan đến đoạn xa tá tràng và 11% đến hỗng tràng [20]. Trong một nghiên cứu trên 72 bệnh nhân, Wilcox và cộng sự báo cáo rằng chỉ có 5,6% và 2,8% bệnh nhân u gastrin có biểu hiện tương ứng với viêm loét tá tràng và hỗng tràng [10]. Quá trình bệnh diễn biến kéo dài do chẩn đoán chậm trễ góp phần gây ra tình trạng loét dạ dày, tá tràng nặng. Mặc dù GERD độ cao và loét nặng là dấu hiệu nổi bật của ZES, chúng tôi cũng muốn đề cập đến hình ảnh các nếp gấp dạ dày phì đại, đã được chứng minh là hay gặp nhất (> 85% bệnh nhân) khi nội soi trong bệnh cảnh ZES [21],[22]. Ca bệnh của chúng tôi cũng có các biểu hiện hình ảnh trên nội soi thực quản- dạ dày- tá tràng như mô tả trên đây với tổn thương loét niêm mạc đa ổ ở hành tá tràng và tá tràng; trào ngược dạ dày- thực quản độ B và hình ảnh phì đại các nếp gấp niêm mạc thân vị dạ dày (Hình 1).

Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng và cộng hưởng từ có tiêm thuốc tương phản là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được sử dụng rộng rãi nhất. Các

phương pháp này phát hiện được 30 - 50% u gastrin nguyên phát có kích thước 1- 2 cm; tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện của chúng rất thấp đối với các tổn thương có kích thước < 1 cm. Do đó, siêu âm nội soi là phương pháp được lựa chọn để phát hiện các khối u gastrin nhỏ tại tụy có đường kính < 7 mm; thậm chí, nội soi siêu âm còn có thể phát hiện các tổn thương u tụy có đường kính nhỏ từ 2-3 mm và giúp tiến hành chọc hút bằng kim nhỏ FNA đối với các tổn thương nghi ngờ [23],[24]. Hầu hết các hướng dẫn gần đây đều khuyến cáo sử dụng nội soi siêu âm để xác định vị trí đối với khối u gastrin tại tụy với độ nhạy (75% - 100%) và độ đặc hiệu (95%), cao hơn so với CT hoặc MRI [25].

Ngoài ra, xạ hình thụ thể Somatostatin cũng là phương pháp được lựa chọn để xác định khối u gastrin nguyên phát hay thứ phát trong ZES, nó có độ nhạy là 80% cao hơn các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường như CT hoặc MRI với độ nhạy tương ứng là 51% và 57% [26]. Tuy nhiên, phương pháp này hiện chưa có sẵn tại các cơ sở y tế nên chưa được áp dụng tại Việt Nam.

Việc chẩn đoán xác định của u gastrin còn phụ thuộc vào giải phẫu bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch. Chromogranin A (CgA) được sử dụng làm chất chỉ điểm cho u thần kinh nội tiết với độ nhạy 59% và độ đặc hiệu 100% ở MEN-1 [27]. Đặc điểm quan trọng nhất để chẩn đoán u thần kinh nội tiết là tạo miễn dịch dương tính với dấu ấn CgA và Synaptophysin (Syn). Ngoài ra, phương pháp nhuộm miễn dịch gastrin có thể được sử dụng để phân biệt u gastrin với các u thần kinh nội tiết khác. Đối với bệnh nhân của chúng tôi, mẫu bệnh phẩm khối u khi nhuộm hóa mô miễn dịch có kết quả dương tính với Syn (+++), CgA (+++), với chỉ số Ki 67 là 1%, điều này cho thấy rõ ràng đây là một khối u thần kinh nội tiết độ 1 ở gan.

Về chẩn đoán bệnh, chúng tôi muốn nhấn mạnh đến ba phương pháp quan trọng đầu tiên cần thực hiện khi nghi ngờ ZES trên lâm sàng gồm: bất thường trên hình ảnh nội soi đường tiêu hóa trên, định lượng nồng độ gastrin huyết thanh khi đói và chẩn đoán hình ảnh.

ZES là bệnh có tần suất biến chứng cao và tỷ lệ sống sót sau 25 năm là 50% [28]. Từ 60 đến 90% u gastrin có tổn thương thứ phát; trong đó di căn gan thường gặp hơn ở những bệnh nhân bị u gastrin tại tụy và có tỷ lệ sống sót sau 10 năm là 15 - 25%, đây là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất. Di căn hạch bạch huyết xảy ra ở 43 - 82% bệnh nhân, phẫu thuật cắt bỏ hạch bạch huyết thường được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị u gastrin để cải thiện tiên lượng và tăng tỷ lệ sống còn [29].

Điều trị bảo tồn chỉ được khuyến cáo cho những bệnh nhân không thể phẫu thuật hoặc những bệnh nhân có di căn lan rộng. Tăng tiết dịch dạ dày có thể được kiểm soát hiệu quả bằng cách sử dụng PPI và thuốc đối kháng thụ thể H2. PPI là thuốc được lựa chọn đầu tay do hiệu quả và tác dụng kéo dài của chúng, có thể dùng liều một hoặc hai lần một ngày. PPI tiêm tĩnh mạch được lựa chọn khi không thể sử dụng đường uống. Thuốc đối kháng thụ thể H2 cũng có hiệu quả nhưng cần liều lượng và số lần dùng nhiều hơn so với PPI. Bệnh nhân dùng liều pháp PPI kéo dài cho thấy có dung nạp tốt với dưới 0,1% tác dụng phụ [30]. Somatostatin, chẳng hạn như octreotide, cũng được sử dụng để ức chế tiết axit dạ dày, tuy nhiên chưa được đưa vào khuyến cáo và cần có thêm các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên [31]. Hóa trị liệu có thể được dùng cho những bệnh nhân bị di căn lan rộng, phương pháp điều trị đầu tay là liệu pháp kết hợp giữa streptozotocin và 5-fluorouracil hoặc doxorubicin; vẫn còn tranh cãi về việc liệu hóa trị liệu có cải thiện thời gian sống sót hay không [32]. Xạ trị không được khuyến cáo như là một liệu pháp điều trị thường quy [33].

Tóm lại, điều trị nội khoa là phương pháp điều trị tiêu chuẩn đối với bệnh nhân mắc hội chứng này và thuốc được lựa chọn đầu tiên là PPI ở liều cao do hiệu lực và tác dụng kéo dài của chúng. Ở những bệnh nhân mắc ZES không có di căn nên cân nhắc phương pháp phẫu thuật hoặc các phương pháp điều trị triệt căn như đốt sóng cao tần hoặc tiêm cồn, tuy nhiên phẫu thuật không được khuyến cáo cho những bệnh nhân mắc ZES

liên quan đến MEN1, vì bản chất đa ổ của các khối u trong bệnh lý này ngăn cản quá trình làm giảm chứng tăng tiết dịch vị.

4. Kết luận

Chúng tôi lựa chọn báo cáo ca bệnh ZES ở bệnh nhân MEN typ-1 vì đây là một hội chứng hiếm gặp và hay bị bỏ sót, do đó cần được các nhà lâm sàng lưu tâm đến trong chẩn đoán, đặc biệt ở những bệnh nhân từ 20 đến 50 tuổi có các triệu chứng nằm trong bệnh cảnh loét dạ dày, tá tràng; GERD và tiêu chảy kéo dài. Điều đáng lưu ý qua ca bệnh này, bệnh nhân chỉ được tập trung vào điều trị loét tá tràng và trào ngược dạ dày thực quản mà trước đó không lưu ý đến biểu hiện điển hình của đại tiện phân lỏng nhiều lần ở người bị trào ngược và loét tá tràng. Một đặc điểm nữa trên nội soi tổn thương chủ yếu loét DII tá tràng đây là đặc trưng của bệnh ZES mà trước đó không được chú ý..

Tài liệu tham khảo:

1. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison Syn- drome: Classical Considerations and Current Controversies. *Oncologist*. 2014;19(1):44-50. <http://doi.org/cxsp>.
2. Shim YK, Kim N: Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin-induced peptic ulcer disease . *Korean J Gastroenterol*. 2016, 67:300-312. 10.4166/kjg.2016.67.6.300
3. Graham DY: History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer . *World J Gastroenterol*. 2014, 20:5191-5204. 10.3748/wjg.v20.i18.5191
4. Banasch M, Schmitz F: Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors . *Wien Klin Wochenschr*. 2007, 119:573-578. 10.1007/s00508-007-0884-2
5. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al.: Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients . *Medicine*. 2000, 79:379-411. 10.1097/00005792-200011000-00004
6. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison Syn-drome: Classical Considerations and Current Controversies. *Oncologist*. 2014;19(1):44-50. <http://doi.org/cxsp>.
7. Meko JB, Norton JA: Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome . *Annu Rev Med*. 1995, 46:395-411. 10.1146/annurev.med.46.1.395

8. Jensen RT. Gastrinomas: advances in diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2004;80(Suppl 1):23–7.
9. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(6):379–411.
10. Norton JA. Gastrinoma: advances in localization and treatment. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7(4):845–61.
11. Lenhart A, Hassan M, Meighani A, Sadiq O, Siddiqui Y. A Perplexing Case of Abdominal Pain That Led to the Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017: 636952. <http://doi.org/f9vq9c>.
12. Rindi G, Arnold R, Bosman FT. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on cancer; 2010. p. 13
13. Ito T, Igarashia H, Jensen RT. Zollinger–Ellison syndrome: recent advances and controversies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(6):650–61. <http://doi.org/cxsq>.
14. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the national institutes of health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(6):331–64. <http://doi.org/bzhkdm>.
15. Ito T, Igarashia H, Jensen RT. Zollinger–Ellison syndrome: recent advances and controversies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(6):650–61. <http://doi.org/cxsq>.
16. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou- Saif A, Peghini P, Doppman JL, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(6):379– 411. <http://doi.org/cd3tzg>.
17. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: Increasingly difficult. *World J Gastroenterol.* 2012;18(39):5495–503. <http://doi.org/cxsr>.
18. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the national institutes of health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(6):331–64. <http://doi.org/bzhkdm>.
19. Imamura M, Nakamoto Y, Uose S, Komoto I, Awane M and Taki Y: Diagnosis of functioning pancreaticoduodenal neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22: 602–609, 2015.
20. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al.: Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients . *Medicine*. 2000, 79:379–411. 10.1097/00005792-200011000-00004
21. Meko JB, Norton JA: Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome . *Annu Rev Med.* 1995, 46:395–411. 10.1146/annurev.med.46.1.395
22. Wilcox CM, Seay T, Arcury JT, Mohnen J, Hirschowitz BI: Zollinger-Ellison syndrome: presentation, response to therapy, and outcome. *Dig Liver Dis.* 2011, 43:439–443. 10.1016/j.dld.2010.11.007
23. Metz DC. Diagnosis of the Zollinger-Ellison Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):126– 30. <http://doi.org/fj7bjd>.
24. Braden B, Jenssen C, Donofrio M, Hocke M, Will U, Moller K, et al. B-mode and contrast-enhancement characteristics of small nonincidental neuroendocrine pancreatic tumors. *Endosc Ultrasound.* 2017;6(1):49–54. <http://doi.org/f9q7x7>.
25. Mendelson AH, Donowitz M: Catching the zebra: clinical pearls and pitfalls for the successful diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci.* 2017, 62:2258–2265. 10.1007/s10620-017-4695-7
26. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, Bartlett DL, Tio L, Benjamin SB, Doppman JL, Goebel SU, Serrano J, Gibril F and Jensen RT: Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 228: 228238, 1998.
27. Nehar D, Lombard Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G and Borson Chazot F: Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60: 644–652, 2004.
28. Smallfield GB, Allison J, Wilcox CM. Prospective evaluation of quality of life in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci.* 2010;55(11):3108–12. <http://doi.org/cfc76h>.
29. Rindi G, Arnold R, Bosman FT. Nomenclature and

- classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on cancer; 2010. p. 13
30. Ito T, Igarashia H, Jensen RT. Zollinger–Ellison syndrome: recent advances and controversies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(6):650-61. <http://doi.org/cxsq>.
31. De Herder WW and Lamberts SW: Clinical endocrinology and metabolism. Gut endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18: 477-495, 2004.
32. Saclarides TJ: Gastrinoma. In: Common Surgical Diseases: An Algorithmic Approach to Problem Solving. Millikan KW and Saclarides TJ (eds) 1st edition. Springer Science and Business Media, New York, NY, pp 135-138, 1998.
33. Arnold R, Rinke A, Schmidt Ch and Hofbauer L: Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Chemotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19: 649-656, 2005.