

Ca lâm sàng / Case report

Báo cáo ca lâm sàng hiếm gặp: Hội chứng Zollinger – Ellison

A case report of Zollinger – Ellison syndrome

LƯU MẠNH CƯỜNG, NGUYỄN THÁI BÌNH, HOÀNG THỊ HIỀN, PHẠM THỊ THẢO, NGUYỄN ĐĂNG TUẤN, VŨ VĂN HÀ, PHẠM VĂN HIỂN, TRỊNH VĂN CƯỜNG

Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng

Abstract

Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare condition characterized by the formation of gastrin-secreting tumors (also known as gastrinoma) in the body, which stimulate the stomach to secrete excessively acid and results in a group of symptoms of disease including peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease, diarrhea. A 62-year-old man, with a history of esophageal ulceration and jejunal perforation in 2019, was admitted to our hospital in September 2021 because of intermittent abdominal pain and diarrhea. The symptoms had persisted for more than 2 years. Abdominal CT scan showed a tumor beside the second part of duodenum. With gastroendoscopy, endoscopic ultrasound-guide fine needle aspiration (EUS-FNA) the tumor and the result of blood tests, a diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome was made. Then we performed surgical removal of the tumor. Post-operation, the patient's symptoms improved completely. We would like to report on approach of diagnosis and treatment of the patient.

Tóm tắt

Hội chứng Zollinger – Ellison (ZES) là một tình trạng bệnh lý hiếm gặp đặc trưng bởi sự hình thành của các khối u tăng tiết gastrin (hay còn gọi là gastrinoma) trong cơ thể, làm kích thích dạ dày bài tiết acid quá mức và gây ra một nhóm các triệu chứng của bệnh bao gồm loét dạ dày tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản, tiêu chảy. Bệnh nhân nam, 62 tuổi, tiền sử loét thực quản và mổ thủng hỗng tràng năm 2019. Tháng 09 năm 2021, bệnh nhân vào viện vì đau bụng và đại tiện phân lỏng từng đợt. Triệu chứng kéo dài trong hơn 2 năm nay. Chụp cắt lớp vi tính bụng cho bệnh nhân phát hiện khối u cạnh đoạn DII tá tràng. Qua nội soi dạ dày, siêu âm nội soi chọc hút khối u bằng kim nhỏ và các xét nghiệm khác, chúng tôi chẩn đoán bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger – Ellison và tiến hành phẫu thuật cắt bỏ khối u. Sau phẫu thuật, các triệu chứng của bệnh nhân cải thiện rõ rệt. Chúng tôi xin báo cáo về quá trình tiếp cận chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân.

I. Mở đầu

Hội chứng Zollinger – Ellison (ZES) là một tình trạng bệnh lý hiếm gặp, đặc trưng bởi sự hình thành của các khối u tăng tiết gastrin (hay còn gọi là gastrinoma) trong cơ thể, làm kích thích dạ dày bài tiết acid quá mức và gây ra một nhóm các triệu chứng của bệnh bao gồm loét dạ dày tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản, tiêu chảy [2]. Có khoảng 80 – 90% các trường hợp phát hiện khối u gastrinoma ở tá tràng hoặc trong nhu mô tụy, ngoài ra có một số trường hợp hiếm gặp ở dạ dày, hạch lympho quanh tụy, gan, đường mật, buồng trứng, tim, phổi [3].

Tỷ lệ phát hiện hội chứng Zollinger – Ellison hàng năm là 0,5 – 3/1.000.000 dân. Hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán trong độ tuổi từ 20 đến 50 tuổi, trong đó nam giới hay gặp hơn nữ giới [3]. Khoảng 75 - 80% các trường hợp ZES xảy ra đơn độc, và 20 – 25% ZES có liên quan đến hội chứng Đa u tuyến nội tiết type I (Multiple endocrine neoplasia – MEN), là một dạng rối loạn di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi sự biểu hiện của các khối u bao gồm u tuyến yên, u tuyến cận giáp, u tuyến tụy [10].

Chẩn đoán ZES thường bị chậm trễ do các triệu chứng không đặc hiệu và trùng lặp với các bệnh lý dạ dày ruột khác. Do đó, việc chẩn đoán sớm và điều trị bệnh đúng rất quan trọng trong cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger – Ellison được chẩn đoán và điều trị thành công tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng.

II. Bệnh án

Bệnh nhân nam, 62 tuổi, tiền sử loét thực quản và mổ thắt hồng tràng tháng 12 năm 2019 tại một bệnh viện tuyến trên. Sau đợt điều trị, bệnh nhân thường xuyên nhập viện nhiều lần tại

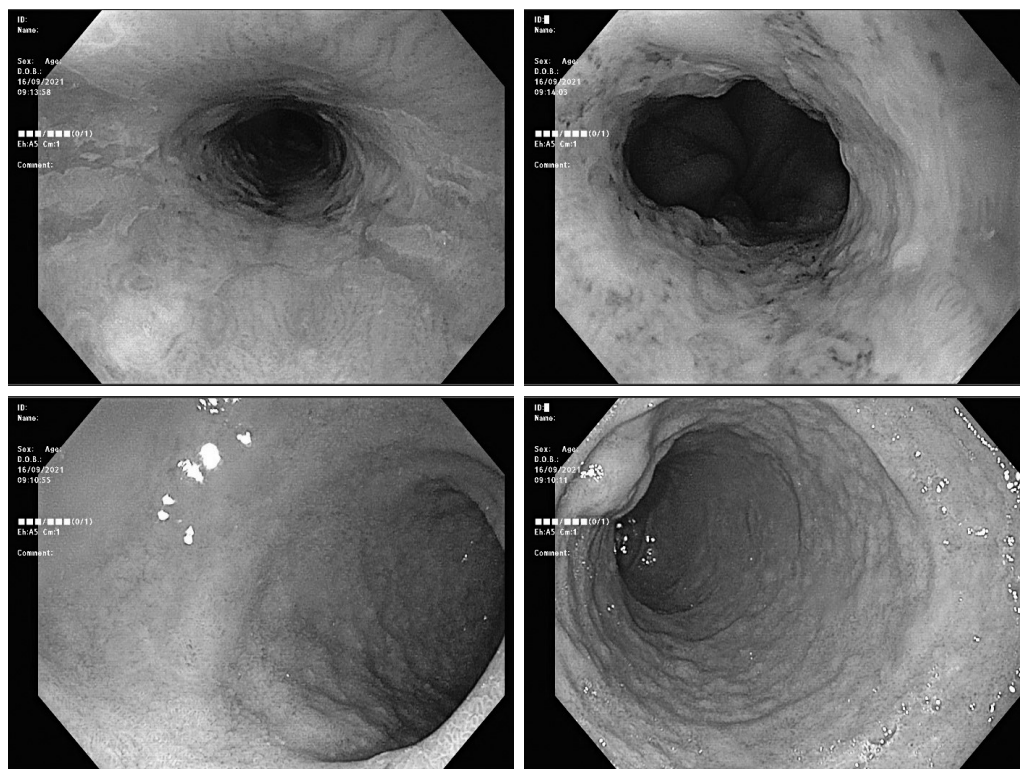
nhiều bệnh viện khác nhau (trung bình 2 tháng/lần) vì đau bụng và đại tiện phân lỏng, được chẩn đoán Viêm dạ dày – ruột/Viêm loét thực quản do trào ngược, điều trị đỡ một thời gian sau đó lại tái phát. Đến tháng 9 năm 2021 bệnh nhân đến khám tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng với các triệu chứng tương tự. Qua khác thác quá trình bệnh lý của bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận như sau:

Bệnh đã diễn biến hơn 2 năm. Thời gian đầu bệnh nhân cảm thấy nóng rát sau xương ức, đau bụng thượng vị và quanh rốn, đau không lan, đau âm ỉ, thỉnh thoảng trở thành cơn, không liên quan đến ăn uống, kèm theo đại tiện phân lỏng nát 3 – 4 lần/ngày. Thời gian sau đó bệnh diễn biến nặng từng đợt, bệnh nhân đau bụng tăng lên về cường độ và thời gian, nóng rát nhiều hơn vùng thượng vị và sau xương ức, ợ hơi ợ chua, kèm buồn nôn, nôn, đại tiện phân lỏng toé nước 10 – 15 lần/ngày. Kèm theo bệnh nhân ăn uống không ngon miệng, gầy sút khoảng 10 kg trong 2 năm. Mặc dù đã được điều trị nội khoa bằng các thuốc giảm tiết acid dạ dày và men tiêu hoá trong thời gian dài nhưng các triệu chứng vẫn không thuyên giảm hoặc giảm ít.

Lần nhập viện tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng, chúng tôi tiến hành thăm khám và làm các xét nghiệm cận lâm sàng cho bệnh nhân thấy đặc điểm như sau:

- Định lượng Gastrin máu lúc đói, cho kết quả 313 pg/ml, cao hơn giá trị bình thường trên khoảng 3 lần (giá trị bình thường 13 – 115pg/ml).

- Nội soi dạ dày: Niêm mạc thực quản đoạn 1/3 dưới có tổn thương loét nông chiếm toàn bộ chu vi thực quản (Kết quả giải phẫu bệnh: Viêm loét niêm mạc thực quản tếp trào ngược). Viêm niêm mạc dạ dày hành tá tràng. Sẹo loét mặt trước hành tá tràng. Viêm loét niêm mạc tá tràng.



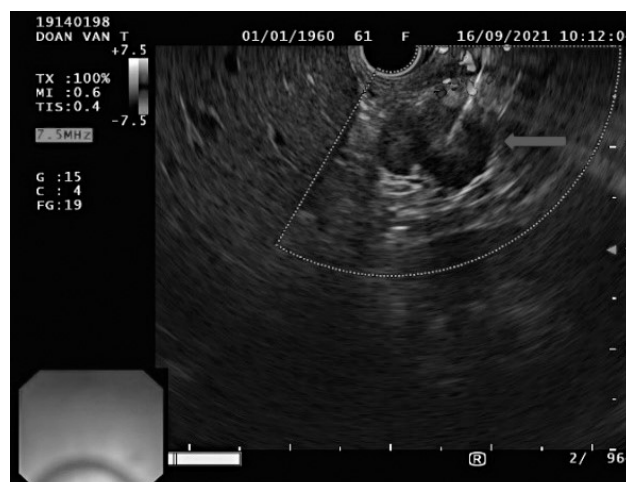
Hình 1. Hình ảnh nội soi thực quản dạ dày tá tràng (tháng 9 năm 2021)

- Chụp cắt lớp vi tính bụng có thuốc cản quang: Cận DII tá tràng có khối kích thước 25 x 18mm, ngấm thuốc mạnh thì động mạch, đồng tỷ trọng với nhu mô tụy thì tĩnh mạch và thì muộn. Tuy nhu mô và kích thước bình thường, không có khối bất thường trước và sau tiêm thuốc cản quang. Các cơ quan khác không phát hiện tổn thương.



Hình 2. Chụp cắt lớp vi tính bụng thì động mạch (tháng 9 năm 2021)

- Chúng tôi tiếp tục tiến hành nội soi siêu âm thực quản dạ dày tá tràng và chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) khối cận DII tá tràng, kết quả giải phẫu bệnh và hoá mô miễn dịch định hướng tới một khối u thần kinh nội tiết.

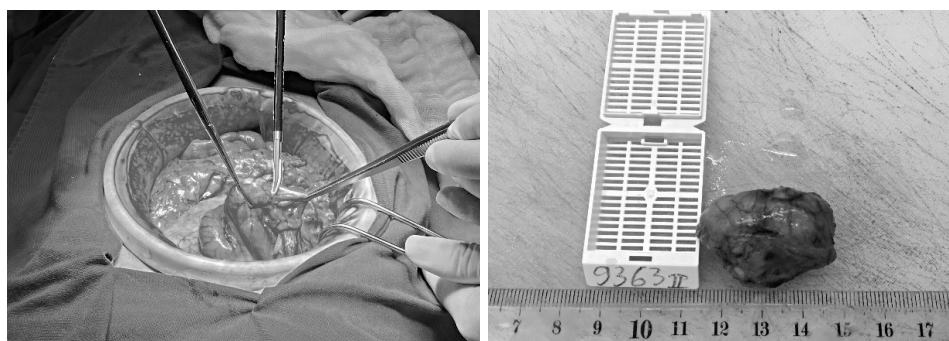


Hình 3. Nội soi siêu âm chọc hút bằng kim nhỏ khối tổn thương cận tá tràng (tháng 9 năm 2021)

- Bệnh nhân được chẩn đoán mắc Hội chứng Zollinger – Ellison. Để loại trừ bệnh nhân có liên quan đến hội chứng Đa u tuyến nội tiết type I (MEN-1), chúng tôi định lượng thêm Prolactin máu, PTH máu, Calci máu toàn phần, Calci ion, Insulin, C-peptide. Các kết quả đều ở mức bình thường: Prolactin 6,18 ng/ml (giá trị bình thường 2,64 – 13,13 ng/ml), PTH 85,9 pg/ml (giá trị bình thường 15 – 88 pg/ml), Calci máu toàn phần 2,28 mmol/l (giá trị bình

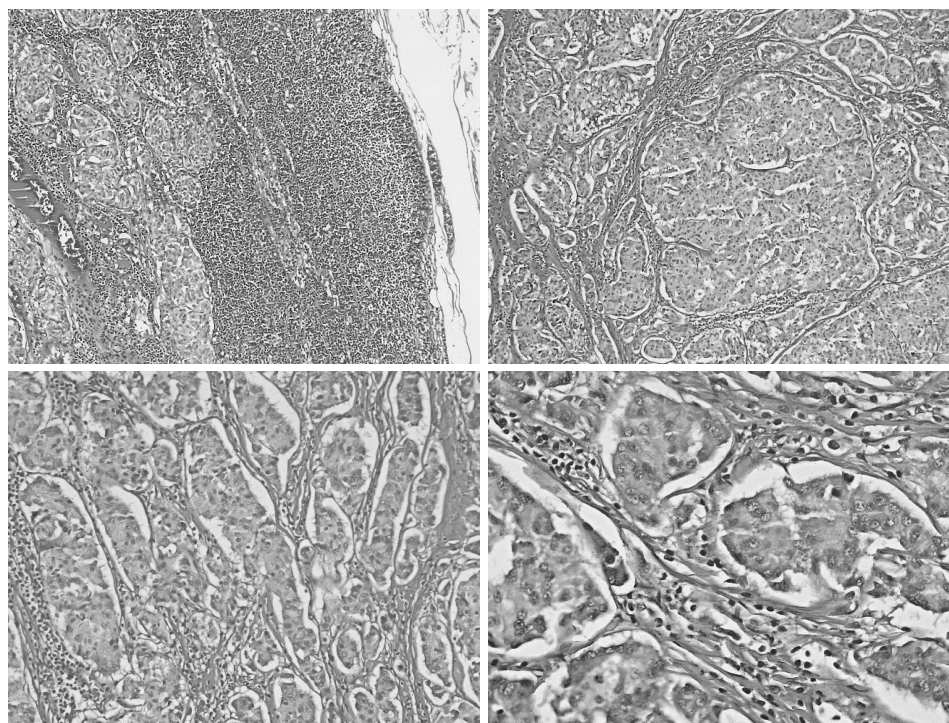
thường 2,2 – 2,65 mmol/l), Calci ion 1,18 mmol/l (giá trị bình thường 1,17 – 1,29 mmol/l), Insulin 3,7 IU/ml (giá trị bình thường 5 – 20 IU/ml), C-peptide 1,75 ng/ml (giá trị bình thường 1,1 – 4,4 ng/ml).

Chúng tôi tiến hành tiến hành phẫu thuật cắt bỏ khối u cho bệnh nhân. Trong quá trình phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy khối u này nằm sau phúc mạc, biệt lập với tụy và tá tràng, không có hạch lân cận.



Hình 4. Bệnh phẩm sau phẫu thuật (tháng 9 năm 2021)

Sau khi cắt bỏ khối u, chúng tôi lấy bệnh phẩm gửi giải phẫu bệnh lần 2, kết quả mô bệnh học và hoá mô miễn dịch phù hợp với u thần kinh nội tiết độ II chế tiết gastrin (Chromogranin: dương tính, Gastrin: dương tính, Ki67: dương tính).



Hình 5. Giải phẫu bệnh khối tổn thương (tháng 9 năm 2021)

(Phù hợp với u thần kinh nội tiết độ II ở hạch: Mô hạch bị phá hủy cấu trúc rộng bởi mô u. Các tế bào u dạng biểu mô nhân khá đều, chất nhuộm sắc phân tán, bào tương rộng, sắp xếp thành đám hoặc quây quanh mạch, rải rác có nhân chia).

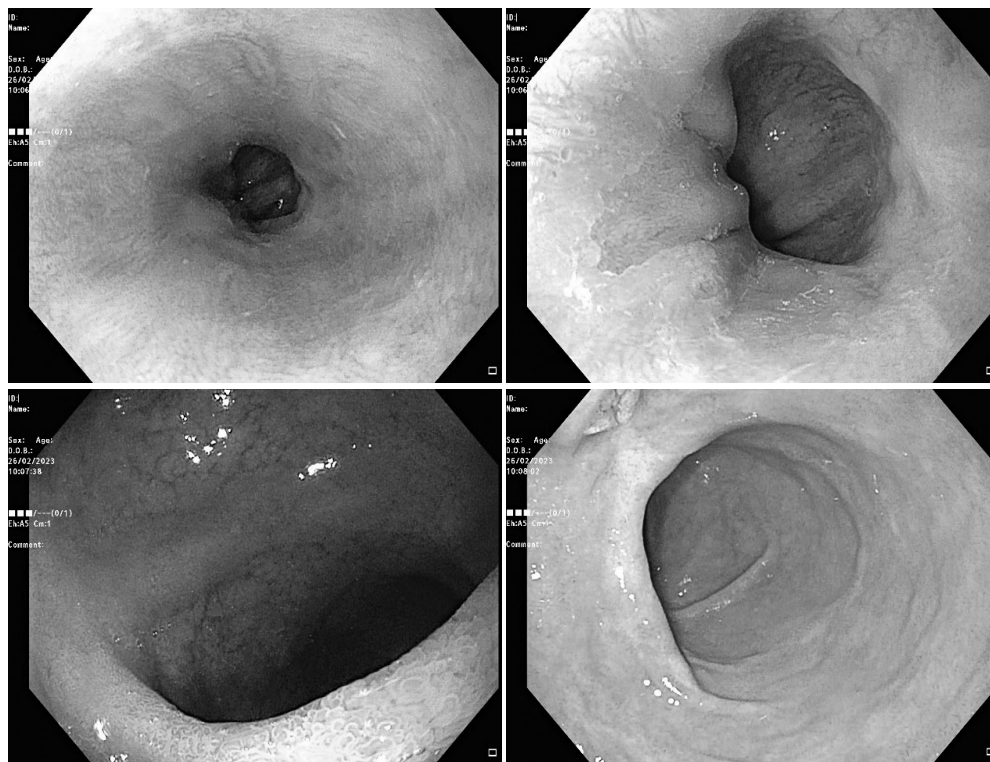
Sau phẫu thuật, tình trạng bệnh nhân cải thiện rõ rệt. Bệnh nhân hết đau bụng, đại tiện phân khuôn và được xuất viện. Trong quá trình theo dõi sau xuất viện, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân hoàn toàn khỏe mạnh, trở lại cuộc sống bình thường, ăn uống ngon miệng hơn, bắt đầu tăng

cân trở lại, không cần dùng thuốc điều trị và không phải nhập viện vì những triệu chứng như trước đây.

Đến tháng 02 năm 2023 (tức 17 tháng sau phẫu thuật), bệnh nhân tái khám và được làm các xét nghiệm ghi nhận kết quả như sau:

- Định lượng Gastrin máu lúc đói, kết quả < 10 pg/ml (giá trị bình thường 13 – 115pg/ml).

- Nội soi dạ dày: Niêm mạc thực quản không viêm loét. Viêm niêm mạc dạ dày. Sẹo loét hành tá tràng. Niêm mạc tá tràng bình thường.



Hình 6. Hình ảnh nội soi thực quản dạ dày tá tràng (tháng 02 năm 2023)

III. Bàn luận

Chúng tôi tiếp cận chẩn đoán theo hướng một bệnh nhân đau bụng và tiêu chảy kéo dài. Trong quá trình thăm khám triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân, kết hợp với hình ảnh nội soi và cắt lớp vi tính bụng, chúng tôi cho rằng các triệu chứng này có liên quan đến tình trạng tăng tiết gastrin trong cơ thể. Vì vậy chúng tôi tiến hành

định lượng gastrin và sinh thiết khối u cạnh DII tá tràng qua nội soi siêu âm. Kết quả gastrin trong máu tăng, kèm theo giải phẫu bệnh của khối u đã ủng hộ chẩn đoán của chúng tôi. Sau đó chúng tôi tiến hành phẫu thuật cắt bỏ khối u cho bệnh nhân.

Qua tìm hiểu một số báo cáo nghiên cứu, chúng tôi xin cung cấp thêm một vài thông tin về Hội chứng Zollinger – Ellison như sau:

- ZES là một bệnh lý hiếm gặp, được báo cáo lần đầu tiên vào năm 1956 bởi 2 bác sĩ người Mỹ là Robert M. Zollinger và Edwin H. Ellison [11].

- Tỷ lệ phát hiện ZES hàng năm là 0,5 – 3/1.000.000 dân. Hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán trong độ tuổi từ 20 đến 50 tuổi, trong đó nam giới hay gặp hơn nữ giới [3]. Thời gian trễ chẩn đoán trung bình là 8 năm kể từ khi khởi phát triệu chứng do việc sử dụng các thuốc ức chế bơm proton ngày càng rộng rãi [6].

- Có khoảng 80 – 90% các trường hợp ZES phát hiện khối u gastrinoma ở tá tràng hoặc trong nhu mô tụy. Tuy nhiên có một số trường hợp hiếm gặp phát hiện gastrinoma ở dạ dày, hạch lympho quanh tụy, gan, đường mật, buồng trứng, tim, phổi [3].

- Khoảng 75 - 80% các trường hợp ZES xảy ra đơn độc, và 20 – 25% ZES có liên quan đến hội chứng Đa u tuyến nội tiết type I (Multiple endocrine neoplasia – MEN-1), là một dạng rối loạn di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi sự biểu hiện của các khối u bao gồm u tuyến yên, u tuyến cận giáp, u tuyến tụy [10].

- Các triệu chứng thường gặp trong hội chứng ZES bao gồm ợ nóng, đau bụng thượng vị, tiêu chảy. Ngoài ra có thể gặp các triệu chứng khác như gầy sút cân, nôn, chảy máu tiêu hoá, thủng ống tiêu hoá [4].

- ZES cũng nên được nghi ngờ ở những bệnh nhân tăng acid dạ dày dai dẳng, bao gồm các trường hợp loét dạ dày tái phát nhiều lần mặc dù đã được điều trị nội khoa tối ưu, và ổ loét dạ dày kích thước lớn, đa ổ, hoặc loét ở những vị trí không thường gặp như tá tràng, đoạn đầu hồi tràng [4].

- Định lượng Gastrin huyết thanh lúc đói là xét nghiệm sinh hoá quan trọng cần làm khi nghi ngờ ZES, tuy nhiên bệnh nhân cần phải dùng thuốc ức chế bơm proton tối thiểu 72 giờ để cho kết quả chính xác nhất. ZES được chẩn đoán xác định khi giá trị gastrin huyết thanh > 1000 pg/ml. Nếu giá trị gastrin huyết thanh > 100 pg/ml cũng có giá trị gợi ý chẩn đoán bệnh, tuy nhiên cần phân biệt với các trường hợp tăng gastrin thứ phát như viêm teo niêm mạc dạ dày, tăng sản tế bào G hàng vị... [1], đồng thời cần làm thêm test secretin để xác định chẩn đoán [7].

- Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh cần phải làm trước khi tiến hành phẫu thuật để xác định vị trí khối u và loại trừ di căn. Chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ có thể giúp phát hiện các khối u > 1 cm, nhưng thường sẽ bỏ sót các khối u < 1 cm. Chụp xạ hình thụ thể somatostatin có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn các phương pháp khác nhằm phát hiện u nguyên phát và tổn thương di căn. Trong những năm gần đây, siêu âm nội soi cũng được đánh giá cao trong việc đánh giá u thần kinh nội tiết ở tụy [9].

- Đối với các trường hợp ZES đơn độc và chưa di căn, phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát được ưu tiên hàng đầu trong điều trị, giúp giảm thiểu sự tiến triển của bệnh, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Điều trị nội khoa bằng các thuốc ức chế bơm proton liều cao cho thấy hiệu quả rất tốt trong kiểm soát triệu chứng của bệnh ở những bệnh nhân chưa được phẫu thuật [5]. Đối với các trường hợp ZES đã di căn, điều trị bằng Octreotide là một phương pháp có hiệu quả, tuy nhiên cần thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá về tác dụng phụ của thuốc khi dùng kéo dài [4], [8].

IV. Kết luận

Zollinger – Ellison là một hội chứng hiếm gặp, các triệu chứng của bệnh không đặc hiệu và trùng lặp với các bệnh lý dạ dày ruột khác, dẫn đến làm chậm quá trình chẩn đoán bệnh, gây ảnh hưởng kéo dài đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Sàng lọc các khối u liên quan đến MEN-1 và theo dõi quản lý bệnh nhân sau điều trị để tránh tái phát là việc rất quan trọng. Qua ca lâm sàng này, kính mong các quý đồng nghiệp cùng đóng góp và chia sẻ để nâng cao năng lực chẩn đoán điều trị đối với ZES.

Tài liệu tham khảo

1. Berna, M. J., et al. (2006), "Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature", *Medicine (Baltimore)*. 85(6), pp. 295-330.
2. Cho, M. S. and Kasi, A. (2022), "Zollinger Ellison Syndrome", *StatPearls*, StatPearls Publishing.

3. Cingam, S. R., et al. (2022), "Gastrinoma", StatPearls, StatPearls Publishing
4. Epelboym, I. and Mazeh, H. (2014), "Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies", *Oncologist*. 19(1), pp. 44-50.
5. Ito, T., et al. (2013), "Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome", *Expert Opin Pharmacother*. 14(3), pp. 307-21.
6. Krampitz, G. W. and Norton, J. A. (2013), "Current management of the Zollinger-Ellison syndrome", *Adv Surg*. 47, pp. 59-79.
7. Long, S. H., et al. (2007), "Secretin-receptor and secretin-receptor-variant expression in gastrinomas: correlation with clinical and tumoral features and secretin and calcium provocative test results", *J Clin Endocrinol Metab*. 92(11), pp. 4394-402.
8. Rossi, R. E., et al. (2021), "Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies", *World J Gastroenterol*. 27(35), pp. 5890-5907.
9. Rufini, V., Calcagni, M. L., and Baum, R. P. (2006), "Imaging of neuroendocrine tumors", *Semin Nucl Med*. 36(3), pp. 228-47.
10. Thakker, R. V., et al. (2012), "Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)", *J Clin Endocrinol Metab*. 97(9), pp. 2990-3011.
11. Zollinger, R. M. and Ellison, E. H. (1955), "Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas", *Ann Surg*. 142(4), pp. 709-23; discussion, 724-8.