HỘI CHỨNG ZOLLINGER-ELLISON

Douglas S. Parks, MD

CƠ BẢN

MÔ TẢ

- Bộ ba triệu chứng của Hội chứng Zollinger-Ellison (ZES):
    - Tăng tiết acid dạ dày rõ rệt
    - Loét dạ dày tá tràng
    - Khối u gastrinoma (u tế bào đảo tụy không phải beta) ở tụy hoặc thành tá tràng, tiết gastrin (gây tăng gastrin máu)
        - Các khối u gastrinoma (tại thời điểm chẩn đoán) có thể đơn độc hoặc nhiều ổ (1/2 đến 2/3 số ca), kích thước lớn hoặc nhỏ, lành tính hoặc ác tính (2/3 số ca), rải rác/lẻ tẻ (70–75%), hoặc liên quan đến hội chứng đa u tuyến nội tiết týp 1 (MEN1) (25–30%).
- **Hệ cơ quan bị ảnh hưởng:** nội tiết/chuyển hóa, tiêu hóa
- **Tên gọi khác:** Hội chứng Z-E; hội chứng u gây loét tụy; đa u tuyến nội tiết, thể một phần; u tế bào đảo gây loét

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mắc

- 1 đến 3 ca trên một triệu người mỗi năm tại Hoa Kỳ
- Độ tuổi thường gặp: trung niên (30 đến 65 tuổi). Tuổi khởi phát trung bình là 43 tuổi; xuất hiện sớm hơn khoảng một thập kỷ ở bệnh nhân ZES/MEN1
- Giới tính thường gặp: nam nhiều hơn nữ (tỷ lệ 1,3:1)

Lưu ý ở trẻ em Đã ghi nhận các trường hợp diễn tiến nặng ở thanh thiếu niên.

Lưu ý ở phụ nữ mang thai Hiếm gặp; thai kỳ làm thay đổi lựa chọn thuốc điều trị và thời điểm phẫu thuật.

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Gastrinoma thường được tìm thấy ở đầu tụy (20–30%) và ở đoạn 1 hoặc đoạn 2 tá tràng (70–80%); nếu ở tụy, khối u có xu hướng di căn gan nhiều hơn (1).
- Tăng gastrin máu gây phì đại niêm mạc dạ dày và tăng tiết acid. Tăng tiết acid gây loét niêm mạc. Tiêu chảy (60%) và kém hấp thu cũng thường gặp trong ZES (1).
- Số ca phát hiện u ở thành dạ dày ngày càng tăng, lên đến 8%; có thể do tăng cường tầm soát và/hoặc việc sử dụng PPI làm che lấp triệu chứng

- Hiếm khi u cũng được tìm thấy ở mạc treo, phúc mạc, lách, da hoặc trung thất (có thể là di căn mà không xác định được u nguyên phát)

Di truyền học

- Khoảng 25–30% số ca ZES liên quan đến hội chứng MEN1 (di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường) — với các khối u ở tụy, tuyến yên và tuyến cận giáp.
- Cũng có thể xảy ra rải rác, không liên quan yếu tố di truyền

YẾU TỐ NGUY CƠ

- MEN1
- Tiền sử gia đình mắc bệnh loét

DỰ PHÒNG CHUNG

Tầm soát cho người thân thế hệ thứ nhất của bệnh nhân MEN1.

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

- MEN1
- Insulinoma
- U carcinoid

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

Trung bình bệnh nhân có 5 năm triệu chứng (bao gồm loét tái phát) trước khi được chẩn đoán

- Đau bụng là triệu chứng thường gặp nhất (80%)
- Tiêu chảy (sau ăn và lúc đói) (70%)
- Ợ nóng (60%)
- Buồn nôn (30%)
- Viêm thực quản do trào ngược
- Nôn không đáp ứng với điều trị chuẩn
- Sụt cân

KHÁM LÂM SÀNG

- Gan to nếu có di căn
- Nhợt kết mạc nếu thiếu máu
- Vàng da (do khối u chèn ép ống mật chủ)

- Đau vùng thượng vị
- Mòn răng
- Máu ẩn trong phân khi thăm khám trực tràng
- Các biến chứng của loét dạ dày tá tràng nặng, bao gồm xuất huyết, thủng, tắc nghẽn
- Dấu hiệu của MEN1: tăng calci máu, cường tuyến cận giáp, hội chứng Cushing

Lưu ý ở người cao tuổi Cần nghĩ đến chẩn đoán ở bệnh nhân có loét dạ dày tá tràng dai dẳng hoặc tái phát; bệnh có xu hướng ít diễn tiến nặng hơn nếu khởi phát sau 65 tuổi.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Gastrin huyết thanh tăng kèm giảm/vô toan dịch vị

- Viêm dạ dày teo
- Do thuốc (liên quan đến thuốc ức chế bơm proton [PPI])
- Ung thư dạ dày
- Thiếu máu ác tính (Biermer)
- Sau cắt dây thần kinh X (vagotomy)

Gastrin huyết thanh tăng kèm acid dạ dày bình thường hoặc tăng

- Tăng chức năng tế bào G vùng hang vị
- Suy thận mạn
- Nhiễm Helicobacter pylori
- Tắc nghẽn đường ra dạ dày
- Còn sót lại niêm mạc hang vị sau phẫu thuật

Cần nghĩ đến gastrinoma ở mọi bệnh nhân có:

- Bệnh loét tái phát hoặc kháng trị
- Phì đại dạ dày kèm loét
- Loét tá tràng và hỗng tràng
- Loét kèm tiêu chảy
- Loét kèm sỏi thận
- Tăng calci máu kèm loét
- Bệnh lý tuyến yên
- Tiền sử gia đình mắc bệnh loét hoặc u nội tiết gợi ý MEN1

XÉT NGHIỆM VÀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

- Nghiệm pháp kích thích secretin được ưu tiên: gastrin >120 pg/mL (>120 ng/L); có thể khó tìm được phòng xét nghiệm thực hiện được nghiệm pháp này (1),(2)
- Một số xét nghiệm định lượng gastrin cho kết quả thấp hơn thực tế; nếu nghi ngờ cao trên lâm sàng nhưng gastrin thấp, có thể cần lặp lại xét nghiệm ở phòng lab khác (1)
- Nghiên cứu tiết dịch vị: đo lượng acid bài tiết cơ bản

- Gastrin huyết thanh lúc đói tăng: >1.000 pg/mL kèm loét là chẩn đoán xác định; >200 pg/mL kèm loét là gợi ý
- Tăng lượng acid dạ dày cơ bản: >15 mEq/giờ (>15 mmol/giờ)
- pH dạ dày <2 kèm gastrin tăng
- Kiểm tra calci, phosphor, cortisol và prolactin huyết thanh để loại trừ MEN1
- Thuốc có thể làm sai lệch kết quả xét nghiệm:
    - Thuốc ức chế H2 và PPI có thể làm tăng pH dạ dày và gastrin huyết thanh
    - Ngưng PPI 7 ngày và ngưng thuốc ức chế H2 2 ngày trước khi lấy máu xét nghiệm gastrin
- Siêu âm nội soi: phát hiện được 24–38% khối u nguyên phát ở tụy, hiệu quả kém hơn nhiều đối với u ở tá tràng
- Các dấu hiệu nội soi bao gồm viêm thực quản, loét tá tràng nhiều ổ, và các nếp niêm mạc dạ dày, tá tràng nổi rõ
- Được dùng để định vị khối u nhằm mục đích phẫu thuật cắt bỏ
- Khả năng phát hiện cao hơn nhiều với khối u >3 cm (95%) so với u <1 cm (<15%)
- CT bụng: hữu ích nhất cho các khối u tụy và di căn >3 cm
- Siêu âm bụng, MRI và chụp mạch máu thường ít hữu ích, trừ trường hợp u lớn
- Xạ hình thụ thể somatostatin (SRS): nhạy hơn các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, nhưng vẫn chỉ phát hiện được 30% các khối u nhỏ
- Phương pháp mới nhất là chụp PET/CT với somatostatin gắn 68Gallium, cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu rất tốt (1),(2)
- Lấy mẫu tĩnh mạch cửa và lấy mẫu tĩnh mạch chọn lọc để đo gastrin có thể giúp định vị vùng có khối u và di căn (độ nhạy 80–90%) phục vụ can thiệp phẫu thuật (3)
- Chụp MRI não và đo calci huyết thanh hữu ích khi nghi ngờ MEN1
- Vì các khối u ở tụy thường có kích thước lớn hơn và dễ di căn hơn (tiên lượng xấu hơn), nên thực hiện SRS và CT bụng để tìm khối u có thể cắt bỏ được. Việc cắt bỏ khối u giúp cải thiện tiên lượng.

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh)

- Chẩn đoán dựa trên gastrin huyết tương lúc đói tăng và pH dạ dày <2 khi không dùng PPI hoặc thuốc ức chế H2
- Các nghiên cứu hình ảnh học giúp định vị và xác định khối u để phẫu thuật cắt bỏ (1),(2),(3)

Xét nghiệm theo dõi & các lưu ý đặc biệt Chụp hình ảnh học hằng năm để tìm khối u tái phát hoặc phát triển thêm, cùng với di căn gan có thể cần phẫu thuật lại (4)

Các thủ thuật chẩn đoán khác Nội soi có thể phát hiện khối u ở thành tá tràng hoặc dạ dày; nhiều ổ loét, kể cả loét hỗng tràng; và các nếp niêm mạc dạ dày, tá tràng nổi rõ.

Giải phẫu bệnh

- 90% gastrinoma nằm trong "tam giác gastrinoma" (giới hạn bởi ống mật chủ, chỗ nối đoạn 2 và đoạn 3 tá tràng, và chỗ nối đầu và thân tụy)
- Khoảng 30% gastrinoma nằm ở đầu tụy (thường >3 cm, dễ di căn gan hơn)

- Khoảng 70% gastrinoma nằm ở thành đoạn 1 hoặc đoạn 2 tá tràng (thường nhỏ và đơn độc hơn) (2)
- 2/3 gastrinoma là ác tính
- 50% gastrinoma nhuộm dương tính với ACTH (hormone kích thích vỏ thượng thận), peptide ruột vận mạch, insulin, hoặc neurotensin
- 1/3 bệnh nhân có di căn tại thời điểm phát hiện bệnh: theo thứ tự hạch vùng > gan > xương > phúc mạc, lách, da và trung thất
- Sinh thiết cho thấy tăng sản tế bào tiết gastrin ở vùng hang vị; hình ảnh mô học tương tự carcinoid

---

ĐIỀU TRỊ

BIỆN PHÁP CHUNG

- Mục tiêu là kiểm soát tình trạng tăng tiết acid và cắt bỏ khối u
- Chụp hình ảnh học chuyên sâu ban đầu để đánh giá khả năng phẫu thuật
- Phẫu thuật cắt bỏ khi xác định được khối u nguyên phát, đồng thời hỗ trợ kiểm soát triệu chứng. Phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát có thể giúp ngừng tăng tiết acid và không cần điều trị nội khoa nữa (3)
- Điều trị nội khoa để kiểm soát triệu chứng khi không tìm thấy khối u nguyên phát hoặc đã có di căn tại thời điểm chẩn đoán

THUỐC ĐIỀU TRỊ

- PPI là điều trị hàng đầu; thêm thuốc ức chế H2 nếu không dung nạp PPI hoặc PPI không đủ hiệu quả
- Thuốc giúp lành 80–85% ổ loét, nhưng đa số sẽ tái phát. Cần dự trù dùng thuốc suốt đời
- Thường cần liều thuốc ức chế H2 cao gấp 4–8 lần; có thể cần liều PPI gấp đôi (3)
    - Bắt đầu ở liều thấp và tăng dần theo triệu chứng (hoặc đến liều tối đa khuyến cáo)
- Nếu có cường tuyến cận giáp (MEN1), cần điều chỉnh tăng calci máu

Điều trị hàng đầu

PPI:

- Omeprazole 60 đến 120 mg/ngày
- Lansoprazole 60 đến 180 mg/ngày (liều >120 mg cần chia làm 2 lần/ngày)
- Rabeprazole 60 đến 100 mg/ngày, có thể đến 60 mg x 2 lần/ngày
- Pantoprazole 40 đến 240 mg/ngày (uống); 80 đến 120 mg mỗi 12 giờ (tiêm tĩnh mạch)

Thuốc ức chế H2:

- Cimetidine 300 mg mỗi 6 giờ, tối đa 2,4 g/ngày
- Ranitidine 150 mg mỗi 12 giờ, tối đa 6 g/ngày

- Famotidine 20 mg mỗi 6 giờ; tối đa 640 mg/ngày

Chống chỉ định:

- Quá mẫn đã biết với thuốc
- Thuốc ức chế H2: tác dụng kháng androgen, tương tác thuốc do ức chế men cytochrome P450
- PPI: không có chống chỉ định đặc biệt

Thận trọng:

- Điều chỉnh liều ở người cao tuổi và bệnh nhân suy thận
- Đã ghi nhận vú to ở nam giới khi dùng cimetidine liều cao (>2,4 g/ngày)
- PPI có thể gây ức chế tiết acid dạ dày mạnh và kéo dài, từ đó ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc cần môi trường acid thấp để hấp thu (ví dụ: ketoconazole, ampicillin, sắt)

Tương tác thuốc quan trọng: Cần xem xét các tương tác thuốc–thuốc và tham khảo thông tin kê đơn phù hợp.

Điều trị hàng hai

- Octreotide có thể làm chậm sự phát triển của di căn gan hoặc (đôi khi) giúp thoái triển. Có thể dùng dạng Octreotide LAR mỗi 28 ngày
- Các phác đồ hóa trị dùng streptozocin, 5-fluorouracil và doxorubicin cho đáp ứng hạn chế
- Interferon cho đáp ứng hạn chế nhưng có thể hữu ích khi phối hợp với octreotide

PHẪU THUẬT/THỦ THUẬT KHÁC

- Mở bụng thăm dò để tìm khối u có thể cắt bỏ, trừ khi bệnh nhân đã có di căn gan tại thời điểm phát hiện bệnh hoặc mắc MEN1; phẫu thuật giúp cải thiện kết cục
- Điều trị triệt để: cắt bỏ các gastrinoma xác định được (95% khối u được tìm thấy trong lúc phẫu thuật; tỷ lệ khỏi bệnh sau 5 năm là 40% khi cắt bỏ hết toàn bộ u). Nên cân nhắc phẫu thuật lần hai nếu có bằng chứng hình ảnh học cho thấy khối u mới xuất hiện hoặc phát triển thêm, và việc cắt bỏ có thể kéo dài thời gian sống (4)
- Hiếm khi cần cắt toàn bộ dạ dày
- Ở bệnh nhân MEN1, cắt tuyến cận giáp — bằng cách hạ calci máu — cũng có thể làm giảm tiết acid và giảm nhu cầu dùng thuốc ức chế tiết acid. Gastrinoma trong MEN1 thường nhỏ, lành tính và nhiều ổ, nên phẫu thuật thường không giúp chữa khỏi hoàn toàn trong trường hợp này

LƯU Ý KHI NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ VÀ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG

- Điều chỉnh liều thuốc để kiểm soát triệu chứng

- Theo dõi phù hợp sau phẫu thuật để tầm soát di căn

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ THEO DÕI

Theo dõi bệnh nhân

- Theo dõi dài hạn để đánh giá di căn. Có thể cân nhắc phẫu thuật lại (4)
- Điều chỉnh liều điều trị nội khoa để kiểm soát triệu chứng
- Cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ nếu ngừng điều trị thuốc ức chế tiết acid. Đã có báo cáo về các trường hợp hiếm gặp diễn tiến nặng nghiêm trọng chỉ trong vòng 2 ngày sau khi ngừng PPI (5)[B]. Có thể dùng phân tích acid dạ dày để hướng dẫn điều trị nội khoa nhằm duy trì lượng acid dạ dày cơ bản <10 mEq/giờ (<2 mEq/giờ nếu bệnh nhân có biến chứng như thủng hoặc viêm thực quản)

CHẾ ĐỘ ĂN

Hạn chế các loại thực phẩm làm nặng thêm triệu chứng.

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Cung cấp thông tin cho bệnh nhân về bản chất bệnh và tiên lượng.

TIÊN LƯỢNG

- Tỷ lệ sống còn chung sau 5–10 năm: 69–94%
- Tiên lượng cải thiện khi phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u
- Nếu có di căn gan tại thời điểm phẫu thuật ban đầu, tỷ lệ sống sau 5 năm là 30–40%; sau 10 năm là 25%
- Tỷ lệ tử vong liên quan trực tiếp đến di căn gan, kích thước khối u và sự hiện diện của khối u ở tụy

BIẾN CHỨNG

- Các biến chứng của loét dạ dày tá tràng (xuất huyết, thủng, tắc nghẽn)
- 2/3 gastrinoma là ác tính kèm di căn
- Có thể xảy ra hội chứng cận u (ví dụ: tiết ACTH gây hội chứng Cushing)
- Có thể giảm nồng độ vitamin B12 khi dùng PPI lâu dài

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Metz DC, Cadiot G, Poitras P, et al. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty Gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. *Int J Endocr Oncol.* 2017;4(4):167–185.
2. 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.
3. Norton JA, Foster DS, Ito T, et al. Gastrinomas medical or surgical treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2018;37:577–601.
4. Norton JA, Krampitz GW, Poultsides GA, et al. Prospective evaluation of results of reoperation in Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2018;267(4):782–788.
5. Poitras P, Gingras MH, Rehfeld JF. The Zollinger-Ellison syndrome: dangers and consequences of interrupting antisecretory treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):199–202.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

- De Angelis C, Corgegoso-Valdivia P, Venezia L, et al. Diagnosis and management of Zollinger-Ellison syndrome in 2018. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(2):212–220.
- Smallfield GB, Allison J, Wilcox CM. Prospective evaluation of quality of life in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci.* 2010;55(11):3108–3112.

MÃ BỆNH (CODES)

ICD10: E16.4 — Tăng tiết gastrin

ĐIỂM LƯU Ý LÂM SÀNG (CLINICAL PEARLS)

- Cần nghĩ đến Hội chứng Zollinger-Ellison nếu loét dạ dày tá tràng tái phát hoặc cần liều PPI cao bất thường để kiểm soát triệu chứng
- Đau bụng và tiêu chảy đáng lẽ phải được kiểm soát hoàn toàn với điều trị nội khoa phù hợp
- Khoảng 25–30% các trường hợp ZES có liên quan đến MEN1