

Unexpected Regression of a Pancreatic Gastrinoma after Arterial Chemoembolization of its Hepatic Metastases: Case Report

Seyed Saeid Sarkeshikian^{1}, Mohammad Reza Ghadir¹, Ahmad Hormati¹*

¹Gastrointestinal & Liver Diseases Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

***Corresponding Author:**
Seyed Saeid Sarkeshikian,
Gastrointestinal & Liver Diseases Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Email:
ss_sarkeshik@hotmail.com

Received: 8 May, 2016

Accepted: 2 Oct, 2016

Abstract

Background and Objectives: Gastrinoma is a rare cause of peptic ulcers and should be suspected when manifestations, ulcer site, and response to treatment are not normal. Gastrinomas are mostly malignant and liver is the most common site of their metastasis. Arterial chemoembolization (obstruction by blood clotting with chemicals) and arteries that feed metastases, is used as a method to reduce the symptoms. Appropriate response is seen in more than half of the patients, although it is short term.

Case report: The patient is a 42-year old man, who was healthy until 4 years ago that experienced acute abdominal pain due to duodenal ulcer rupture and two episodes of acute upper gastrointestinal bleeding due to perforation of two separate duodenal ulcers within 2 months of each other. He also complained of mild diarrhea and loss of appetite at that time. Laboratory examinations showed increased serum level of gastrin. Abdominal CT scan showed a small pancreatic head mass and three hepatic mass with increased contrast medium absorption. In CT-guided biopsy report, pancreatic head mass and uniform and apparently benign cells similar to islet cell tumor, were seen. Chemoembolization of liver metastasis arteries was performed, which after 6 months, CT scan showed almost complete regression of metastases and also primary pancreatic lesion.

Keywords: Gastrinoma; Liver; Neoplasm metastasis; Chemoembolization, Therapeutic.

پسرفت غیرمنتظره گاسترینومای پانکراس پس از کموامبولیزیشن سرخرگی متاستازهای کبدی آن: گزارش مورد

سید سعید سرکشیکیان^{*}، محمدرضا قدیر^۱، احمد حرمتی^۱

چکیده

زمینه و هدف: گاسترینوما علتی نادر برای زخم‌های پپتیک است و در شرایطی که تظاهر، محل و پاسخ درمانی مطابق معمول نباشد، باید مورد شک قرار گیرد. گاسترینوماها اغلب بدخیم بوده و کبد، مهم‌ترین محل متاستاز آنها می‌باشد. در بیماران گاسترینوما با متاستاز کبدی، از کموامبولیزیشن (انسداد با لخته کردن خون توسط مواد شیمیایی) و سرخرگ‌های تغذیه کننده متاستازها به‌عنوان روشی برای کاهش علائم استفاده می‌شود. پاسخ مناسب در بیش از نیمی از بیماران دیده می‌شود، هرچند مدت آن کوتاه است.

معرفی مورد: بیمار آقای ۴۲ ساله‌ای است که تا ۴ سال پیش در سلامت بود تا آنکه دچار درد حاد شکمی ناشی از پارگی زخم دوازدهه و دو نوبت خونریزی حاد گوارشی فوقانی به فاصله ۲ ماه از یکدیگر شد. در آن زمان از اسهال خفیف و کاهش اشتها نیز شکایت داشت. در بررسی آزمایشگاهی بیمار، سطح سرمی گاسترین افزایش یافته بود. سی‌تی‌اسکن شکم، نشان‌دهنده توده کوچک سر پانکراس و سه توده کبدی با افزایش جذب ماده حاجب داخل رگی بود. در گزارش بیوپسی تحت هدایت سی‌تی‌اسکن؛ ضایعه سر پانکراس و سلول‌های یکنواخت به‌ظاهر خوش‌خیم مطابق با تومور سلول جزیره‌ای دیده می‌شد. در بیمار کموامبولیزیشن سرخرگ‌های متاستازهای کبدی انجام شد که پس از ۶ ماه، سی‌تی‌اسکن پسرفت تقریباً کامل متاستازها، همچنین ضایعه اولیه پانکراس را نشان داد.

کلید واژه‌ها: گاسترینوما؛ متاستازهای سرطانی؛ کبد؛ درمان کموامبولیزیشن.

^۱مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

^{*}نویسنده مسئول مکاتبات:

سید سعید سرکشیکیان، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

sarkeshik@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۵/۷/۱۱

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Sarkeshikian S, Ghadir MR, Hormati A. Unexpected regression of a pancreatic gastrinoma after arterial chemoembolization of its hepatic metastases: Case report

Qom Univ Med Sci J 2017;11(2):87-93. [Full Text in Persian]

مقدمه

بیماری زخم پپتیک، به خصوص زخم دوازدهه چنانچه دو عامل اصلی آن؛ یعنی هلیکوباکتریلوری و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در نظر گرفته نشوند، یک بیماری مزمن است. عوارض اصلی آن شامل خونریزی گوارشی، پرفوریشن یا پارگی جدار در محل زخم و انسداد خروجی معده می‌باشد. در این میان، خونریزی گوارش فوقانی ناشی از زخم که شایع‌ترین عارضه زخم پپتیک است می‌تواند باعث ایجاد مرگ و میر شود، گرچه درمان‌های روزآمد اندوسکوپیکی ممکن است باعث کاهش این مرگ و میر شده باشد، امروزه با بهبود وضعیت بهداشتی در تمام دنیا و کاهش درصد ابتلا عمومی به هلیکوباکتریلوری، نسبت بروز زخم‌های اولیه و بدون علت (Idiopathic Ulcers)، در حال افزایش است. پرفوریشن به‌عنوان عارضه بعدی زخم پپتیک معمولاً در دیواره قدامی بولب اتفاق می‌افتد و در معده، پارگی عمدتاً در خم کوچک انتروم و یا تنه ایجاد می‌شود (۲،۱). هنگام بروز عوارض زخم پپتیک، زمانی که ابتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری و یا مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی به‌عنوان عامل ایجاد زخم پپتیک، مطرح نباشند؛ گاسترینوما (Gastrinoma) و فرم پانکراسی آن، همچنین سندرم زولینجر-الیسون (Zollinger-ellison syndrome) باید در نظر گرفته شود. وجود همزمان سابقه اسهال که در ۱۰٪ بیماران تنها علامت است، به این شک می‌افزاید (۴،۳).

البته اسهال در بیماران مبتلا به فرم غیرتک‌گیر غیرتوارثی بیماری نسبت به افراد با سندرم نئوپلاسم متعدد اندوکرینی نوع ۱ (Multiple Endocrine Neoplasm I یا MEN1)، شایع‌تر است (۵). گاسترینوما، شایع‌ترین نوع تومورهای سلول جزیره‌ای (Islet cell tumors) پس از انسولینوما می‌باشد (۶). با این وجود، برخلاف انسولینوما، اغلب گاسترینوماها بدخیم هستند. نیمی از تومورهای گاسترینوما از پانکراس و نیم دیگر از دوازدهه نشأت می‌گیرند. گاسترینومای دوازدهه برخلاف نوع پانکراتیک آن، اغلب کوچکتر از ۲ سانتی‌متر بوده و سائز تومور اولیه، ارتباط مستقیم با احتمال وجود و یا بروز متاستاز کبدی آن دارد (۷). محل‌های شایع متاستاز؛ کبد، غدد لنفاوی، استخوان و به‌ندرت سایر ارگان‌ها نظیر قلب است (۸)، و سندرم نئوپلاسم متعدد

غددی نوع ۱ (MEN1) که اتوزومال غالب است غیر از پانکراس، غده پاراتیروئید و هیپوفیز را نیز درگیر می‌کند و در یک‌سوم بیماران مبتلا به سندرم زولینجرالیسون وجود دارد. ابتلا به گاسترینوما در مردان اندکی بیشتر بوده و سن متوسط آن ۴۱ با میانگین ۵ سال تأخیر در تشخیص است (۹). غیر از داروهای مهارکننده پمپ پروتون، بهترین روش ریشه‌کنی تومور در شرایط بیماری محدود و غیرمتاستاتیک، جراحی است که می‌تواند منجر به بهبود کامل ۵۰٪ بیماران شود (۱۰،۱۱). در بیمارانی که خروج کامل تومور میسر نیست، واگتومی نیز انجام می‌شود (۱۲). در فرم‌های متاستاتیک محدود به کبد با توجه به رشد آهسته تومور، رزکسیون آن گرچه غالباً منجر به بهبودی کامل بیماری نمی‌شود، ولی می‌تواند علائم بیماری را تا مدتی تخفیف دهد. در بیماران متاستاتیک که کاندید جراحی نباشند، از کموامبولیزیشن معمولاً به‌عنوان یک روش سرکوب تومور جهت کاهش علائم و افزایش طول عمر بیماران استفاده می‌شود. پاسخ مثبت به این روش که کاهش سطح هورمون و پسرفت رادیولوژیک متاستازها می‌باشد، در نیمی از بیماران اتفاق می‌افتد (۱۲). پایایی پاسخ محدود بوده و بین ۲۴-۴ ماه در مطالعات متعدد گزارش شده است (۱۳،۱۴). گرچه در گذشته گاسترینوما در بسیاری از بیماران به‌صورت بروز زخم در موقعیت‌های غیرعادی بروز می‌کرده، اما امروزه در اغلب بیماران به‌صورت زخم و یا در ۲۹٪ موارد؛ حتی بدون زخم تظاهر می‌کند (۱۵). همچنین کاهش اشتها و اسهال قویاً به‌نفع تشخیص است. درمان پرفوریشن زخم اصولاً جراحی است، اما گاه که زخم به‌طور استثنائی خودبه‌خود بسته می‌شود، درمان محافظتی شاید کافی باشد (۱۶). آنالوگ‌های سوماتواستاتین، به‌خصوص در تومورهای متاستاتیک اُکترواسکن مثبت، باعث کاهش ترشح گاسترین و احتمالاً کاهش رشد تومور می‌شوند (۱۷،۱۸). در این مقاله به معرفی یک بیمار مبتلا به سندرم زولینجرالیسون که بیماری وی با ۲ بار عارضه زخم پپتیک بروز کرده بود و در کموامبولیزیشن سرخرگی متاستازهای کبد، ضایعه اولیه پانکراس دچار پسرفتی غیرمنتظره و بی‌نظیر شده بود پرداخته شده است.

شرح مورد

بیمار آقای ۴۲ ساله‌ای است که تا ۴۸ ماه پیش، بجز اسهال خفیف،

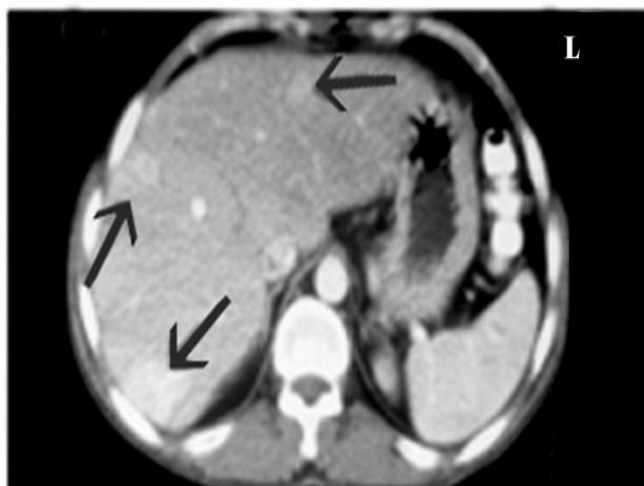
تست اوره از بافتی مثبت بود. بنابراین، درمان سه دارویی استاندارد ضد هلیکوباکتریلوری انجام شد و به مدت یک ماه دیگر امپرازول دریافت کرد. نزدیک به ۲ ماه بعد، تست تنفسی اوره بیمار منفی بود. لذا همه داروها قطع گردید تا اینکه پس از ۲ هفته، خونریزی فوقانی گوارشی به صورت ملنا مجدداً تکرار شد. آندوسکوپی مجدد در بیمارستان، عود زخم دوازدهه را نشان داد. تست اوره آز سریع منفی بود. با توجه به سابقه ذکر شده و تجمع غیرمعمول عوارض مختلف زخم پپتیک در یک بیمار با وجود درمان استاندارد، شرایط افزایش ترشح اسید (Hypersecretory States) نظیر گاسترینوما، مطرح شد. برای بیمار تست‌های سرولوژیک درخواست گردید که نتایج آنها در جدول آمده است.

جدول: مشخصه‌های آزمایشگاهی بیمار

تست‌ها	بیماران	دامنه طبیعی
گاسترین سرم	۳۰۰ پیکوگرم بر میلی لیتر	۲۵-۹۰ پیکوگرم بر میلی لیتر
کلسیم سرم	۸/۸ میلی گرم بردسی لیتر	۸/۵-۱۰/۵ میلی گرم بردسی لیتر
فسفر سرم	۳/۴ میلی گرم بردسی لیتر	۳-۵ میلی گرم بردسی لیتر
آلکالین فسفاتاز	۱۹۱ واحد در لیتر	۳۰-۱۱۵ واحد در لیتر
هورمون پاراتیروئید	۴۰ پیکوگرم بر میلی لیتر	۱۰-۶۵ پیکوگرم بر میلی لیتر

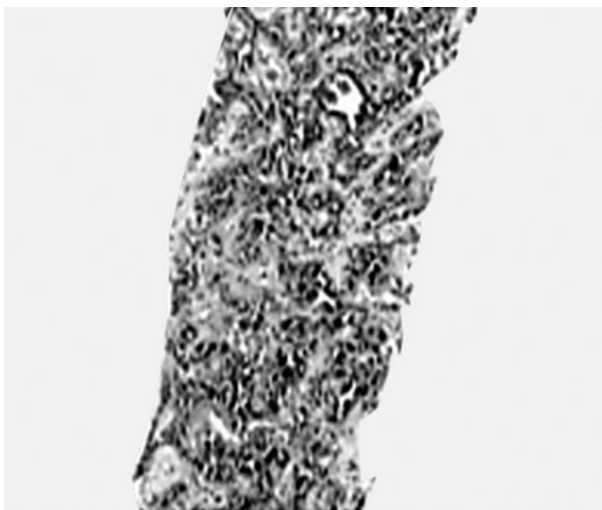
جزیره‌ای پانکراس، همچنین سه ضایعه سطحی کبد با افزایش جذب ماده رادیوکنتراست در هر دو لوب کبد بود (شکل شماره ۱).

توموگرافی کامپیوتری شکم، نشان‌دهنده یک ضایعه 8×10 میلی‌متری در سر پانکراس با افزایش جذب محیطی (Peripheral enhancement) به نفع تومورهای سلول‌های



شکل شماره ۱: توده سر پانکراس با افزایش کنتراست محیطی به نفع تومور سلول جزیره‌ای و سه ضایعه کبدی.

بیوپسی ضایعه پانکراس، تحت هدایت سی تی انجام شد. هیستوپاتولوژیک قطعات بافتی شامل پانکراس متشکل از سلول‌های یکنواخت ظاهراً خوش خیم شبیه جزایر غددی در رشته‌های منظم، بدون بی‌نظمی هسته‌ها و همخوان با تشخیص گاسترینوما بررسی شد (شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲: سلول‌های یکنواخت تشکیل دهنده ساختار غددی رشته‌ای مطابق با گاسترینوما.

به سر می‌برد. سی تی اسکن جدید یک تصویر محو و مشکوک کبدی را نشان داده که نسبت به سی تی اسکن اولیه شکم، کاهش مشخص در سایز و جذب ماده رادیوکنتراست دارد، همچنین سر پانکراس برجسته ولی بدون هیچ توده‌ای می‌باشد (شکل شماره ۳).

آنژیوگرافی و کموآمبولیزیشن ضایعات متاستاتیک کبدی با استفاده از ژل فوم، لیپیدال، میتوماسین و آدریابلاستین انجام شد. بیمار متعاقب اقدام درمانی، دچار درد شدید شکم شد که حسب نیاز به صورت علامتی با ضددردهای اپیوئید تسکین یافت. بیمار با ادامه تجویز امپرازول مرخص گردید و اکنون پس از گذشت ۴ سال با دریافت روزانه ۲۰ میلی گرم امپرازول در شرایط عادی



شکل شماره ۳: پسرفت ضایعه اولیه و متاستازهای کبدی، ۶ ماه پس از کموآمبولیزیشن.

بحث

زخم پپتیک در صورت عود معمولاً به شکل تظاهر قبلی بروز می‌کند. بروز دو زخم ناهمزمان در یک بیمار نادر است. علت عود زخم معمولاً باقی‌ماندن میکروب هلیکوباکتریلوری، ادامه استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، مصرف سیگار و البته وضعیت‌های افزایش ترشح اسید (Hypersecretory States) است. در زخم‌های بعد از بولب، متعدد، مقاوم به درمان و یا عودکننده؛ باوجود ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری و یا زخم‌های همراه با سنگ‌های ادراری، هایپرکلسمی و یا سابقه فامیلی قوی زخم پپتیک باید به گاسترینوما شک کرد. جدا از شرایطی که به‌طور معمول به‌عنوان موارد شک به تومور گاسترینوما به‌عنوان عامل زخم پپتیک مطرح است، تجمع عوارض زخم در یک فرد نیز قویاً به‌نفع این تومور می‌باشد. پسرفت ضایعه اولیه پانکراس پس از کموامبولیزیشن سرخرگی متاستازهای کبدی، پدیده‌ای منحصر به فرد و در حال حاضر غیرقابل توجه است. با این وجود، یک آناستوموز عروقی غیرمعمول بین شاخه‌های سرخرگ کبدی و پانکراتیکودئودنال و یا حساسیت غیرمعمول توده پانکراتیک به مواد شیمی‌درمانی که به جریان خون سیستمیک نفوذ کرده است، می‌تواند عوامل احتمالی این پدیده باشد. در یکی از بزرگترین گزارشها (شامل ۸۱ بیمار مبتلا به سندرم کارسینوئید متاستاتیک تحت کموامبولیزیشن)، زمان متوسط پاسخ ۱۷ ماه و احتمال زنده‌ماندن بیمار در ۱، ۲ و ۳ سال به ترتیب ۷۵٪، ۳۵٪ و ۱۱٪ بوده است (۱۷). در یک بررسی دیگر (شامل ۶۹ بیمار کارسینوئید و ۵۴ بیمار با تومور سلول جزیره‌ای پانکراس)، پاسخ بهتر و درصد بقای بیشتر برای بیماران کارسینوئید نسبت به تومور سلول‌های جزیره‌ای پانکراس گزارش شده است (۱۸). همچنین به‌نظر می‌رسد اضافه‌کردن شیمی‌درمانی داخل شریانی به امبولیزیشن اختصاصی سرخرگ‌های کبدی، فقط در تومور سلول‌های جزیره‌ای پانکراس و نه کارسینوئید، اثرات سودبخش دارد.

مطالعات در مورد عوارض کاربرد آن نیز در دومی، نشان‌دهنده عوارض شایع و شدید این روش شامل: نارسایی کلیه، نکروز کبد و سپتی‌سمی می‌باشد (۱۹). در حال حاضر، عوارض کمتر کموامبولیزیشن به‌طورکلی ناشی از پیشرفت‌های تکنیکی بوده و همین پیشرفت‌ها این اقدام را به‌عنوان روشی مهم و عموماً ایمن برای بیماران گاسترینومای متاستاتیک مطرح کرده است (۱۷). با این وجود، هنوز باید با توجه به احتمال بروز عوارض ناشی از کموامبولیزیشن شریان کبدی، از عوارض گذرا مثل درد، تهوع، تب و ضعف و بیحالی، افزایش آنزیم‌های کبدی تا بحران‌های سندرم کارسینوئید و یا نکروز شدید کبدی که حتی می‌تواند کشنده باشد، در انتخاب بیماران قبل از انجام آن دقت کافی کرد. در مورد درمان‌های جدیدتر ارائه‌شده نیز باید گفت تخریب با استفاده از رادیو فرکانس (Ablation Radiofrequency)، تخریب با سرما (Cryo Ablation) و پیوند کبد نیز ممکن است از درمان‌های مربوط به انتشار کبدی این بیماری باشد. تجربه در شیمی‌درمانی و یا رادیوتراپی هدفمند در این بیماری محدود است (۲۰). در یک مطالعه توصیفی در ۱۸۵ بیمار با سندرم زولینجرالیسون که به‌صورت آینده‌نگر به مدت متوسط ۱۲/۵ سال مورد مطالعه قرار گرفتند، این نتایج مشاهده شد:

در ۲۴٪ بیماران در زمان تشخیص، متاستاز کبدی وجود داشت که بیشتر این بیماران دارای ضایعه اولیه پانکراس بودند و در ۶۷٪ نیز تومورهای بزرگتر از ۳ سانتی‌متر دیده شد. بیماران با متاستاز کبدی، شانس بقای ۱۰ ساله ۳۰ درصدی داشتند. در صورتی که در بیماران بدون متاستاز کبد، شانس بقای ۱۵ سال، ۸۳٪ بود. مرگ‌ومیر بیماران با متاستاز غدد لنفاوی با کسانی که متاستاز احشایی نداشتند نیز برابر بود. در بیماران با سندرم MEN 1، به‌طورقابل‌ملاحظه‌ای در زمان تشخیص متاستاز احشایی، کمتر (۶٪) بود. احتمال بالای بقای کلی آنها (۱۰۰٪ پس از ۲۰ سال)، نشان‌دهنده این واقعیت است (۲۱).

References:

1. Svanesa C, Søreideb JA, Skarsteinc A, Fevanga BT, Bakked P, Vollsete SE, et al. Smoking and ulcer perforation. Gut 1997;41(2):177-180.
2. Svanesa C. Trends in perforated peptic ulcer: Incidence, etiology, treatment, and prognosis. World J Surg 2000;24(3):277-83.

3. Ran Hong, Dong-Youl Choi, Sung-Chul Lim. Hyperinsulinemic hypoglycemia due to diffuse nesidioblastosis in adults: A case report. *World J Gastroenterol* 2008;14(1):140–2.
4. Mignon M, Jais P, Cadiot G, Yedder DB, Vatie J. Clinical features and advances in biological diagnostic criteria for Zollinger-Ellison syndrome. *Front Gastrointest Res. Basel* 1994;23:223-39.
5. Mignon M, Cadiot G. Diagnostic and therapeutic criteria in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998;243(6):489-94.
6. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: A comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009;46(1):13-106.
7. Norton JA. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(5):799-805.
8. Noda S, Norton JA, Jensen RT, Gay WA. Surgical resection of intracardiac gastrinoma. *Ann Thorac Surg* 1999;67(2):532-3.
9. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to Cure the Zollinger–Ellison Syndrome. *N Engl J Med* 1999 26;341(9):635-44.
10. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Baldoni A, Polenta V, Crippa S, et al. GEP-NETS update: A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):R153-62.
11. Roy PK, Katz PO. Zollinger-Ellison syndrome treatment & management. Updated: Aug 05, 2015. Available From:<http://emedicine.medscape.com/article/183555-treatment>. Accessed Aug 05, 2015.
12. Allen AW, Waybill PN, Singh H, Brown DB. Polyarteritis nodosa presenting as spontaneous perirenal hemorrhage: Angiographic diagnosis and treatment with microcoil embolization. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10(10):1361-3.
13. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, Wallace MJ, Morello FA, Madoff DC. et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003;9(4):261-7.
14. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: Variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005;104(8):1590-602.
15. Jensen RT. Should the 1996 citation for Zollinger-Ellison syndrome read: Acid-reducing surgery in, aggressive resection out? *Am J Gastroenterol* 1996;91(6):1067-70.
16. Kim HU. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. *Clin Endosc* 2015;48(4):285–90.
17. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, Chen CC, Sutliff VE, Yu F, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: A prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1040-53.
18. Saijo F, Naito H, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Hashimoto A, et al. Octreotide in control of multiple liver metastases from gastrinoma. *J Gastroenterol* 2003;38(9):905-8.
19. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *Radiographics* 1999;19(2):399-414.
20. Leimer M, Kurtaran A, Smith-Jones P, Raderer M, Havlik E, Angelberger P, et al. Response to treatment with yttrium 90-DOTA-Ianreotide of a patient with metastatic gastrinoma. *J Nucl Med* 1998;39(12):2090-4.
21. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108(6):1637-49.