

# Endokrini tumori u dječjoj dobi

---

**Križanović, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:124129>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

*Marija Križanović*

ENDOKRINI TUMORI U DJEČJOJ DOBI

*Diplomski rad*

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

*Marija Križanović*

ENDOKRINI TUMORI U DJEČJOJ DOBI

*Diplomski rad*

Rijeka, 2015.

Mentor rada: Doc. dr.sc. Srećko Severinski, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_,

Pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda.

## **Zahvala**

*Hvala mojim roditeljima i ostatku obitelji na nesebičnoj žrtvi kojom su mi omogućili visoko obrazovanje.*

*Hvala profesorima i nastavnicima na mudrosti i savjetima za lakši put kroz studij, te mentoru na pomoći prilikom oblikovanja ovog rada.*

*Hvala mom dečku na strpljivosti, brizi i razumijevanju.*

*Hvala prijateljima i kolegama koji su učinili studiranje zanimljivim i sretnim iskustvom.*

## *Sadržaj*

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. TUMORI HIPOTALAMUSA I HIPOFIZE .....	4
3.1. TUMORI HIPOTALAMUSA .....	4
3.2. TUMORI ADENOHIPOFIZE .....	4
3.2.1. PROLAKTINOM.....	5
3.2.2. KRANIOFARINGEOM.....	6
3.3. TUMORI NEUROHIPOFIZE .....	7
4. TUMORI TIREOIDNE I PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE .....	8
4.1. TUMORI TIREOIDNE ŽLIJEZDE.....	8
4.2. TUMORI PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE.....	9
5. TUMORI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE.....	10
5.1. TUMORI KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE .....	10
5.1.1. VIRILIZIRAJUĆI ADRENALNI TUMORI.....	10
5.1.2. FEMINIZIRAJUĆI ADRENALNI TUMORI.....	11
5.2. TUMORI SRŽI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE .....	11
5.2.1. NEUROBLASTOM.....	11
5.2.2. FEOKROMOCITOM.....	14
6. TUMORI PANKREASA.....	17

6.1.	INZULINOM.....	17
6.2.	GLUKAGONOM.....	20
6.3.	OSTALI TUMORI ENDOKRINE GUŠTERAČE .....	21
7.	TUMORI SPOLNIH ŽLIJEZDA.....	23
7.1.	TUMORI JAJNIKA I MATERNICE.....	23
7.2.	TUMORI TESTISA .....	24
8.	MULTIPLA ENDOKRINA NEOPLAZIJA (MEN) .....	27
8.1.	MEN 1 .....	27
8.2.	MEN 2 .....	29
9.	RASPRAVA .....	31
10.	ZAKLJUČAK.....	32
11.	SAŽETAK.....	33
12.	SUMMARY .....	34
13.	LITERATURA .....	35
14.	ŽIVOTOPIS .....	38

## ***Popis skraćenica i akronima***

ACTH	Adrenokortikotropni hormon (eng. adrenocorticotropic hormone)
ADH	Antidiuretski hormon (eng. antidiuretic hormone)
AFP	Alfafetoprotein (eng. alpha fetoprotein)
ALP	Alkalna fosfataza
cAMP	Ciklički adenzinmonofosfat
CRP	C reaktivni protein (eng. C reactive protein)
CT	Kompjuterizirana tomografija
DI	Dijabetes insipidus
DM	Dijabetes mellitus
EKG	Elektrokardiografija
FSH	Folikostimulirajući hormon (eng. follicle stimulating hormone)
GEP-NET	Gastroenteropankreatični neuroendokrini tumor
GH	Hormon rasta (eng. growth hormone)
GnRH	Hormon koji oslobađa gonadotropine (eng. gonadotropin releasing hormone)
HCG	Humani korionski gonadotropin (eng. human chorionic gonadotropin)
IJ	Internacionalna jedinica
IV	Intravenski
KAH	Kongenitalna adrenalna hiperplazija
Kg	kilogram
KKS	Kompletna krvna slika
LH	Luteinizirajući hormon (eng. luteinizing hormone)
MEN	Multipla endokrina neoplazija (eng. multiple endocrine neoplasia)
Mg	miligram



MIBG	metil-iod-benzil-guanidin
MR	Magnetska rezonanca
oGTT	Oralni glukoza test tolerancije
PRL	Prolaktin
PTH	Paratireoidni hormon (eng. parathyroid hormone)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
RTG	Rentgen
$Tc^{99m}$	Radioaktivni tehnecij
TNM	Klasifikacija tumora (T – tumor, N – limfni čvorovi, M – metastaze)
TSH	Tireoidni stimulirajući hormon (eng. thyroid stimulating hormone)
UZV	Ultrazvuk
VHL	von Hippel-Lindau bolest
VIP	Vazoaktivni intestinalni peptid

# 1. UVOD

Endokrini sustav upravlja vitalnim funkcijama organizma sekrecijom hormona te njihovim djelovanjem na ciljna tkiva. Endokrina sekrecija predstavlja lučenje peptidnih ili stereoidnih hormona u cirkulacijski sustav kojim dolaze do ciljnog tkiva i vrše svoju funkciju. Tkivo koje proizvodi hormone nalazi se najčešće u žlijezdanom obliku, no postoje i manja područja nakupina endokrinog tkiva poput onog u gastrointestinalnom sustavu. Razlikujemo 6 skupina endokrinih žlijezda: hipofiza (hipotalamus), štitna i paratireoidne žlijezde, gušterača, nadbubrežne i spolne žlijezde. Endokrina sekrecija zbog određenih uzroka može biti ekscesivna, smanjena ili potpuno prekinuta. Sva 3 oblika dovode do poremećaja u endokrinološkom sustavu i prezentacije kliničkih simptoma. Manifestacija endokrinog poremećaja povezana je s odgovorom perifernog tkiva na djelovanje hormona. Neoplazme endokrinog tkiva u dječjoj dobi su rijetka skupina tumora u usporedbi s ukupnom incidencijom tumora u djece, gdje su leukemije na prvom mjestu. Ipak, neuroblastom je jedan od najčešćih solidnih tumora dječje dobi.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), neuroendokrini tumori, što vrijedi i za endokrine tumore općenito, klasificirani su obzirom na diferencijaciju u 3 stupnja: dobro diferencirani (benigni ili nepoznatog ponašanja), dobro diferencirani (nižeg stupnja maligniteta) i slabo diferencirani (visokog stupnja maligniteta). Osim toga, podijeliti ih možemo i prema anatomskoj distribuciji, odnosno endokrinom tkivu koje zahvaćaju. Već navedeno žlijezdano tkivo s endokrinom funkcijom može razviti tumor koji tada dobiva naziv prema žlijezdi čijeg je porijekla, histološkim karakteristikama ili obzirom na hormon koji luči (npr. prolaktinom). Izuzetak su nasljedni sindromi u kojima se pojavljuju neoplazme endokrinog tkiva, poput multiple endokrine neoplazije (MEN) ili von Hippel-Lindau bolesti

(VHL). Upravo tako će pojedinačno biti i obrađeni u ovom radu. TNM klasifikacija se koristi pojedinačno za tumore prilikom postavljanja dijagnoze i procjene terapijskog tijeka.

Klinička slika endokrinih tumora ovisi prvenstveno o primarnom sijelu, endokrinom tkivu koje zahvaća, o njegovoj veličini i diferencijaciji te hormonskoj aktivnosti. Specifična simptomatologija pojedinačnih endokrinih neoplazmi opisana je u odgovarajućim poglavljima ovog rada. Dijagnostika tumora endokrinog tkiva često predstavlja izazov i zahtjeva multidisciplinarni pristup. Prilikom obrade bolesnika koriste se gotovo sve trenutno dostupne metode dijagnostike. Najčešće se prvo kreće od osnovnih laboratorijskih pretraga (kompletna krvna slika, biokemijski parametri, vrijednosti hormona i dr.) kojima se može dijagnosticirati endokrina disfunkcija. Naprednije slikovne pretrage poput ultrazvuk (UZV), kompjuterizirana tomografija (CT), magnetska rezonanca (MR) ili scintigrafije specifičnim radioaktivnim elementima često se koriste za lokalizaciju lezije, a potvrda dijagnoze se dobije biopsijom tumora. Prilikom dijagnostičke obrade potrebno je utvrditi lokalizaciju, veličinu i diferencijaciju tumora što određuje smjer liječenja.

Terapijski pristup ovisi o svemu prije navedenom, a najčešće uključuje kiruršku resekciju tumora sa totalnim ili parcijalnim uklanjanjem žlijezdanog tkiva koje neoplazma zahvaća. Ukoliko se radi o inoperabilnom tumoru, proširenoj bolesti ili komplikacijama koje predstavljaju kontraindikaciju za kirurški zahvat, primjenjuje se simptomatsko liječenje, najčešće farmakološkog tipa. Nadomjesna terapija je indicirana ako je tumor uništio žlijezdano tkivo ili je ono kirurški odstranjeno. Prognoza bolesti također ovisi o mnogim čimbenicima (vrsti, lokalizaciji, diferencijaciji tumora, proširenosti bolesti) i često je kvaliteta života bolesnika znatno narušena, no pravovremenom dijagnozom i učinkovitim liječenjem stopa 5-godišnjeg preživljenja je relativno visoka.

## **2. SVRHA RADA**

Prilikom istraživanja literature za izradu ovog rada primjetila sam manjak općih smjernica o kliničkoj prezentaciji simptoma, dijagnostičkim metodama i terapijskom pristupu endokrinih tumora dječje dobi. U određenim zemljama poput Velike Britanije postoji zbornik o rijetkim endokrinim tumorima što je najbliže smjernicama kao takvima. Što se tiče Republike Hrvatske, nisam pronašla niti jedan rad koji se bavi sličnom temom. Nedostaje i posebna klasifikacija dječjih endokrinih tumora. Obzirom na anatomsku distribuciju, najčešće ih i nalazimo unutar određenih poglavlja o disfunkciji endokrinog tkiva u dječjoj dobi. Svrha ovog rada je objediniti neoplazme endokrinog tkiva na jednom mjestu, opisati njihove karakteristike, pobliže objasniti uzrok nastanka, ukoliko je poznat, kliničku prezentaciju, metode dijagnostike te načine liječenja.

### **3. TUMORI HIPOTALAMUSA I HIPOFIZE**

Neoplazme selarne regije (*Sella Turcica*) mogu uzrokovati abnormalnosti endokrinološkog sustava tako da ili rastom uništavaju okolno endokrino tkivo ili pak sami izlučuju određene hormone. Obzirom na položaj, možemo ih podijeliti u 2 glavne skupine: tumori hipotalamusa i hipofize, no oni su u stvarnosti usko povezani; prvenstveno zbog blizine struktura, a zatim i same funkcije. [1] Iako su veoma rijetki, tumori hipofizarne regije imaju značajan utjecaj na kvalitetu života bolesnika, pogotovo u djetinjstvu kada su rast i razvoj najviše uočljivi i veoma značajni.

#### **3.1. TUMORI HIPOTALAMUSA**

Tumori hipotalamičkog područja su većinom rijetki, no mogući. Obzirom na položaj, takvi tumori mogu ometati ili pojačavati proizvodnju hormona ine regije. Pravi preuranjeni pubertet može biti uzrokovan tumorima kao što su primjerice hipotalamički hamartom ili intrakranijalni germinom. Prvi od navedenih sadrži neurosekretorne stanice koje sadržavaju GnRH, intermitentno ga luče i aktiviraju hipotalamičko – hipofizarnu os. Od ostalih tumora ovog područja mogu se javiti neurofibrom, gliom ili kraniofaringeom koji u većini slučajeva pripada selarnom području pa je i opisan pod tim dijelom u nastavku. [2]

#### **3.2. TUMORI ADENOHIPOFIZE**

Adenomi čine najčešću vrstu tumora ove regije, iako u usporedbi sa ukupnim brojem endokrinih tumora dječje dobi su još uvijek dio rijetke skupine tumora. Određene studije su pokazale da se takvi tumori nešto češće javljaju u ženskoj populaciji. Većina pituitarnih adenoma je sekretorne naravi, od takvih najčešći je prolaktinom, no ima ih i neaktivnih, poput

kraniofaringeoma. [3] Etiologija i patogeneza ovih tumora još uvijek ostaje velika nepoznanica, no teorije nastanka pituitarnih adenoma najčešće uključuju mutacije onkogeni, kromosomske promjene ili intrinzične lezije. Klasifikacija pituitarnih tumora, osim na hormonski aktivne i neaktivne, uključuje i podjelu aktivnih tumora obzirom na sekreciju hormona (tablica 1). [4]

*Tablica 1 Karakteristike hormonskih aktivnih pituitarnih adenoma. [4]*

VRSTA ADENOMA	SEKRECIJA	KLINIČKA SLIKA
Laktotropni	PRL	Hipogonadizam, galaktoreja
Somatotropni	GH	Akromegalija ili gigantizam
Kortikotropni	ACTH	Cushingova bolest
Tireotropni	TSH	Hipertireoidizam
Gonadotropni	FSH, LH	Tihi ili pituitarna insuficijencija

PRL – prolaktin, GH – hormon rasta, ACTH – adrenokortikotropni hormon, TSH – tireostimulirajući hormon, FSH – folikostimulirajući hormon, LH – luteinizirajući hormon

### *3.2.1. PROLAKTINOM*

Od hormonski aktivnih pituitarnih adenoma, prolaktinom je najčešći tumor. Javlja se u pubertalno ili postpubertalno doba, te klinička slika ovisi o dobi i spolu bolesnika. Kod prepubertalnih pacijenata u većini slučajeva tumor se prezentira kombinacijom glavobolje, vidnih smetnji i zastoja u rastu. Spontana ili provocirana galaktoreja se vidi u 50% bolesnika. Uslijed hiperprolaktinemije, gdje dolazi do smanjivanja mineralnog dijela koštanog tkiva, pacijenti progresivno gube koštanu masu. Jednokratno mjerenje vrijednosti PRL nije dobar pokazatelj jer se lučenje PRL povećava i uslijed fizičkog i emocionalnog stresa. Zbog toga se

preporuča mjerenje vrijednosti PRL u 3-6 uzoraka i prosječna vrijednost koncentracije PRL u serumu se uzima u obzir. [4]

Ukoliko su prisutne komplikacije poput gubitka vida, hidrocefalusa ili curenja likvora, liječenje se započinje farmakološkim mjerama. Koriste se agonisti dopamina (bromokriptin, kabergolin) za normalizaciju vrijednosti PRL. U ostalim slučajevima, terapija uključuje kiruršku resekciju tumora. [4]

### *3.2.2. KRANIOFARINGEOM*

Benigni tumor koji se razvija od ostataka Rathkeove vreće iz embrionalnog farinksa, ujedno i najčešći uzrok hipofizno – hipotalamičke disfunkcije u djece i adolescenata, naziva se kraniofaringeom. Epitelnog je porijekla i neoplastične stanice se mogu širiti u supraselarno područje, zahvaćati tkivo hipotalamusa te ometati i njegovu funkciju. [2]

U kliničkoj slici javljaju se simptomi obzirom na položaj neoplazme (smetnje vida, povišen intrakranijalni tlak, hipotalamo – hipofizarna insuficijencija). Nerijetko u području hipotalamusa neoplastične stanice ili samo oštećenje nastalo prilikom agresivne resekcije tumora, uzrokuju pojavu pretilosti nazvanu hipotalamičkim sindromom. S endokrinološkog gledišta, kraniofaringeom je čest uzrok hipopituitarizma, a o veličini tumora ovisi radi li se o izoliranom ili multiplom manjku hormona hipofize (panhipopituitarizam). Pri rođenju, bolesnici su normalne dužine i težine, a eventualni zaostatak u rastu se može zamijetiti pri kraju prve godine života ili čak i kasnije. Osim zaostalog rasta, može se javiti hipogonadizam pa izostaje pubertetski razvoj, te se razvija hipotireoza. Adrenalna insuficijencija je među rjeđim simptomima, a moguća je i pojava dijabetesa insipidusa (DI). Većina kraniofaringeoma je cističnog oblika, a često i kalcificiraju što je dobro vidljivo na CT ili MR snimkama. Uz to, potrebno je učiniti detaljni neurološki, oftalmološki te endokrinološki pregled za postavljanje dijagnoze. [2] Prilikom preoperativne pripreme, potrebno je isključiti

druge tumore koji bi mogli dovesti do sličnih simptoma. U tu svrhu često se koriste mjerenja vrijednosti alfafetoproteina (AFP) i humanog korionskog gonadotropina (HCG) za razlikovanje od tumora zametnog epitela, te vrijednosti prolaktina koje su inače povišene kod prolaktinoma. [5]

Terapija je onkološka (radijacija) ili kirurška ukoliko nisu zahvaćene strukture hipotalamusa. Potrebna je i supstitucijska hormonska terapija: početno 0.03 mg/kg/dan GF-a u obliku potkožnih injekcija, a od ostalih, ovisno o dobi i nalazu, najčešće se radi o nadomjesnoj terapiji tiroksinom, kortizolom ili spolnim hormonima. [2] Iako je stopa očekivanog 5-godišnjeg preživljenja visoka (87-95%), kvaliteta života pacijenta često je narušena, u prvom redu radi pozicije samog tumora koji je u blizini optičkog živca, hipofize i hipotalamusa. Rano javljanje, hidrocefalus, zahvaćanje hipotalamusa te tumori veći od 4 cm idu u prilog lošoj prognozi. [5]

Hiperpituitarizam također može biti posljedica hipersekrecije tumora hipofize, no općenito su takve neoplazme izrazito rijetke u dječjoj dobi. Od takvih mogu se javiti eozinofilni adenom (hipersekrecija GH i prolaktina) te, rjeđe, bazofilni adenom (hipersekrecija ACTH). Kod liječenja ovih vrsta tumora rabi se o kirurška i/ili onkološkoj terapiji. [2]

### 3.3. *TUMORI NEUROHIPOFIZE*

Funkcija neurohipofize je usko povezana sa lučenjem hormona hipotalamusa, tako da će se svaka promjena u tom području odražavati i na stražnji dio hipofize. Sindrom neprikladne sekrecije antidiuretskog hormona (ADH) je moguća posljedica takvih neoplazmi, no veoma rijetko, kao što su i općenito tumori neurohipofize u dječjoj dobi. [2]



## 4. TUMORI TIREOIDNE I PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE

### 4.1. TUMORI TIREOIDNE ŽLIJEZDE

Općenito govoreći, tumori štitne žlijezde su rijetki, pogotovo u dječjoj dobi. Možemo ih podijeliti na benigne i maligne. Od prvo navedenih, koji su i češći, javljaju se uglavnom adenomi, no u pacijenata sa nedefiniranim solitarnim čvorom u području štitne žlijezde svakako treba posumnjati i na malignu formu tumora (20-40%). Takve su 4 vrste karcinoma štitne žlijezde, obzirom na njihovu histološku građu: papilarni, folikularni, medularni i anaplastični. Dokazana je povećana pojavnost tireoidnih karcinoma kod djece koja su u ranoj dječjoj dobi bila izložena zračenju u području glave i vrata. [1] Dijagnoza se postavlja temeljitim pregledom, UZV, funkcijskim testovima štitne žlijezde, scintigrafijskim prikazom  $Tc^{99m}$  „hladne“ zone u čvoru, te potvrdnom biopsijom. Bezbolni solitarni tvrdi čvor i/ili cervikalna limfadenopatija su najčešće prvi znakovi bolesti. Povećani limfni čvorovi mogu perzistirati i kroz duži, višegodišnji period. Metastaze, najčešće u plućima, mogu biti prisutne prilikom postavljanja dijagnoze, ali katkad i kao prvi znak bolesti. [6]

Papilarni tip karcinoma je najčešći od tireoidnih malignih tumora (>80%), a često je i udružen sa folikularnim tipom. Pozicijom može biti multicentrični i bilateralni. Progredira veoma sporo, no moguće su rane metastaze u limfne čvorove, najčešće bilateralno pa u tom slučaju limfadenopatija može biti prvi simptom bolesti. Udaljene metastaze najčešće se pronalaze u plućima i kostima. Samostalni folikularni tip tireoidnog karcinoma je rijedak u dječjoj dobi. Histološki ga je teško razlikovati od papilarnog, a slično se i ponašaju. Razlika je u limfnim metastazama koje se kod folikularnog tipa rijetko viđaju, dok su češće udaljene metastaze (30-40%). Neoplastične stanice udaljenih metastaza mogu biti hormonski aktivne te uzrokovati hipertireozu u pacijenata. Medularni karcinom može se javiti sporadično ili kao hereditarni oblik, i to najčešće u sklopu MEN-a. Potječe od parafolikularnih (C-stanica) koje

izlučuju kalcitonin. Rentgen snimka (RTG) vrata često prikazuje kalcifikacije u području tumora, a povećana koncentracija kalcitonina se može dokazati u krvi i urinu. Ukoliko se radi o nasljednom obliku karcinoma, svim članovima obitelji preporuča se godišnji pregled koji uključuje utvrđivanje koncentracije kalcitonina. Najrjeđi i najagresivniji histološki oblik tireoidnog karcinoma je anaplastični tip. Veoma su rijetki, no ukoliko se pojave, u vrijeme postavljanja dijagnoze su već inoperabilni, pa im je ujedno i prognoza najlošija. [1]

Terapija karcinoma štitnjače ovisi o obliku i stadiju tumora. Najčešće se radi o kirurškoj (totalna tireidektomija i selektivna regionalna disekcija limfnih čvorova) praćenom onkološkom terapijom radioaktivnim jodom ( $I^{131}$ ), te nadomjesnoj hormonskoj terapiji. Prognoza bolesti je odlična, osim u slučaju nediferenciranih (anaplastičnih) karcinoma. [1, 6]

#### 4.2. TUMORI PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE

Izolirani tumori paratireoidne žlijezde, pogotovo u dječjoj dobi, su iznimno rijetki, a svega je nekoliko slučajeva opisano u djece ispod 16 godina. Tipično se ovaj tumor prezentira simptomima hiperkalcemije (mišićna slabost, glavobolja, anoreksija, abdominalna bol, mučnina, povraćanje, konstipacija, polidipsija, poliurija, gubitak na tjelesnoj težini, vrućica i nefrokalcinoza) uz palpabilnu masu na vratu, a moguće je i ektopično sjelo (npr. medijastinum). [7] Koštane promjene uzrokuju simptome od bolova u ekstremitetima do ozbiljnih deformacija skeleta poput genu valgum ili čak patoloških fraktura, dok kod renalnih oštećenja može doći do hematurije i renalnih kolika. Pri postavljanju dijagnoze potrebno je lokalizirati leziju te istu u potpunosti kirurški otkloniti, ponekad i tkivo tireoidne žlijezde (djelomično ili u potpunosti). Nakon kirurškog zahvata pacijenti će razviti simptome hipokalcemije, a i hipotireozu uslijed manjka hormona štitnjače ukoliko je i ona uklonjena, te je indicirana nadomjesna terapija. [8]

## 5. TUMORI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

### 5.1. TUMORI KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Adrenokortikalni tumori su izrazito rijetki u dječjoj dobi, no postoje određena područja na Zemlji (južni Brazil [9]) gdje je incidencija ovakvih neoplazmi značajna. Smatra se da su mutacije tumor supresorskog gena P53, između ostalog, zaslužne i za pojavu ove vrste tumora. Tumori kore nadbubrežne žlijezde su obično sporadične pojave, no mogu se javiti i u sklopu određenih tumorskih sindroma kao što su Beckwith-Wiedemannov i Li-Fraumeni sindromi. U većini slučajeva radi se o hormonski funkcionalnim tumorima koji, s obzirom na vrstu i količinu izlučenih hormona, dovode do različitih kliničkih prezentacija uključujući virilizaciju, Cushingov sindrom, hipertenziju, hiperestrogenizam te kombinaciju svih navedenih entiteta. Obzirom na malu incidenciju, složenu diferencijalnu dijagnozu te probleme interpretacije histopatoloških prezentacija ovih neoplazmi, često je teško brzo i točno postaviti dijagnozu. [9]

#### 5.1.1. VIRILIZIRAJUĆI ADRENALNI TUMORI

Dvostruko češća pojava ove vrste adrenokortikalnog tumora uočena je u djevojčica. Razlog je jednostavan, klinički simptomi virilizacije su jasniji i očitiji u djevojčica nego u dječaka. Neoplazme ove vrste se mogu javiti u bilo kojoj životnoj dobi, dok je izuzetak prva godina života gdje je češća virilizacija uzrokovana kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom (KAH). [2] Lažni preuranjeni pubertet se javlja kod dječaka, dok je kod djevojčica vidljiva maskulinizacija. Klinička slika se zapravo ne razlikuje puno od KAH-a jedino, u djevojčica, na vanjskom genitalu nema fuzije labija. Visoke koncentracije androgena u serumu i 17-ketosteroida u urinu korisne su za postavljanje dijagnoze tumora kore nadbubrežne žlijezde, dok se sam tumor može lokalizirati pomoću infuzijske pijelografije, scintigrama ( $I^{131}$ -19-

*jadokolesterol*) i CT-a. Tumor je potrebno u potpunosti kirurški odstraniti, dok se radioterapija primjenjuje ukoliko postoje lokalne metastaze. Terapija udaljenih metastaza uključuje kemoterapiju (o'p'-DDD). Prognoza ovih tumora je relativno dobra zbog njihovog sporog rasta i manje sklonosti recidivima. [2]

### 5.1.2. *FEMINIZIRAJUĆI ADRENALNI TUMORI*

Kao rezultat hiperestrogenizma javljaju se klinički simptomi feminizacije u dječaka (ginekomastija kao prvi znak), a kod djevojčica lažni preuranjeni pubertet. Osim navedenih, u određenih slučajeva uočen je i pretjeran rast gdje je koštana dob bila veća od kronološke za više od 2 godine. [10] Tumor je često uočljiv abdominalnim ultrazvukom, no definitivna dijagnoza se postavlja kombinacijom laboratorijskih testova te naprednijih slikovnih metoda (MR, CT). Terapija je istovjetna virilizirajućim tumorima kore nadbubrežne žlijezde. Iako su rjeđi od prethodne skupine adrenokortikalnih tumora, prognoza im je lošija. [2]

## 5.2. *TUMORI SRŽI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE*

### 5.2.1. *NEUROBLASTOM*

Najčešći solidni tumori dječje dobi, uz Wilmsov tumor bubrega, je neuroblastom koji čini gotovo 30% od ukupnog broja neoplazmi u djece. Nastaje diferencijacijom primitivnih stanica simpatičkog živčanog sustava stoga ga možemo naći u srži nadbubrežne žlijezde ili u retroperitonealnom lancu simpatičkih ganglija. [2] Iako rijetko, moguća je nasljedna pojava (1-2%) ove vrste tumora gdje su u većine slučajeva pronađene mutacije ALK i PHOX2B gena, dok su i u sporadičnim slučajevima pronađene određene genetske mutacije. Kao što je već spomenuto, neuroblastom je među najčešćim solidnim tumorima u djece te je prosječna dob bolesnika 20 mjeseci, dakle oko 2 godine života. [6] Posljednjih dvadeset godina zabilježen je godišnji porast incidencije od 0,4%. Zemlje poput Japana i Kanade su u

nacionalne programe fetalnog i neonatalnog probira („screeninga“) uvele i onaj za neuroblastom, koristeći kateholaminske tumorske markere. Nažalost, nije se pokazao uspješnim jer se takvim probirom otkrivaju i oblici neuroblastoma koji ne moraju i neće razviti simptomatsku bolest već mogu regredirati ili maturirati u benigni oblik. [11]

Neuroblastome čini skupina tumora koji obzirom na stupanj zrelosti (diferencijaciju) stanica mogu biti neuroblastomi, ganglioneuroblastomi ili ganglioneuromi. [11] Tumorska masa je mekana s dosta krvarenja, nekroze i ovapnjenja, a tumorske stanice čine nezrele živčane stanice koje sadrže neurosekrecijske granule te izlučuju kateholaminske neurotransmitore i hormone. Brza progresija i rast tumora omogućuje lokalno širenje i infiltraciju regionalnih limfnih čvorova. [2] Metastaziraju u različite organe uključujući jetru, koštanu srž, kosti, primjerice, periorbitalne ehkimoze ukazuju na infiltraciju orbitalne kosti. Prognoze bolesti mogu varirati od spontane regresije do brze progresije, metastaziranja i smrti. [6] Spontana regresija tumora, što se češće javlja u mlađe dojenčadi, pripisuje se mogućem naknadnom sazrijevanju živčanih stanica tumora.

Klinička slika ovisi o lokalizacija lezije, njenoj veličini, ali i lokalnoj ili udaljenoj invaziji. Najčešće se radi o tumorima u trbušnoj šupljini (45% ih je lokalizirano u srži nadbubrežne žlijezde [6]) koji isprva rastu retroperitonealno te tako ne rade veće smetnje, pa se asimptomatska lezija slučajno palpira pri rutinskom pregledu djeteta. No, ako se tumor javi u vertebralnom kanalu može uzrokovati spinalne smetnje, dok oni u prsnoj šupljini izazivaju pleuralne izljeve i često ih se slučajno otkrije pri RTG snimanju srca i pluća. [2] Kod asimptomatskih pacijenata najčešće se radi o lokaliziranoj bolesti, dok je već kod pojave općih simptoma poput vrućice, gubitka na težini, boli, anemije, potrebno posumnjati na metastaze. Usto, tumor, ovisno o lokalizaciji, može uzrokovati ascites, potkožne čvoriće, protruziju oka i dr. Kod nekih pacijenta izražen je paraneoplastički sindrom [6] koji se prvenstveno odnosi na proljeve povezane sa pojačanom sekrecijom vazoaktivnog

intestinalnog peptida (VIP), no obzirom da je neuroblastom često hormonski aktivan, kateholamini i hormoni također uzrokuju određene simptome. Najčešće je izražena pojačana adrenergička aktivnost - znojenje i crvenjenje kože. [2] Akutni abdomen izazvan spontanim krvarenjem u tumor jedna je od mogućih komplikacija. Kompresija tumora na okolne strukture može izazvati probavne i urogenitalne simptome poput opstrukcije crijeva ili uretera, mokraćnog mjehura, zatim kompresiju venske cirkulacije, sindrom donje šuplje vene te smetnje venske ili limfne drenaže donjih ekstremiteta. [11]

Pri postavljanju dijagnoze koriste se različite dijagnostičke metode, od osnovnih laboratorijskih pretraga do suvremenih slikovnih metoda. U krvnim pretragama možemo uočiti anemiju, a pretragom urina tipičan je nalaz povišene vrijednosti kateholamina (80-90% bolesnika). Ukoliko postoji infiltracija koštane srži, u punktatu nalazimo tumorske stanice oko kojih se nalaze limfociti - *rozete*. [2] Slikovnim metodama poput UZV, CT, MR ili metil-iod-benzil-guanidin (MIBG) scintigrafije skeleta, mogu se uočiti eventualne kalcifikacije. Spomenutim tehnikama se utvrđuje lokalizacija lezije i mogućih metastaza. [6] Konačna dijagnoza se postavlja na temelju biopsije tumora. Bolest se klasificira u 4 stupnja (tablica 2).

*Tablica 2 Klasifikacija proširenosti bolesti [2]*

<b>I</b>	Tm ograničen na ishodište, moguća kirurška intervencija
<b>II</b>	Lokalizirana bolest, zahvaćeni regionalni limfni čvorovi, tm ne prelazi središnju liniju
<b>III</b>	Tm prelazi središnju liniju, zahvaćeni limfni čvorovi s obje strane
<b>IV</b>	Udaljenje metastaze (IV-S*)

\*Tm I ili II stadija sa pojedinačnim udaljenim metastazama (u jetri, koži ili koštanoj srži)

Liječenje neuroblastoma ovisi o klasifikaciji progresije bolesti, a primjenjuju se kirurško odstranjenje tumora, kemoterapija te zračenje. Kod lokalizirane bolesti prva linija terapije je potpuno odstranjenje tumora koje se može nadopuniti kemoterapijom te tako postići izlječenje. Terapija uznapredovanih stadija najčešće uključuje kombiniranu kemoterapiju (ciklofosfamid i doksorubicin, cisplatin i epipododij i sl.). Izvodi se i transplantacija autologne koštane srži nakon antineoplastične kemoterapije. Dvogodišnje preživljenje bolesnika u III. stadiju bolesti iznosi oko 75%, dok za IV. stadij samo otprilike 25%. Kod IV-S stadija, kombinacijom kirurškog zahvata i kemoterapije, dvogodišnje preživljenje bolesnika iznosi oko 90%. [2]

### 5.2.2. FEOKROMOCITOM

Tumor najčešće potječe iz kromatofilnih stanica srži nadbubrežne žlijezde koje proizvode i luče kateholamine tako da kliničkom slikom dominiraju simptomi uzrokovani prekomjernim lučenjem tih hormona. [12] Iznimno su rijetki u dječjoj dobi, a gotovo sve slučajeve feokromocitoma u djece veže se sa genetskom predispozicijom. Moguće su multiple lokalizacije i bilateralan smještaj, a nešto je češće pojavnosti u dječaka nego djevojčica. [5] U većini slučajeva radi se o benignom tumoru, no nije isključena maligna alternacija sa udaljenim metastazama, iako veoma rijetko u dječjoj dobi. Ponekad se feokromocitom nalazi udružen s drugim tumorima i sindromima poput neurofibromatoze, Hippel – Lindauove angiomatoze, tuberozne skleroze te Sturge – Webberovog sindroma ili u sklopu multiple endokrine neoplazije (tip 2) o čemu će biti govora u 8. poglavlju. [2] Feokromocitom se tradicionalno opisuje kao tumor 90: 90% tumora se nalazi u nadbubrežnoj žlijezdi (70% u

djece), 90% je benignih tumora, 90% su sporadičnog javljanja i 90% (70% u djece) unilateralnog smještaja. [13]

Klinička slika ovisi o količini lučenih kateholamina, ali i samoj osjetljivosti organizma na djelovanje hormona srži nadbubrežne žlijezde. Adrenalin (epinefrin) i noradrenalin (norepinefrin) su glavni kateholamini koje feokromocitom luči, a razlikuju se prema djelovanju. Noradrenalin ima glavni učinak na  $\alpha$  adrenergičke receptore simpatičkog sustava, dok epinefrin djeluje i na  $\alpha$  i  $\beta$  receptore. [12] Simptomi su paroksizmalnog tijeka, odnosno često se javljaju u napadima dok u asimptomatskim periodima bolesnici mogu biti bez tegoba. Najčešći simptom je hipertenzija koja može se može javljati u spomenutim napadima ili može biti trajna. Praćena je tahikardijom, palpitacijama, glavoboljom, mučninom, smetnjama vida te profuznim znojenjem. Bolesnici su blijedi, uplašeni i slabi te razvijaju polidipsiju i poliuriju. [2] Norepinefrin prolazi krvno – moždanu barijeru, inhibira sekreciju antidiuretskog hormona te tako dovodi do polidipsije i poliurije, no i sama hipertenzija pojačanom stimulacijom simpatičkog sustava inhibira lučenje ADH. [12] Ukoliko simptomi perzistiraju duži vremenski period mogu se razviti komplikacije poput hipertenzivne retinopatije ili proširenog srca. [2]

Prilikom dijagnostičke obrade pacijenta kod kojeg sumnjamo na feokromocitom potrebno je napraviti odgovarajuće laboratorijske pretrage kojima možemo potvrditi sumnju. U serumu bolesnika se nađu povišene vrijednosti kateholamina, te pojačana sekrecija kateholamina i njihovih metabolita u urinu, što je često puno više nego kod neuroblastoma. Potrebno je isključiti bolesti koje bi mogle dovesti do slične kliničke slike poput bubrežnih bolesti, koarktacije aorte, hipertireoze, Cushingove bolesti, esencijalne hipertenzije, bolesti mozga i slično. [2] Za lokalizaciju lezije koriste se slikovne metode kao što su abdominalni UZV, CT i MR ili  $I^{123}$  MIBG scintigrafija koja je veoma specifična u slučaju feokromocitoma gdje je nakupljanje radiaktivnog joda izrazito povećano u području tumora.



Obzirom na radiološke pretrage nemoguće je predvidjeti radi li se o malignom tumoru, a ne preporuča se biopsija bilo kojeg oblika prije operativnog zahvata. [11, 13]

Liječenje feokromocitoma podrazumijeva kirurški operativni zahvat, no potrebna je preoperativna priprema bolesnika u smislu regulacije vrijednosti krvnog tlaka, najčešće farmakološki  $\alpha$  i  $\beta$  blokerima. [5] Operativni zahvat je prilično rizičan jer postoji mogućnost naglog porasta krvnog tlaka tijekom same operacije ili pak naglog pada nakon odstranjenja neoplazme, osim toga, disfunkcija miokarda i aritmije su također moguće komplikacije. Ako se radi o multiplom sijelu tumora, potrebna je pažljiva eksploracija kako bi se uklonilo svo tumorsko tkivo što smanjuje rizik od ponovnog javljanja bolesti. [2, 13] Prema Britanskim smjernicama o liječenju endokrinih tumora u dječjoj dobi, preporuča se genetičko testiranje srodnika obzirom na nasljednu komponentu ovog tumora, ali i doživotno praćenje (svakih pola do 1 godine) zbog mogućeg ponovnog javljanja. Kod malignih varijanti feokromocitoma, očekivani životni vijek se procjenjuje na manje od 5 godina. Benigni feokromocitom ima dobru prognozu, nakon odstranjenja tumora. [5]

## 6. TUMORI PANKREASA

Neoplazme gušterače su rijetka pojava u dječjoj dobi, pogotovo kad se radi o endokrinom dijelu gušterače (<0,2% svih pedijatrijskih tumora [14]). Takvi tumori porijekla su stanica neuralnog grebena te čine podskupinu neuroendokrinih tumora koja se naziva gastroenteropankreatični neuroendokrini tumori (GEP-NET) gdje ubrajamo tumore stanica Langerhansovih otočića te karcionoide. Često se tumori pankreasa, zbog nespecifičnih simptoma, zanemare ili pogrešno dijagnosticiraju te tako u početnim dijagnozama pacijenata sa neoplazmama gušterače nerijetko nailazimo na epilepsiju, psihoze, moždani udar, histeriju i dr. Endokrini tumori gušterače mogu, osim inzulina, proizvoditi i lučiti i ostale hormone gušterače kao što su glukagon, somatostatin te pankreasni polipeptid, no isto tako moguća je proizvodnja i drugih hormona koje inače ne nalazimo u tkivu gušterače, npr. VIP, gastrin, kalcitonin i dr. Najčešće se radi o solidnim tumorima čiji naziv dolazi od hormona kojeg pretjerano proizvode i luče, a mogu biti benigni i maligni. Prognoza ovisi o lokalizaciji, veličini i malignom potencijalu tumora. [1]

### 6.1. INZULINOM

Funkcionalni tumori  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića mogu se javiti u bilo kojoj dobnoj skupini, dok otprilike 10% ukupnih slučajeva čine pacijenti ispod 20 godina života. Većinom se radi o benignoj formi tumora iako postoji mogućnost transformacije u maligni oblik te metastaziranja. Nešto češće se javljaju u ženskog spola. Inzulinom se može javiti u sklopu multiple neuroendokrine neoplazije (tip 1) ili nesidioblastoze, o čemu će biti riječi u odgovarajućim poglavljima, te zasebno kao tumor stanica otočića. Bitno je razlikovati o kojem obliku inzulinoma je riječ jer se prema tome različito pristupa terapijskim postupcima. [1]

Općenito kod ovih tumora, kliničkom slikom dominira hipoglikemija uzrokovana pretjeranom proizvodnjom i lučenjem inzulina od strane tumora. Simptomi hipoglikemije su kombinacija adrenergičkih i neuroglukopeničkih simptoma, prikazanih dalje u tekstu u tablici 3. Veoma je bitno doba dana u kojemu se javljaju simptomi te njihova povezanost sa obrocima što nam može više reći o vrsti hiperinzulinemije. Uzrok jutarnjih simptoma, u doba gladovanja, najčešće će biti hiperinzulinemijska hipoglikemija, dok kod simptoma koji se prezentiraju nakon uzimanja obroka mogući uzrok je leucinska osjetljivost koji dovodi do pretjeranog lučenja inzulina. Fizikalni nalaz je, kao i simptomatologija, nespecifičan. Kod pacijenata sa dugogodišnjom prezentacijom bolesti moguća je pojava pretilosti i visokog rasta, kao posljedice hiperinzulinizma. [1]

*Tablica 3 Simptomi hipoglikemije [1]*

Adrenergički simptomi	Neuroglukopenički simptomi
Anksioznost	Glavobolja
Nervoza	Zamagljeni vid
Tremor	Parestezije
Znojenje	Slabost
Glad	Umor
Palpitacije	Zbunjenost
Iritabilnost	Vrtoglavice
Blijedoća	Amnezija
Mučnina	Gubitak koordinacije
Crvenilo lica	Promjene ponašanja
Angina	Konvulzije, koma

Laboratorijski nalazi, između ostalog, uključuju mjerenje serumske koncentracije glukoze i inzulina koji, u određenih pacijenata, mogu biti i unutar referentnih vrijednosti, stoga je omjer inzulina – glukoza korisniji pokazatelj stupnja supresije pankreasnog lučenja inzulina. On može pomoći u razlikovanju normalnog od patološkog lučenja inzulina. Vrijednosti serumskog C – peptida i koncentracije proinzulina pomažu razlikovanju hipoglikemije uzrokovane gladovanjem od patološke. Moguće je i provokativnim testovima uzrokovati lučenje inzulina pomoću glukagona ili infuzijom kalcija te pratiti njegov porast. Hipoglikemija može biti uzrokovana mnogim bolestima te je čest nalaz u kliničkoj praksi. Upravo zbog toga potrebno je isključiti druga stanja koja bi mogla dovesti do iste simptomatologije. Radi se najčešće o bolestima i poremećajima rada hipofize, nadbubrežne žlijezde, jetre, bubrega ili je u podlozi autoimuna bolest. Najteža diferencijalna dijagnoza je nesidioblastoza. Nakon što je utvrđena hiperinzulinemija i postoji sumnja na leziju koja je tome uzrok, koriste se slikovne metode za pronalazak tumora. Najjeftinija i najmanje invazivna metoda je UZV, no samo u otprilike 25% slučajeva otkrije leziju, dok pozitron emisijska tomografija (PET) – CT povećava mogućnost detekcije na 40%. Za točniju lokalizaciju i procjenu veličine tumora moguće je koristiti selektivnu arteriografiju. Kad je koncentracija inzulina venske krvi veća za 50% od arterijskih vrijednosti definitivno se radi o inzulinomu, u te svrhe koristi se perkutano transhepatično sakupljanje venozne krvi (iz portalnog, spleničnog i mezenteričnog venskog spleta). Razlikovanje benignih od malignih lezija je nepouzđano jer morfološke karakteristike tumora ne koreliraju sa metastatskim potencijalom. [1]

Najvažniji terapijski cilj je izbjeći ireverzibilna oštećenja moždanog tkiva uslijed dugotrajne hipoglikemije te upravo zbog toga potrebno što ranije postaviti dijagnozu, lokalizirati i odstraniti tumor što je često nemoguće napraviti u potpunosti. Liječenje se, osim kirurške intervencije, sastoji i od dijetskih mjera, koje uključuju više manjih obroka dnevno te

obaveznog obroka prije spavanja, te farmakološkog liječenja inhibitorima inzulinske sekrecije (diazoksid, somatostatin) i/ili kortikostereoidima što donekle održava normoglikemiju. 90% inzulinoma je benigne naravi i imaju povoljnu prognozu. [1]

## 6.2. *GLUKAGONOM*

Kao i većina endokrinih tumora u dječjoj dobi, i glukagonom je veoma rijetka pojava u inih. Usto, zbog preklapanja neodređenih i nespecifičnih kliničkih značajki često ga je teško razlikovati od ostalih hormonski aktivnih tumora gušterače. U nedostatku kliničkih studija incidencija ove vrste tumora u dječjoj dobi još uvijek je nepoznata. Glukagon je u normalnim uvjetima proizvod  $\alpha$  – stanica Langerhansovih otočića pankreasa.

Tipična klinička manifestacija je karakteristični osip koji je najprije javlja u predjelu prepona kao eritematozne mrlje, a zatim isti migrira u glutelanu regiju, perineum, na bedra i distalno duž ekstremiteta. U akutnoj fazi dermalne lezije su bolne i javlja se intenzivan svrbež, dok u kasnijim fazama dolazi do njihove hiperpigmentacije. S obzirom da je osip posljedica glikogenolize uslijed povišenih koncentracija glukagona, tipične su faze remisije i egzacerbacije. Osim osipa, važni su i gastrointestinalni simptomi poput konstipacije i proljeva zbog poremećenog motiliteta crijeva. Klinički nalaz može ukazivati i na glositis, angularni stomatitis i vensku trombozu. Zbog kataboličkog učinka glukagona, pacijenti često gube na težini te se javlja anemija kronične (maligne) bolesti. Biokemijski nalaz pokazuje hipoproteinemiju, hipokolesterolemiju te se uslijed glikogenolize javlja hiperglikemija. U serumu uz povišene vrijednosti glukagona nalazimo i visoke koncentracije inzulina. Za potvrdu dijagnoze moguće je koristiti oralni glukoza tolerans test (oGTT) ili iv. tolbutamid test gdje se javlja paradoksalni porast vrijednosti glukagona u serumu. Za lokalizaciju tumora i eventualnih metastaza koriste se slikovne metode, u prvom redu CT ili selektivna arteriografija jer je tumorsko tkivo obično veoma vaskularizirano. [1]

Liječenje uključuje kiruršku resekciju tumora, što pokazuje dramatično poboljšanje u kliničkoj slici, posebice kod osipa za što se može primjenjivati i cink per os. Kemoterapija dakarbazinom i streptozocinom se pokazala korisnom kod tumora koje je nemoguće kirurški otkloniti. Adekvatna prehrana je nužna kako bi se bolesnikov organizam vratio u homeostazu nakon izrazite kataboličke faze, u prvom redu potrebno je nadomjestiti manjkave aminokiseline. U otprilike 75% slučajeva radi se o malignoj formi tumora gdje je prognoza znatno lošija u odnosu na tumore kod kojih nemamo metastaza. [1]

### 6.3. *OSTALI TUMORI ENDOKRINE GUŠTERAČE*

Tkivo gušterače je fiziološki hormonski aktivno i predstavlja dobru podlogu za neoplastične promjene što je, na sreću, u dječjoj dobi još uvijek veoma rijetko. Od ostalih tumora endokrine gušterače najznačajniji su somatostatinom, vipom te nesidioblastoza.

Povišene vrijednosti somatostatina djeluju inhibitorno na hipofizarnu, pankreatičnu, gastričnu i bilijarnu sekreciju te se kod tumora koji prekomjerno luče taj hormon javlja karakterična trijada simptoma: dijabetes, kolelitijaza i steatoreja. I kod somatostatina uslijed kosekrecije drugih aktivnih tvari može doći do razvoja nespecifične kliničke slike, pa je tako moguća i hipoglikemija, proljevi i sl. U kroničnom tijeku bolesti pacijenti su anemični i gube na težini. Dijagnoza se postavlja na temelju biokemijske analize seruma gdje se nalaze povišene vrijednosti somatostatina, a za lokalizaciju tumora i mogućih metastaza najčešće se koristi CT. Liječenje se sastoji od kirurške resekcije i/ili kemoterapije streptozocinom i 5-floruracilom. Prognoza i ishod liječenja ovisi o proširenosti bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze. [1]

Vazoaktivni intestinalni polipeptid uzrokuje relaksaciju glatkih mišića gastrointestinalnog i vaskularnog sustava, smanjuje sekreciju želučane kiseline i motilitet žučnog mjehura. Uslijed navedenih promjena javljaju se tipični simptomi: perzistentni i

profuzni proljev sa gubitcima većim od 700 ml po danu što se uspoređuje sa kolerom, a prate ga dehidracija, hipokalijemija, hiperkalcemija i acidoza. Liječi se slično kao i ostale forme tumora gušterače, kirurškom resekcijom ili kemoterapijom, a dokazan je i povoljan učinak primjene kortikostereoida te litijskih karbonata na gastrointestinalne simptome. [14]

Nesidioblastoza predstavlja difuznu proliferaciju stanica Langerhansovih otočića koje pupaju prema ductusu pancreaticusu te se formiraju mnogobrojne nakupine  $\beta$  – stanica otočića. Kod novorođenčadi i dojenčadi nailazimo na takvo stanje gdje imamo prisutnu perzistentnu simptomatsku hipoglikemiju uslijed hiperinzulinemije. Tipične manifestacije u kliničkoj slici su konvulzije, apneja, respiratorni distres i cijanoza. Novorođenčad je makrosomična, a tjelesna masa dojenčadi često nadilazi 97.-u percentilu za svoju dob. Parcijalna pankreatomija je preporučena u terapiji, usto i primjena diazoksida, kortikostereoida i adrenalina ublažava simptome hipoglikemije. [1]

## 7. TUMORI SPOLNIH ŽLIJEZDA

### 7.1. TUMORI JAJNIKA I MATERNICE

Tek 1% ili čak i manje, od ukupnih tumora pedijatrijske dobi, predstavljaju tumori spolnih stanica. Možemo ih ugrubo podijeliti na tumore zametnih stanica (90% ovarijskih tumora predmenstrualnog doba) i tumore koji nisu porijekla zametnih stanica. (tablica 4) Klinička slika prije svega ovisi o vrsti i karakteristikama neoplazme, ali i o vremenu javljanja (predmenstrualno i postmenstrualno doba). U većini slučajeva se radi o palpabilnoj masi u abdomenu, boli, poremećaju menstrualnog ciklusa ili se javljaju znakovi preuranjenog puberteta (aksilarna i pubična dlakavost, rast dojki, pojačan vaginalni sekret ili iregularna krvarenja). Sekrecija različitih hormona može dovesti do pojave virilizacije u djevojaka ili pretjeranog debljanja. [1]

Diferencijalno dijagnostički je bitno isključiti preuranjeni pubertet centralnog tipa, ukoliko se radi o takvim simptomima, pomoću niskih vrijednosti LH i FSH. UZV se koristi pri lokalizaciji tumorske mase, no potrebne su i naprednije slikovne metode (CT) za točnu procjenu veličine i lokalizacije. Ukoliko se radi o velikom tumoru postoji opasnost od komplikacija poput torzije ili rupture same neoplazme što se liječi hitnim kirurškim zahvatom. Terapija uključuje kiruršku resekciju tumora najčešće laparoskopskim zahvatom te biopsiju tumorskog tkiva. Histološki nalaz najčešće pokazuje slabu ili diferencijaciju srednjeg stupnja što uz ranu dob javljanja daje veoma dobru prognozu, te je ponovno javljanje tumora izuzetno rijetko. [1]



*Tablica 4 Klasifikacija, prosječna dob, učestalost, sekretorna aktivnost i histološke karakteristike te prezentacija simptoma ovarijskih tumora dječje dobi [1]*

<i>Klasifikacija</i>	<i>Medijan dobi (godine)</i>	<i>Učestalost (%)</i>	<i>Hormonska aktivnost</i>	<i>Karakteristike tumora i prezentacija simptoma</i>
<b>Tumori zametnog epitela</b>				
Disgerminom	16	17	hCG	M, masa
EST	18	11	AFP	H, masa, bol
Embriionalni karcinom	14	4	AFP, hCG	M, preuranjeni pubertet
Koriokarcinom	-	Rijetko	hCG	M, preuranjeni pubertet
Teratom	10-15	29	-	B, masa
Gonadoblastom	8-10	Rijetko	A, hCG	M, virilizacija
Karcionid	-	Rijetko	Serotonin	Nespecifični
Ovarijska struma	-	Rijetko	Tiroksin	Hipertireoza
<b>Tumori ne-zametnog epitela</b>				
Tm Leydigovih stanica	8	13	E, P	L, preuranjeni pubertet
Tm Sertolijevih stanica	8	17	A, P	L, virilizacija

EST – endodermalni sinus tumor, A – androgeni, E – estrogen, P – progesteron, AFP –  $\alpha$ -fetoprotein, hCG – humani korionski gonadotropin

Stupanj malignog ponašanja: L (low) – niski stupanj, M (moderately) – srednji stupanj, H (highly) – visoki stupanj

## 7.2. TUMORI TESTISA

Prepubertalni testikularni tumori su znatno rjeđi od postpubertalnih, ali se osim toga razlikuju i prema histološkim, molekularno-biokemijskim i drugim karakteristikama, te prema malignom potencijalu. U otprilike 75% slučajeva prepubertalnih tumora testisa radi se o benignom tumoru. Vrh incidencije se zapaža oko 2 godine života, kada se govori o

predpubertalnom razdoblju. Kao i kod gonadalnih tumora u djevojčica, mogu se podijeliti na tumore zametnog epitela koji čine 90% ukupnih u dječjoj dobi, te na stromalne tumore (tumori ne-zametnog epitela). (Tablica 5) [15] Najvažniji i najdokumentiraniji rizični faktor povezan sa razvojem ovih tumora je kriptorhidizam. 10% tumora zametnog epitela u dječaka je povezano s nespuštenim testisima, te upravo stupanj maldescencije korelira sa vjerojatnošću nastanka lezije. Veći rizik imaju bolesnici sa abdominalno smještenim testisima, od onih gdje su testisi u ingvinalnom kanalu. Isto tako, operativna korekcija znatno smanjuje navedeni rizik u usporedbi sa neliječenim bolesnicima. Osim kriptorhidizma, određena stanja i sindromi se također povezuju sa povećanim rizikom od razvoja testikularnih tumora: disgenetične gonade, pravi hermafroditizam, Klinefelter sindrom i Down sindrom i dr. [1]

Bezbolna masa u abdomenu je česta prezentacija tumora iako se u određenih slučajeva javlja bol, napetost i osjetljivost abdomena. Ukoliko se radi o hormonski aktivnim tumorima, klinička slika može uključivati i znakove preuranjenog seksualnog razvoja (tumori Leydigovih stanica) ili ginekomastiju (stromaln ili tumori zametnog epitela).

Dijagnostički postupak započinje fizikalnim pregledom. Obzirom na vrstu i karakteristike tumora, tumori mogu proizvoditi određene biokemijske markere (AFP, HCG) koji su korisni pokazatelji egzacerbacije bolesti prilikom praćenja bolesnika. Lokalizacija i eventualna diferencijacija tumora od jednostavne hidrocele može se utvrditi UZV-om. Potrebno je isključiti metastaziranje, pa se u te svrhe koristi CT. [1]

Kirurško uklanjanje tumora je osnova liječenja. Za određene tumore, poput teratoma, takva vrsta terapije je obično dovoljna dok se kod lokaliziranih tumora zametnog epitela često ide na nešto radikalniji zahvat (orhidektomija). Resekcija retroperitonealnih limfnih čvorova još uvijek nije unutar smjernica za liječenje ovih vrsta tumora, no njeni zagovornici smatraju da bi pridonijela smanjivanju rizika od ponovnog javljanja tumora. [1, 5] Maligni tumori testisa, uz radikalni operativni zahvat, zahtijevaju i kemoterapiju ili radioterapiju, te periodično

praćenje biomarkera radi moguće rekurencije bolesti. Obzirom na stupanje i diferencijaciju tumora (staging 1-4, TNM klasifikacija), tumori 2. stupnja već imaju visoki rizik od ponovnog javljanja bolesti. (75%). Prognoza bolesti je, zbog brze dijagnostike i suvremenog, kombiniranog načina liječenja, još uvijek dosta povoljna, čak i kod uznapredovalih tumora. [15]

*Tablica 5 Klasifikacija, prosječna dob, učestalost, sekretorna aktivnost te histološke karakteristike testikularnih tumora dječje dobi [1]*

<i>Klasifikacija</i>	<i>Medijan dobi (godine)</i>	<i>Učestalost (%)</i>	<i>Hormonska aktivnost</i>	<i>Karakteristike tumora</i>
<b>Tumori zametnog epitela</b>				
Endodermalni sinus	2	26	AFP	Maligni
Teratom	3	24	-	Većinom benigni
Embrionalni karcinom	Kasni pubertet	20	AFP, hCG	Oboje
Teratokarcinom	Kasni pubertet	23	-	Oboje
Gonadoblastom	5-10	>1	-	Oboje
<b>Tumori ne-zametnog epitela</b>				
Tm Leydigovih stanica	5	6	Androgeni	Benigni
Tm Sertolijevih stanica	1	4	Androgeni	Benigni

## 8. MULTIPLA ENDOKRINA NEOPLAZIJA (MEN)

Tablica 6 Klasifikacija MEN sindroma [13]

Sindrom	Primarni endokrini poremećaj	Dodatne karakteristike	Etiologija
MEN1	Paratireoidna hiperplazija, hipofizarni adenomi, tumori pankreasa	Karcinoidi, adrenokortikalna hiperplazija, lipomi, kolagenomi	<i>MEN1 mutacija</i>
MEN2A	Medularni tireoidni karcinom, paratireoidna hiperplazija, feokromocitom		<i>RET mutacija</i>
MEN2B	Medularni tireoidni karcinom, feokromocitom	Marfanoidni habitus, mukozni neuromi	<i>RET mutacija</i>
FMTC	Medularni tireoidni karcinom		<i>RET mutacija</i>

FMTC – familijarni medularni tireoidni karcinom

### 8.1. MEN 1

Tip 1 multiple endokrine neoplazije, skraćeno MEN 1, čini familijarni sindrom karakteriziran javljanjem multiplih neoplastičnih endokrinih lezija uključujući primarni hiperparatireoidizam, pituitarne neoplazije (većinom prolaktinomi) te pankreatikoduodenalne neuroendokrine neoplazije (pNEN). U podlozi nastanka je mutacija tumor supresorskog gena *MEN1* na kromosomu 11q13. Nasljeđuje se autosomno dominantno, a penetrabilnost je oko 100% do 50.-te godine života. Prevalencija se kreće od 1:10000 do 1:100000. [16] Osim navedenih neoplazmi mogu se javiti i druge lezije podijeljene obzirom na učestalost javljanja na major i minor karakteristike sindroma multiple endokrine neoplazije (tablica 7).

Tablica 7 Major i minor karakteristike sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 1

[5]

Major karakteristike	Minor karakteristike
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperparatireoidizam</li> <li>2. Pankreatični neuroendokrinni tm. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrinom</li> <li>• Inzulinom</li> <li>• Inaktivni tm.</li> </ul> </li> <li>3. Adenohipofizarni tm. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolaktinom</li> <li>• GF sekretorni tm.</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adrenokortikalni tumor</li> <li>2. Karcionoidni tumori <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tm. timusa</li> <li>• Tm. pluća</li> <li>• Tm. želuca</li> </ul> </li> <li>3. Lipom, angiofibrom, kolagenom</li> <li>4. Feokromocitom</li> <li>5. Ependimom</li> </ol>

Pacijenti u dječjoj dobi su dugo asimptomatski jer su u tom razdoblju eventualne lezije još uvijek relativno male da bi izazvale simptome ili su još uvijek hormonski inaktivne, no postoje opisani slučajevi javljanja hormonski aktivnih tumora već u dobi od 5 i 8 godina života. [17] Određene studije su istraživale fenotipske promjene kod pacijenata sa dokazanim mutacijama *MEN1* te su došli do zaključka da su osobe sa spomenutom mutacijom nešto niže visine u usporedbi sa nezahvaćenim srodnicima. [16] Simptomatologija ovisi o vrsti lezije i vezana je uz njenu lokalizaciju te funkciju hormona, ukoliko je neoplazma sekretorno aktivna. Najčešća prezentacija uključuje paratireoidnu hiperplaziju koja se nalazi u gotovo svih pacijenata *MEN1* sindroma. Poremećaj progredira do adenoma paratireoidne žlijezde ili vodi do hiperplazije multiplih žlijezdi. [13]

Obzirom na nasljednu komponentu većina smjernica preporučuje genetička testiranja srodnika pri čemu pronalazak spomenutih mutacija indicira daljnje pretrage, najčešće radiološke slikovne metode. Potreban je multidisciplinarni pristup prilikom postavljanja dijagnoze. Od pretraga u obzir dolaze gotovo sve dostupne, od serumskih testova (KKS,

biokemijska analiza), analize vrijednosti različitih hormona (PTH, VIP, somatostatin) do slikovnih metoda (UZV, CT, MR). [17]

Liječenje najčešće uključuje kiruršku intervenciju za uklanjanje lezije, ukoliko je operativna, te ovisno o vrsti i proširenosti bolesti i onkološku terapiju. Ukoliko se radi o hiperparatireoidizmu, potrebna je preoperativna priprema u vidu regulacije vrijednosti PTH, najčešće primjenom bifosfonata iv. Dugoročno praćenje bolesnika je preporučeno zbog mogućeg javljanja novih lezija. [5]

## 8.2. *MEN 2*

Nasljedni sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2 ujedinjuje 3 različite bolesti u jedan klinički entitet: medularni tireoidni karcinom, feokromocitom i primarni hiperparatireoidizam. [18] Nasljeđuje se autosomno dominantno sa prevalencijom 1:30000, a radi se o mutaciji RET protoonkogen na kromosomu 10. Razlikuju se 3 fenotipa ovisno o vrsti i mjestu mutacije, a podijeljeni su na MEN2A, MEN2B i familijarni medularni tireoidni karcinom (FMTC). Podtip MEN2B je najrjeđi, ali ujedno i najagresivniji oblik ove vrste multiple endokrine neoplazije. Opisani su slučajevi izrazito ranog javljanja tireoidnog karcinoma, u prvim mjesecima života djeteta sa simptomima hiperkalcemije, renalne kalkuloze te fibroznog cističnog osteitisa. [1, 19] Pacijenti ne boluju od primarnog hiperparatireoidizma u 2B podtipu, ali razvijaju konjuktivalne, kornealne, bukalne, te neurome na usnama i jeziku, intestinalne ganglioneurome (pseudo-Hirschprungova bolest) i skeletalne anomalije u vidu marfanoidnog habitusa. [18]

Genetička testiranja su ključna u postavljanju dijagnoze, te se preporuča testiranje svih srodnika ukoliko je nalaz mutacije pozitivan, ali isto tako i prenatalna dijagnostika potomaka zbog brže i bolje profilaktičke intervencije. Laboratorijski nalazi (KKS, biokemijski nalazi,  $T_3$ ,  $T_4$ , PTH) su korisni pokazatelji funkcije štitne žlijezde, te se kod ovih bolesnika često nađu

izrazito povišene vrijednosti kalcija u serumu, zatim hipofosfatemija te povišena ALP, a u urinu fosfaturija te povećana koncentracija cAMP-a. [2]

Prema smjericama Američkog tiroidnog udruženja, djeca s navedenim mutacijama protoonkogenima zbog izrazito visokog rizika za razvoj karcinoma imaju indikaciju za kirurško odstranjenje štitne žlijezde unutar prve godine života. Profilaktička totalna tireidoktomija nosi određene rizike, prvenstveno jer se radi o novorođenčadi i dojenčadi, ali pokazuje dobre rezultate. Nakon operativnog zahvata daje se nadomjesna terapija kako bi se izbjegao razvoj postoperativnog hipotireoidizma. Zbog agresivnosti tumora nastalih unutar MEN2 sindroma, moguće je brzo metastaziranje tumorskih stanica u lokalne limfne čvorove, ali i udaljenja tkiva i organe. Potrebno je dugoročno praćenje, i nakon operativnog zahvata, zbog mogućeg razvoja drugih lezija endokrinog tkiva. [19]

## 9. RASPRAVA

Pomoći djeci, ublažiti njihove patnje i osigurati im bolju kvalitetu života su ciljevi kojima svi liječnici trebaju težiti. Rjeđe bolesti daleko više iscrpljuju djecu zbog nespecifičnih simptoma i dugog dijagnostičkog perioda. Bitno je proširiti vidike te uvijek diferencijalno dijagnostički posumnjati i na rjeđe entitete. Dječja dob se odlikuje manjom incidencijom neoplazmi u usporedbi sa odraslom populacijom, uključujući i endokrine tumore. No, takvi tumori u djece često znaju biti agresivnijeg, malignog karaktera, a razlikuju se i prema odgovoru na terapiju.

Od tumora selarne regije u dječjoj dobi najčešći su prolaktinom i kraniofaringeom koji se razlikuju po sekretornoj aktivnosti, ali su slični obzirom na lokalizaciju i nespecifične simptome u vidu glavobolje, smetnji vida i sl. Kod tumora štitne žlijezde, od 4 histološki različitih oblika, najčešći je papilarni, koji ujedno ima i najbolju prognozu. Tumori nadbubrežne žlijezde se mogu razviti u kori same žlijezde te dovesti do virilizacije ili feminizacije, ovisno o vrsti produciranih hormona. Nešto češći su tumori srži nadbubrežne žlijezde: neuroblastom – jedan od najčešćih solidnih tumora dječje dobi, i feokromocitom – rijedak entitet, češće ga nalazimo u sklopu multiple endokrine neoplazije zajedno sa medularnim tireoidnim karcinomom, hiperparatireoidizmom i dr. stanjima i bolestima. Inzulinom je rijedak tumor gušterače, a hipoglikemija mu je najčešći simptom. Gonadalne tumore dijelimo na tumore zametnog epitela, te stromalne tumore. Obje skupine su izrazito rijetke u dječjoj dobi.

Kirurška terapija, u vidu odstranjivanja tumora, je zajednička gotovo svim navedenim tumorima. Određena stanja zahtijevaju i preoperativno zbrinjavanje i/ili postoperativno onkološko liječenje, te nadomjesnu terapiju.



## 10. ZAKLJUČAK

Od ukupnih tumora dječje dobi udio neoplazmi endokrinog tkiva je i dalje značajno mali u usporedbi s ostalim tumorima, te obzirom na iste u odrasloj populaciji. Od neoplastičnih bolesti odraslih razlikuju se po kliničkoj prezentaciji, lokalizaciji, patohistološkoj dijagnozi te prognozi. Incidencija se razlikuje prema dobi djeteta: u prvim godinama života češća je pojava embrionalnih tumora poput neuroblastoma zbog brzog rasta i razvoja, dok su u pubertetu češći gonadni zametni tumori uslijed hormonskih promjena. Endokrini tumori dječje dobi su većinom sporadičnog javljanja, no postoje i nasljedni oblici takvih lezija poput multiple endokrine neoplazije (MEN).

Klinička prezentacija endokrinih tumora dječje dobi često je nespecifična, a ovisi prvenstveno o lokalizaciji tumora, njegovom rastu, eventualnoj infiltraciji i kompresiji okolnih struktura, sekretornoj aktivnosti i dr. Među češćim prvim simptomima je bol te se u diferencijalnoj dijagnostici mora postaviti sumnja i na neoplastičnu bolest. Za postavljanje dijagnoze, liječenje i praćenje bolesnika potrebno je dugogodišnje iskustvo liječnika te multidisciplinarni pristup koji osim pedijatrijskog endokrinologa uključuje i angažman onkologa, radiologa, kirurga i dr. Zadnjih 50 godina metode liječenja neoplazmi dječje dobi znatno su napredovale što je dovelo do visokog postotka izlječenja (70-90%, ovisno o vrsti tumora).

## 11. SAŽETAK

### ENDOKRINI TUMORI DJEČJE DOBI

Neoplazme endokrinog tkiva u dječjoj dobi još uvijek su relativno rijetka pojava te upravo zbog toga manjkaju kvalitetne smjernice o dijagnostičkoj procjeni i liječenju istih. Kvaliteta života bolesnika često je narušena uslijed, tumorom izazvane, disfunkcije ili hiperfunkcije određenog dijela endokrinog sustava. Na ponašanje tumora utječu mnogi čimbenici poput histoloških, biokemijskih i/ili anatomskih karakteristika. Bitno je razlikovati benigne od malignih, te hormonski aktivne od inaktivnih tumora. Najčešće se klasificiraju obzirom na anatomsku distribuciju te su specifični simptomi vezani uz endokrino tkivo, koje je zahvaćeno lezijom, i njegovu funkciju. Jedni od najčešćih solidnih tumora dječje dobi čine neuroblastomi, endokrini tumori srži nadbubrežne žlijezde. Multipla endokrina neoplazija (MEN) objedinjuje nekoliko vrsta lezija endokrinog tkiva i češće je nalazimo u dječjoj dobi obzirom da se radi od nasljednoj bolesti pa dolazi do ranije prezentacije simptoma. Prilikom dijagnostičke obrade potreban je multidisciplinarni pristup, a jednako vrijedi i za liječenje endokrinih tumora. Kirurško uklanjanje neoplazmi endokrinog tkiva uglavnom daje dobre rezultate te je stopa preživljenja još uvijek relativno visoka.

Ključne riječi: endokrinologija, pedijatrija, tumor, neuroblastom, MEN

## **12. SUMMARY**

### **ENDOCRINE TUMORS IN CHILDREN**

Endocrine tissue neoplasms in children are still quite rare entity. There is a lack of quality guidelines on diagnostic management and therapy assessment of endocrine tumors. Dysfunction or hyperfunction of endocrine system caused by its lesions impair the patients' quality of life. Tumor behavior depends on different characteristics such as histological, biochemical and/or anatomical classification of tumor. It is important to distinguish benign from malignant and secretory from inactive tumors. Most common classification is based upon anatomical distribution of tumor and specific symptomatology depends on affected endocrine tissue and its function. One of most common solid tumors in children is neuroblastoma, a tumor of adrenal gland. Multiple endocrine neoplasia (MEN) combines several types of endocrine tumors and it is found in children more often. Because of its genetic predisposition symptoms present in early age. Multidisciplinary approach is needed in diagnostic management, same as in therapy of endocrine tumors. Mostly good results are seen after surgical removal of tumor and survival rate is still quite high.

Key words: endocrinology, pediatrics, tumor, neuroblastoma, MEN,

### 13. LITERATURA

1. Liftshitz F. – Pediatric Endocrinology; Marcel Dekker New York, Basel 2003
2. Mardešić D. i suradnici – Pedijatrija; ŠK Zagreb 2003
3. Webb C., Prayson R. A. – Pediatric Pituitary Adenomas; Arch Pathol Lab Med Jan Vol 132 2008  
  
Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
4. Singh S.K., Aggarwal R. – Pituitary Adenomas in Childhood; Indian J Pediatr 2005; 72 (7) : 583-591  
  
Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
5. Spoudeas H. A. – Paediatric Endocrine Tumours; A Multi-Disciplinary Consensus Statement of Best Practice (rare tumour working groups), UK Oct 2005  
  
Dostupno na: [www.bsped.org.uk/clinical/docs/RareEndocrineTumour\\_final.pdf](http://www.bsped.org.uk/clinical/docs/RareEndocrineTumour_final.pdf)
6. Marcdante K. J., Kliegman R. M. – Nelson Essentials of Pediatrics; 7th ed 2015
7. Fiedler AG1, Rossi C, Gingalewski CA. – Parathyroid carcinoma in a child: an unusual case of an ectopically located malignant parathyroid gland with tumor invading the thymus.; J Pediatr Surg. 2009 Aug;44(8):1649-52.  
  
Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
8. Menon PSN, Madhavi N, Mukhopadhyaya S, Padhy AK, Bal CS, Sharma LK. – Primary hyperparathyroidism in a 14 year old girl presenting with bone deformities.; J Paediatr Child Health. 1994;30:441-3.  
  
Dostupno na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
9. Ghazil A. A. M., Mofid D., Salehian M., Amirbaiglool A. – Functioning Adrenocortical Tumors in Children-Secretory Behavior; J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(1):27-32

Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

10. Angotti R., Molinaro F., Bulotta A. L., Di Maggio G. – Rare case of an adrenocortical neoplasm: A case report and review of literature; *oncology letters* 8, 2014: 2705-2708

Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

11. Butković D. – Učestalost i osobitosti boli djece sa solidnim malignim tumorima; disertacija, Zagreb 2011

12. Atapattu N. and others – Pheochromocytoma presenting with polyuria; *Endocrinology, Diabetes Er Metabolism case reports* Oct 2014 ID: 14-0060

Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

13. Sperling M. – *Pediatric endocrinology*; Elsevier 2008, 512-530

Dostupno na: [books.google.com](http://books.google.com)

14. Chung E. M., Travis M. D., Conran R. M. – Pancreatic Tumors in Children: Radiologic-Pathologic Correlation; *RadioGraphics* 2006; 26:1211-1238

Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

15. Chung J. M., Don Lee S. – Overview of Pediatric Testicular Tumors in Korea; *Korean J Urol* 2014; 55:789-796

16. Lopez C. L., Langer P., Waldmann J., Fendrich V. – Shortness: an unknown phenotype of multiple endocrine neoplasia type 1; *Euro J of Endocr* 169 (2013) 133-137

Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

17. Newey P. J., Jeyabalan J., Walls G. V., Christie P. T. – Asymptomatic Children with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Mutations May Harbor Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors; *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94: 3640-3646

Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

18. Machens A, Dralle H. – Multiple endocrine neoplasia type 2: achievements and current challenges; *Clinics* 2012;67(S1): 113-118

Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

19. Kanakatti Shankar R., Rutter M. J., Chernausek S. D., Samuels P. J. – Medullary thyroid cancer in a 9-week-old infant with familial MEN 2B: Implications for timing of prophylactic thyroidectomy; *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2012, 2012:25

Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

## 14. ŽIVOTOPIS

Marija Križanović je rođena 18. Lipnja 1990. godine u Slavonskom Brodu. Djetinjstvo je provela u malom slavonskom mjestu Velikoj Kopanici, gdje je pohađala i osnovnu školu „Ivan Filipović“ (1997-2005). Već u osnovnoj školi volontirala je u sklopu Crvenog križa. Srednješkolno obrazovanje nastavila je u Đakovačkoj gimnaziji „A. G. Matoša“ (2005-2009) gdje je opći gimnazijski smjer završila s odličnim uspjehom. 2009. godine upisala je integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, kao redoviti student. Tijekom studija sudjelovala je u studentskim radionicama za djecu „Bolnica za medvjediće“ (TBH) te volontirala u sklopu nacionalne kampanje „Oživi me“.