

# Kliničke karakteristike bolesnika sa sindromom multiple endokrine neoplazije tip 1 u Hrvatskoj

---

Starovečki, Inga

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:395851>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Inga Starovečki**

**Kliničke karakteristike bolesnika sa sindromom multiple endokrine  
neoplazije tip 1 u Hrvatskoj**

**DIPLOMSKI RAD**



**ZAGREB, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **POPIS OZNAKA I KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

**ACTH** – adrenokortikotropni hormon

**CT** – kompjuterizirana tomografija

**EUS** – endoskopski ultrazvuk

**GEP-NET** – gastroenteropankreatični neuroendokrini tumor

**GH** – hormon rasta

**IGF I** – inzulinu sličan čimbenik rasta

**IPP** – inhibitor protenske pumpe

**MEN 1** – sindrom multiple endokrine neoplazije tip 1

**MR** – magnetna rezonanca

**mTOR** – inhibitori meta rapamicina sisavaca

**NET** – neuroendokrini tumor

**PCR** – polimerazna lančana reakcija

**PHPT** – primarni hiperparatireoidizam

**PRL** – prolaktin

**PTH** – paratireoidni hormon

**SASI** – injiciranje selektivnog arterijskog sekretagoga

**TACE** – transarterijska kemoembolizacija

**TKI** – inhibitori tirozin kinaza

**UZV** – ultrazvuk

**VIP** – vazoaktivni intestinalni polipeptid

# KAZALO

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. CILJEVI.....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
4. REZULTATI .....	8
4.1 Dobne i spolne karakteristike pacijenata s MEN1 sindromom .....	8
4.2 Kliničke karakteristike pacijenata s MEN1 sindromom .....	9
4.2.1 Primarni hiperparatireoidizam.....	10
4.2.2 Neuroendokrini tumor .....	11
4.3 Genetska analiza pacijenata s MEN1 sindromom.....	14
5. RASPRAVA .....	16
6. ZAKLJUČAK.....	19
7. ZAHVALA.....	20
8. LITERATURA.....	21
9. ŽIVOTOPIS.....	25

## SAŽETAK

### **Kliničke karakteristike bolesnika sa sindromom multiple endokrine neoplazije tip 1 u Hrvatskoj**

Sindrom multiple endokrine neoplazije tip 1 (MEN1) je rijetka autosomno dominantno nasljedna bolest karakterizirana razvojem primarnog hiperparatireoidizma (PHPT), adenoma hipofize i neuroendokrinog tumora (NET). Svrha istraživanja je analizirati kliničke karakteristike pacijenata sa sindromom MEN1 i istražiti korelaciju genotipa i fenotipa u ovih pacijenata. Prikupljeni su demografski i klinički podaci iz originalne medicinske dokumentacije pohranjene u bolničkom informatičkom sustavu te su obrađeni pomoću metoda deskriptivne statistike. U istraživanje je uključeno 11 pacijenata, od čega 6 ženskog spola (55%) i 5 muškog spola (45%). Ukupna prosječna dob prilikom dijagnoze MEN1 sindroma u ovih pacijenata iznosi  $45.27 \pm 15.19$ , a medijan iznosi 42 godine. Raspon dobi pri dijagnozi iznosio je od 18 do 69 godina. Genetska mutacija nađena je u 10 pacijenata (90.1%). Svi pacijenti razvili su PHPT. Prosječna dob pri dijagnozi PHPT iznosila je  $42.1 \pm 12.85$  godina (raspon dobi od 18 do 69 godina). Najčešći oblik primjenjene terapije za PHPT bila je subtotalna paratiroidektomija. 9 od 11 pacijenata razvilo je NET sa prosječnom dobi pri dijagnozi NET  $42 \pm 18.83$  godina (raspon dobi od 14 do 69 godina). 11% NET bilo je funkcionalno, a 89% nefunkcionalno. Najčešća lokalizacija NET-a bila je u gušterači, a najčešće primijenjen kirurški oblik liječenja bila je distalna splenopankreatektomija. U 44.4 % pacijenata s dijagnozom NET-a došlo je njegovog širenja u okolne ili udaljene organe. Adenom hipofize bio je prisutan u 5 pacijenata (45%) sa prosječnom dobi dijagnoze  $43.2 \pm 16$  godina (raspon dobi od 13 do 57 godina). Prolaktinom (60%) i nefunkcionalni adenom (40%) bili su najčešći među dijagnosticiranim adenomima hipofize. 4 pacijenta imala su pozitivnu obiteljsku anamnezu na MEN1 sindrom što je potvrđeno genetskim testiranjem. Genetska mutacija nađena je u 10 pacijenata. Najčešća vrsta mutacije bila je supstitucija jedne aminokiseline drugom.

Potrebna su dodatna istraživanja sa većim uzorkom hrvatske populacije pacijenata, koji boluju od MEN1 sindroma u svrhu poboljšanja njegove dijagnostike i liječenja.

**Ključne riječi:** MEN1, NET, primarni hiperparatireoidizam, adenom hipofize, autosomno dominantni sindrom

## SUMMARY

### **Clinical characteristics of patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 in Croatia**

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is a rare autosomal dominant syndrome characterized by the development of primary hyperparathyroidism (PHPT), pituitary adenoma and neuroendocrine tumour (NET). The goal of this paper is to analyse clinical characteristics of patients with this syndrome. Clinical and genetic analysis of eleven MEN1 patients was performed in a retrospective, single-center study. We gathered demographic and clinical information from the patients' records from the Department of Endocrinology and Diabetology at the University Hospital Centre of Zagreb. 6 women (55%) and 5 men (45%) were included in this study. The mean patient age at diagnosis of MEN1 syndrome was  $45.27 \pm 15.19$  (median 42y, range 18-69 y.o). Genetic mutation was detected in 10 patients (90.1%). All patients developed PHPT with mean age of onset of  $42.1 \pm 12.85$  godina (range 18-69 y.o). The most common therapy for PHPT was subtotal parathyroidectomy. 81.8% of patients developed NET with mean age of diagnosis being  $42 \pm 18.83$  godina (range 14-69 y.o). 11.1% of NETs were functional and 88.9% were non-functional. The most common NET location was in the pancreas and distal splenopancreatectomy the most adopted surgery in these cases. Pituitary adenoma was present in 5 patients (45%) with mean age of onset being  $43.2 \pm 16$  godina (range 13-57 y.o). Prolactinoma (60%) and non-functioning adenoma (40%) were the most frequent among pituitary adenomas. 4 patients had a family history of MEN1 syndrome confirmed with genetic testing. Genetic mutation was found in 10 patients, the most common being point mutations, specifically substitution.

Additional studies with a larger cohort of patients are necessary to describe the Croatian population of MEN1 patients altogether in order to improve diagnosis and management of the syndrome.

**Keywords:** MEN1, pancreatic neuroendocrine tumour, primary hyperparathyroidism, pituitary adenoma, autosomal dominant syndrome

# 1. UVOD

Sindrom multiple endokrine neoplazije (MEN sindrom) je autosomno dominantno nasljedna bolest karakterizirana hiperplazijom i stvaranjem tumora u nekoliko endokrinih žlijezda.

Razlikujemo 4 tipa MEN sindroma: MEN1, MEN2a, MEN2b (ili MEN3), MEN4 tip (1).

Sindrom multiple endokrine neoplazije tip 1 (MEN1) karakteriziran je pojavom primarnog hiperparatireoidizma (PHPT), neuroendokrinih tumora gastrointestinalnog sustava (GEP-NET), adenomom hipofize i drugim endokrinim i ne-endokrinim tumorima. Rijedak je te njegova prevalencija iznosi 3-20/100,000 (2)(3). Može se javiti u svim dobnim skupinama, a s obzirom na visok stupanj penetrantnosti, šanse da se sindrom MEN1 manifestira klinički i biokemijski do petog desetljeća života veće su od 80% za kliničku te 98% za biokemijsku manifestaciju sindroma (4). Uzrokovan je mutacijom tumor supresor gena, koji se nalazi na 11q13 lokusu i kodira protein menin (3)(5). Većina slučajeva MEN1 sindroma je obiteljski povezana zbog autosomno dominantnog obrasca nasljeđivanja, ali u otprilike 10% slučajeva javlja se sporadično zbog de novo mutacija (3)(6).

Klinički se MEN1 sindrom manifestira kao rezultat tumora i produkata njihove sekrecije. Paratireoidni tumori, koji uzrokuju primarni hiperparatireoidizam (PHPT), su najčešća klinička manifestacija MEN1 sindroma. PHPT se javlja u otprilike 90% svih pacijenata s MEN1 sindromom (7). Pacijenti mogu imati asimptomatsku hiperkalcemiju, nefrolitijazu, osteitis fibrosa cystica, ili pak nejasne simptome hiperkalcemije poput poliurije, polidipsije, konstipacije i umora. Biokemijske pretrage otkrivaju hiperkalcemiju, uz povišenu koncentraciju cirkulirajućeg paratireoidnog hormona (PTH). Hiperkalcemija je u većini slučajeva blaga, a teška hiperkalcemija koja rezultira krizom je rijetka. Ponekad je teško razlikovati sporadični PHPT od onog kojeg vežemo uz MEN1 sindrom. Jedna od razlika je ta da se PHPT vezan uz MEN1 javlja u ranijoj dobi (20 do 25 godina) u usporedbi sa sporadičnim (55 godina). Također, u pacijenata s PHPT u sklopu MEN1 češće se vidi veće smanjenje mineralne gustoće kostiju i jednak omjer pojavnosti u muškaraca i žena, za razliku od sporadičnog PHPT (3)(8). Liječenje PHPT uključuje kirurško odstranjenje abnormalno aktivnih paratireoidnih žlijezda subtotalnom ili totalnom paratireoidektomijom. Preporuča se otvorena bilateralna eksploracija vrata jer su u većini slučajeva zahvaćene sve četiri paratireoidne žlijezde (3). Uz to, prema smjernicama se uz



paratireoidektomiju preporuča i timektomija (3). Prema PHD nalazu radi se uglavnom o adenomima ili hiperplaziji sa vrlo malom pojavnosću paratireoidnog karcinoma. Nedostatci subtotalne paratireoidektomije su rekurente hiperkalcemije deset do dvadeset godina poslije operacije u 40 do 60% pacijenata. Također, moguća je i pojava hipokalcemije nakon paratireoidektomije, što zahtjeva dugotrajnu terapiju vitaminom D ili kalcitriolom u 10 do 30% MEN1 pacijenata (9)(10)(11). Subtotalna paratireoidektomija se preporuča kao inicijalna opcija liječenja PHPT u pacijenata s MEN1 sindromom. Totalna paratireoidektomija je metoda izbora u pacijenata s proširenom bolesti ili u slučaju perzistentne hiperkalcemije poslije subtotalne paratireoidektomije. Jedna od preporuka u smjernicama jest da se paratireoidektomija koristi samo u slučaju simptomatske hiperkalcemije u pacijenata s MEN1 (3).

Neuroendokrini tumori gastrointestinalnog sustava (GEP-NET) su sljedeći po učestalosti u MEN1 pacijenata. Javljaju se u oko 30-80 % pacijenata s MEN1 sindromom (7)(12)(13). Očituju se kao mikro ili makroadenomi, ne-funkcionalni tumori i funkcionalni tumori. Nefunkcionalni tumori su lokalizirani uglavnom u gušterači i ostaju asimptomatski do trenutka kada svojim rastom uzrokuju pritisak susjednih organa i/ili do trenutka kada se prošire ili metastaziraju. Oni mogu dovesti do manjeg porasta pankreatičnog polipeptida i glukagona, ali bez kliničkih manifestacija. Upravo zbog tog nedostatka kliničkih, ali i biokemijskih prezentacija, nefunkcionalni tumori se kasno dijagnosticiraju ako se ne koriste radiološke metode dijagnostike. Zbog navedenog nefunkcionalni NET u sklopu MEN1 sindroma ima lošiju prognozu nego funkcionalni NET u sklopu MEN1 sindroma. Prema smjernicama se preporuča korištenje endoskopskog ultrazvuka (EUS) u dijagnostici manjih tumora, a scinitigrafija somatostatinskim receptorima za otkrivanje metastatske bolesti (3)(14). Optimalno vrijeme početka probira, kao ni optimalno vrijeme kirurškog pristupa još nije u potpunosti određeno. Smjernice preporučuju kirurško uklanjanje nefunkcionalnog NET-a kada je veći od 1 cm (3), dok neke druge studije sugeriraju odstranjenje NET-a većeg od 2 cm (15). Kada je tumor manji od 1 cm, smjernice preporučuju kirurški pristup samo u slučaju udvostručenja veličine tumora tijekom intervala od 3 do 6 mjeseci (3).

Funkcionalni NET-ovi proizvode pretjerane koncentracije hormona kao što su gastrin, inzulin, somatostatin, glukagon i vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP), stoga se prema hormonu koji luče i zovu: gastrinom, inzulinom, somatostatinom, glukagonom i VIP-om. Od funkcionalnih neuroendokrinih tumora najčešći su gastrinomi koji se javljaju u više od 50% slučajeva (16)(17).

90% gastrinoma nalazi se u duodenumu, a 10% u gušterači. Iako su gastrinomi u gušterači rjeđi, oni su agresivniji. Pretjerana sekrecija gastrina odgovorna je za Zollinger Ellisonov sindrom, koji je karakteriziran pojavom velikog broja peptičkih ulkusa (18). Prema istraživanjima, MEN1 gastrinomi su mali (manji od 0.5mm) i multipli sa velikom učestalošću maligne progresije i razvoja metastaza te su zato jedan najčešćih razloga smrti u MEN1 pacijenata. Klinički se prezentiraju kao ponavljajući multipli peptički ulkusi, obično u dobi iznad tridesete godine života. Dijagnoza gastrinoma postavlja se na temelju povišenja koncentracije serumskog gastrina u gladovanju, uz povišenu bazalnu sekreciju želučane kiseline. Također, za pomoć u dijagnozi može poslužiti test injiciranja selektivnog arterijskog sekretagoga (SASI test), UZV, endoskopski ultrazvuk (EUS), CT, MR, selektivna abdominalna angiografija ili scintigrafija somatostatinskih receptora (3)(16)(19).

Sljedeći po učestalosti među GEP-NET u MEN1 pacijenata su inzulinomi, koji se javljaju u 10-30% slučajeva (20). Češće se javljaju u MEN1 pacijenata mlađih od 40 godina, obično čak prije dvadesete godine života, što ih razlikuje od sporadičnih inzulinoma koji se javljaju nakon četrdesete godine života (4)(16). Klinički se očituju sa simptomima hipoglikemije koji se javljaju nakon duljeg razdoblja gladovanja, stresa ili napora, a nestaju sa unosom šećera. Najpouzdaniji test za dijagnozu inzulinoma jest 72-satno gladovanje pod nadzorom uslijed kojeg se povisi koncentracija inzulina u plazmi i razvije hipoglikemija. Također, povišen cirkulirajući C-peptid i proinzulin mogu pomoći u postavljanju dijagnoze (16). Preoperativno se odredi lokalizacija inzulinoma metodama endoskopskog ultrazvuka, MR-a ili CT-a (16)(19).

U liječenju GEP-NET najčešće se koristi kirurški pristup, no nije uvijek uspješan zbog multiplih lokalizacija NET-ova ili njihove proširenosti. Kirurške metode koje se najčešće koriste u liječenju NET su distalna splenopankreatektomija i duodenopankreatektomija sa ili bez metastazektomije i limfadenektomije (21). U slučaju gastrinoma, preporučljiva je farmakološka metoda liječenja inhibitorima protonske pumpe (IPP) sa ili bez primjene antagonist H2 receptora (3)(16), dok je kod inzulinoma uspješnija operativna metoda liječenja (16).

U slučaju da su tumori neresektabilni ili u slučaju metastaza, koriste se analozi somatostatina, citotoksični kemoterapeutici, inhibitori receptora tirozin kinaze (TKI) i inhibitori meta rapamicina sisavaca (mTOR inhibitori) (22)(23).

Učestalost tumora hipofize u pacijenata s MEN1 sindromom varira od 15 do 50% prema različitim istraživanjima, no rijetko kad su prva manifestacija u sindromu (20)(24). U najvećem

broju slučajeva radi se o adenomima, koji mogu biti funkcionalni ili nefunkcionalni.

Funkcionalni adenomi hipofize definirani su kao adenomi koji pojačano luče neki od hormona adenohipofize, primjerice prolaktin (PRL), gonadotropin, kortikotropin (ACTH), hormon rasta (GH). Otprilike 60% adenoma hipofize u sklopu MEN1 sindroma luči prolaktin, manje od 25% hormon rasta, 5% adrenokortikotropni hormon (ACTH) (24)(25)(26). Tako pacijenti mogu imati simptome hiperprolaktinemije kao što su amenoreja, neplodnost, galaktoreja u žena i neplodnost i erektilna disfunkcija u muškaraca. U slučaju povišenog ACTH javljaju se simptomi Cushingove bolesti, a u slučaju pojačanog lučenja hormona rasta akromegalija i gigantizam ovisno o dobi. Također, može doći do razvoja hipopituitarizma kao rezultat pritiska adenoma na normalno tkivo hipofize. Jedan od najčešćih prvih simptoma, bez obzira na to je li tumor funkcionalan ili nije, je karakterističan poremećaj vida u obliku bitemporalne hemianopsije zbog pritiska adenoma na optičku hijazmu (3)(24). U otprilike 85% adenoma hipofize u sklopu MEN1 sindroma, u usporedbi sa 64% u ne-MEN1 pacijenata, radi se o makroadenomima u vrijeme dijagnoze, te se 30% njih u MEN1 pacijenata proširilo u okolna tkiva, u usporedbi sa 10% u ne-MEN1 pacijenata (24)(25)(26).

Adenomi hipofize dijagnosticiraju se mjerenjem serumskog prolaktina za prolaktinom, inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-I) za somatotropinome, te se najbolje vizualiziraju uz pomoć magnetne rezonance (3)(7)(19). Za dodatnu dijagnostiku u slučaju abnormalnih rezultata može poslužiti test aktivnosti hipotalamičkih hormona. U liječenju adenoma se danas uglavnom koristi medikamentozna terapija bromokriptinom ili kabergolinom za prolaktinome, oktreotid ili lanreotid za somatotropinome. Rjeđe se koristi kirurški pristup, odnosno hipofizektomija, dok je radioterapija rezervirana za rezidualno neresektabilno tumorsko tkivo (24)(26)(27). Unatoč tome, više od 45% funkcionalnih adenoma u sklopu sindroma nastavlja pretjerano lučiti hormone čak i nakon primijenjene terapije (27).

Dakako, u dijagnostici MEN1 sindroma neizostavna je i genetska analiza, koja se preporuča pacijentima kod kojih postoji sumnja na MEN1 sindrom i za njihove srodnike u prvom koljenu (3)(7)(28). To uključuje i asimptomatske srodnike i srodnike sa kliničkim manifestacijama sindroma. Svima njima je preporučeno i genetsko savjetovanje prije samog testiranja. Genetsko testiranje treba se provoditi u kliničkim laboratorijima akreditiranim za analizu mutacija MEN1 gena. Srodnicima pacijenta sa poznatom MEN1 mutacijom se prije biokemijskih i radioloških testova probira za MEN1 sindrom treba ponuditi genetska analiza. Smjernice sugeriraju da se u

pacijenata s nađenom mutacijom u MEN1 genu na godišnjoj razini provode biokemijski i radiološki testovi probira kako bi se tumori u sklopu sindroma otkrili na vrijeme, kada je ishod liječenja bolji (3)(7)(28).

Neliječeni pacijenti s MEN1 sindromom imaju smanjeno očekivano trajanje života sa 50% vjerojatnošću smrti do pedesete godine života, a uzrok smrti u 50 do 70% tih pacijenata je maligni tumorski proces ili njegove metastaze (29)(30). Najveća smrtnost je u pacijenata s malignim GEP-NET (30)(31). Međutim, ishod liječenja tumora u sklopu MEN1 sindroma nije jednako uspješan kao ishod liječenja tumora nevezanih uz MEN1 sindrom (3). Jedan od razloga tomu jest da su tumori u sklopu ovog sindroma uglavnom multipli, s izuzetkom adenoma hipofize, te je time teže uspješno odstranjenje tumora kirurškim putem. Drugi razlog je veća učestalost metastaza NET u MEN1 sindromu nego u sporadičnih NET-ova. Primjerice, metastaze su prisutne u do 50% pacijenata sa inzulinomom u sklopu sindroma, dok se u sporadičnih inzulinom javljaju u manje od 10% slučajeva (32). Uz to, tumori u sklopu MEN1 sindroma su veći i agresivniji i rezistentniji na liječenje od sporadičnih tumora. Sve to uzrokuje lošiji ishod u liječenju pacijenata s MEN1 sindromom te predstavlja problem u kliničkoj praksi.

Iako je ovaj sindrom rijetka pojava, s obzirom da je smrtnost visoka te je očekivano trajanje života u MEN1 pacijenata znatno manje, trebalo bi raditi na ranom otkrivanju te usklađivanju načina dijagnostike i liječenja u Hrvatskoj sa onima u svijetu kako bismo poboljšali ishod bolesti u naših pacijenata. Iz tog razloga rađena je analiza kliničkih karakteristika pacijenata sa ovim sindromom u Hrvatskoj.

## 2. CILJEVI

Svrha ovog diplomskog rada je pobliže analizirati kliničke karakteristike te načine liječenja pacijenata sa sindromom MEN1 liječenih u KBC-u Zagreb.

### 3. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni svi pacijenti sa dijagnosticiranim sindromom multiple endokrine neoplazije tip 1 koji se liječe, ili su se liječili na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su prikupljeni iz originalne medicinske dokumentacije pohranjene u bolničkom informatičkom sustavu te su sažeti deskriptivnim metodama (uz prosječne vrijednosti sa standardnim devijacijama, raspone, medijane, postotke). Dijagnoza MEN1 sindroma postavljena je na temelju internacionalnih dijagnostičkih smjernica (3). Prema njima, dijagnoza MEN1 sindroma uspostavljena je temeljem jednog od sljedeća tri kriterija: 1) prisutnost tumora u barem dva od tri glavna organa/organska sustava zahvaćenih u MEN1 sindromu, 2) prisutnost tumora u jednom od tri glavna organa/organska sustava uz dijagnosticiran MEN1 sindrom u rođaka u prvom koljenu, 3) identifikacija mutacije u MEN1 genu.

Napravljena je analiza kliničkih i genetičkih značajki u pacijenata s MEN1 sindromom. Prikupljeni su i analizirani su sljedeći demografski i klinički podaci o pacijentima: datum rođenja, dob pacijenta pri dijagnozi, inicijalna manifestacija MEN1 sindroma, tip neuroendokrinog tumora (NET) – funkcionalni ili nefunkcionalni, te adenoma hipofize, tip mutacije MEN1 gena i terapije korištene u liječenju bolesti. Uz to, prikupljeni su i dostupni podaci o obitelji pacijenata i njihovim rezultatima genetskog testiranja za MEN1 mutaciju. Dob pri dijagnozi određena je kao dob u kojoj je sindrom definitivno prepoznat.

Dijagnoza neuroendokrinih tumora postavljena je na temelju biokemijskih markera i radiološke slike. Nefunkcionalnima su smatrani oni tumori koji ne izlučuju hormone. Funkcionalni neuroendokrini tumori određeni su kao tumori koji imaju sposobnost lučenja hormona kao što su inzulin, glukagon, gastrin, somatostatin i vazoaktivni intestinalni polipeptid.

U istraživanje je uključeno 11 pacijenata, od kojih smo imali podatke za navedeno, s izuzetkom jednog pacijenta, čiji rezultati genetske analize mutacije nisu bili uneseni u bolnički informatički sustav. Genetska analiza provedena je u KBC Zagreb u pomoću PCR sekvencioniranja u stvarnom vremenu DNA iz uzorka periferne krvi. Za opis mutacija korištena je nomenklatura u skladu sa smjernicama Human Genome Variation Society.

Svim pacijentima s pozitivnim rezultatom testa na mutaciju u MEN1 genu sugerirana je genetska analiza njihove obitelji.

## 4. REZULTATI

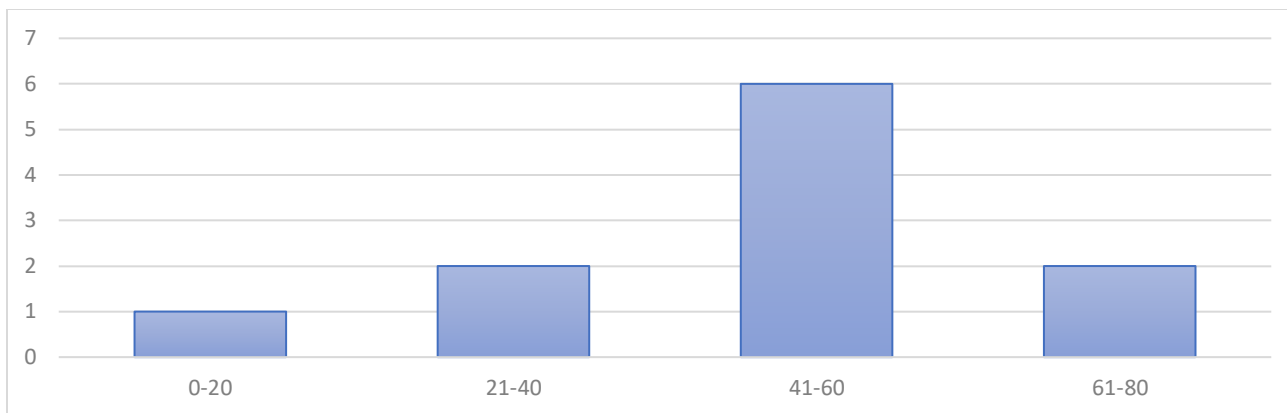
### 4.1 Dobne i spolne karakteristike pacijenata s MEN1 sindromom

U istraživanje je uključeno 11 pacijenata, od čega 6 pacijenata ženskog spola (55%) i 5 pacijenata muškog spola (45%). Raspon dobi pacijenata s MEN1 sindromom je od 21 do 72 godine, za muškarce od 34 do 53 godine, a za žene od 21 do 72 godine. Ukupna prosječna starost pacijenata iznosi  $48 \pm 14,73$  godina, a medijan iznosi 45 godina. Ukupna prosječna dob prilikom dijagnoze MEN1 sindroma u ovih pacijenata iznosi  $45.27 \pm 15.19$ , a medijan iznosi 42 godine. Raspon dobi pri dijagnozi iznosio je od 18 do 69 godina. Prosječna dob muškaraca prilikom dijagnoze MEN1 sindroma bila je  $39.2 \pm 9.03$  godina (medijan 41 godina, raspon dobi pri dijagnozi 30 do 52 godine), a žena  $50.3 \pm 18.13$  godina (medijan 56 godina, raspon dobi pri dijagnozi 18 do 69 godina). Najviše pacijenata bilo je u dobnoj skupini od 41 do 60 godina života (*Slika 1*). Dobne i spolne karakteristike pacijenata prikazane su u *Tablici 1*. Prosječna dob MEN1 dijagnoze u subgrupi pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom iznosila je  $38 \pm 18.2$  godina, s medijanom od 36.5 godina i rasponom dobi od 18 do 61 godina.

	Svi pacijenti (N =11)
Spol	M: 5 (45%), F: 6 (55%)
Ukupna prosječna dob (godine)	Svi: $48 \text{ SD} \pm 14.73$ M: $41.8 \text{ SD} \pm 6.83$ F: $53.17 \text{ SD} \pm 18.06$
Medijan dobi (godine)	Svi: 45 M: 41 F: 58.5
Ukupna prosječna dob pri dijagnozi MEN1 (godine)	Svi: $45.27 \text{ SD} \pm 15.19$ M: $39.2 \text{ SD} \pm 9.03$ F: $50.3 \text{ SD} \pm 18.13$
Medijan dobi pri dijagnozi MEN1 (godine)	Svi: 42 M: 41 F: 56

*Tablica 1: Dobne i spolne karakteristike pacijenata s MEN1 sindromom.*

*M – muškarci , F – žene, SD – standardna devijacija*

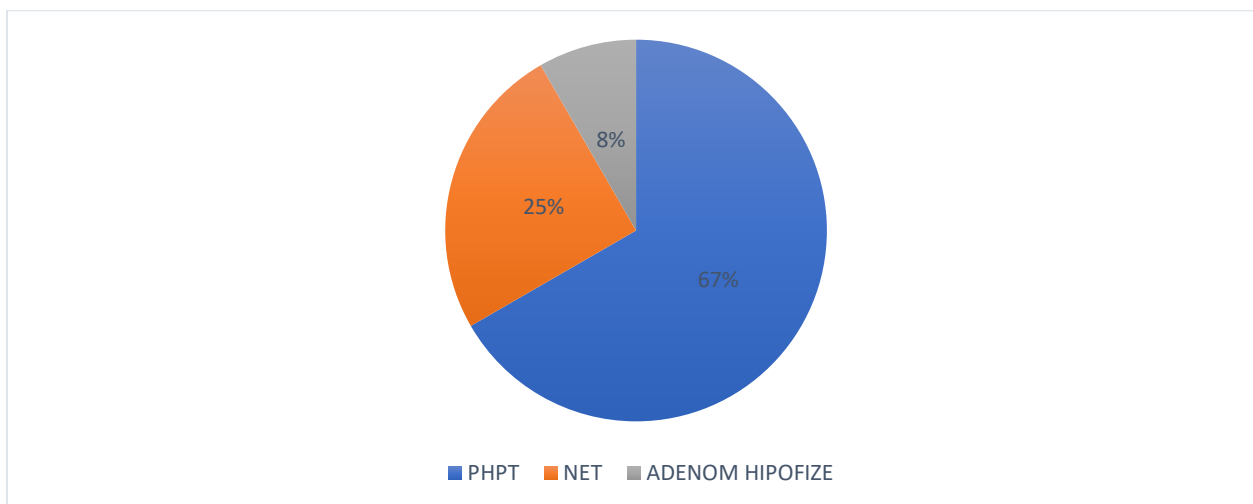


*Slika 1: Dob pri dijagnozi MEN1 sindroma prikazana po dobnim skupinama. Najveći broj dijagnosticiranih slučajeva prisutan je u dobnj skupini od 41 – 60 godina.*

## 4.2 Kliničke karakteristike pacijenata s MEN1 sindromom

Najčešća inicijalna dijagnoza, odnosno inicijalna zahvaćenost, u pacijenata s MEN1 sindromom bio je primarni hiperparatireoidizam (PHPT), što je slučaj u 8 pacijenata (67%).

U 3 pacijenta (25%) prva dijagnoza bila je NET, a u samo jednog pacijenta (8%) bila je u adenom hipofize.



*Slika 2: Kružni grafikom s prikazom prve dijagnoze u pacijenata s MEN1 sindromom. Najčešća je to bio primarni hiperparatireoidizam (PHPT).*

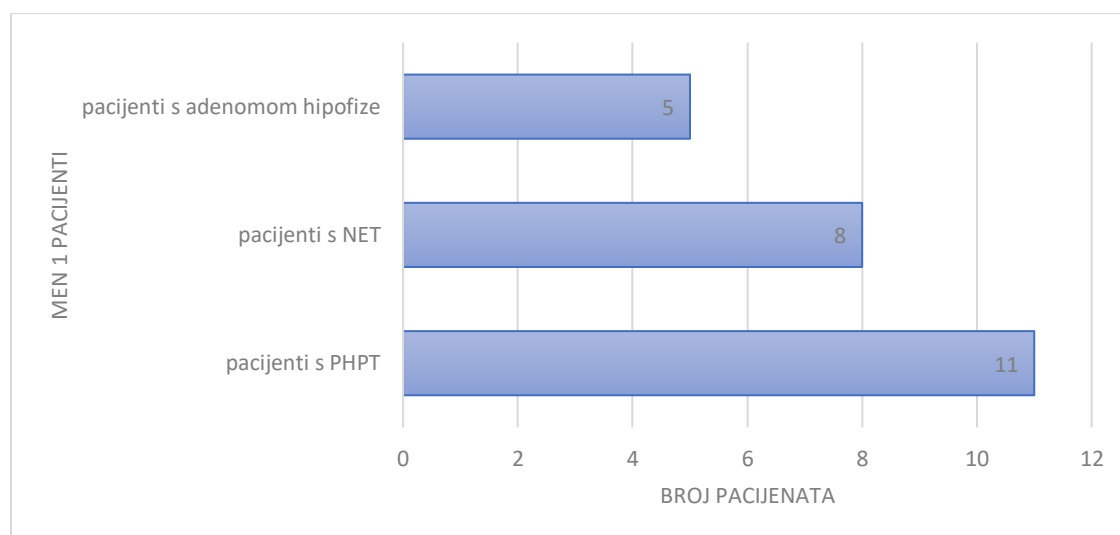
*PHPT – primarni hiperparatireoidizam, NET – neuroendokrini tumor*



U sklopu MEN1 sindroma svi pacijenti (N=11) razvili su PHPT.

U 8 od ukupno 11 pacijenata (72.73%) dijagnosticiran je NET, a u 5 (45.45%) pacijenata razvio se adenom hipofize (Slika 3).

3 pacijenta imaju prisutna sva tri oblika prezentacije sindroma – PHPT, NET i adenom hipofize.



Slika 3: prikaz broja slučajeva sa NET, PHPT i adenomom hipofize u pacijenata s MEN1 sindromom.

NET – neuroendokrini tumor, PHPT – primarni hiperparatireoidizam

#### 4.2.1 Primarni hiperparatireoidizam

Svi pacijenti razvili su simptome i znakove PHPT (bubrežne kamence, hiperkalcemiju, tumor paratireoidne žlijezde nađen u radiološkoj obradi). Prosječna dob razvitka primarnog hiperparatireoidizma bila je  $42.1 \pm 12.85$  godina (raspon dobi 18 – 69 godina) sa prosječnom odgodom od  $3.18 \pm 5.01$  godina od dijagnoze PHPT do dijagnoze MEN1 sindroma (Tablica 2). 6 od 11 pacijenata je razvilo PHPT do svoje četrdesete godine života, a 5 njih nakon četrdesete. U pacijenata kojima je inicijalno dijagnosticiran PHPT prosječno je proteklo  $7 \pm 5.05$  godina od dijagnoze PHPT do dijagnoze NET-a, s rasponom od 1 do 12 godina i medijanom od 7 godina. Od primijenjenih modaliteta kirurškog liječenja (Tablica 3), najčešća je bila paratireoidektomija.

Za liječenje pacijenata s PHPT primijenjena je totalna (u 3 pacijenta) ili subtotalna paratireoidektomija (u 6 pacijenata).

U samo jednog pacijenta napravljena je timektomija.

Prosječna dob pojave PHPT (godine)	42.1 SD $\pm$ 12.85
Prosječna odgoda od dijagnoze PHPT do dijagnoze MEN1 (godine)	3.18 SD $\pm$ 5.01

*Tablica 2: Prikaz prosječne dobi pri dijagnozi PHPT i prosječne odgode od dijagnoze PHPT do dijagnoze MEN1 sindroma.*

PHPT – primarni hiperparatireoidizam, SD – standardna devijacija

Vrsta operacije	Broj pacijenata s PHPT operiran tom vrstom operacije
Subtotalna paratireoidektomija	6
Totalna paratireoidektomija	3
Timektomija	1

*Tablica 3: Zastupljenost pojedinog oblika kirurškog liječenja u pacijenata s PHPT unutar MEN1 sindroma*

#### 4.2.2 Neuroendokrini tumor

8 od ukupno 11 pacijenata (72.73%) razvilo je gastroenteropankreatični neuroendokrini tumor (GEP-NET) sa prosječnom dobi pri dijagnozi NET  $46 \pm 16.3$  godina (raspon dobi pri dijagnozi 14 - 69 godina, medijan 45) s prosječnom odgodom od  $3.77 \pm 13.23$  godina do dijagnoze MEN1 sindroma. U svih 8 slučajeva GEP-NET je bio povezan sa PHPT, a u 3 i sa PHPT i sa adenomom hipofize. U 3 pacijenta NET se javio kao prva manifestacija sindroma, od toga u 1 pacijenta istovremeno sa PHPT.

Od svih neuroendokrinih tumora u MEN1 pacijenata bilo je 8 nefunkcionalnog tipa (89%), a samo 1 funkcionalan (11%). Kod jedne pacijentice javio se 1 funkcionalni i 1 nefunkcionalni NET, u razmaku od 40 godina (funkcionalni inzulinom sa 14, a nefunkcionalni sa 54 godine).

Hormonskom analizom funkcionalnih tumora ustanovljen je jedino inzulinom. Nije bilo potvrđenih gastrinoma, glukagonoma ni VIP-oma. Od ukupno 4 pacijenta s dokazanom pozitivnom obiteljskom anamnezom, u njih 3 se razvio NET, te je raspon dobi pri dijagnozi NET-a u njih bio od 34 do 63 godine s medijanom od 45 godina. Najčešća lokalizacija neuroendokrinog tumora bila je u tkivu gušterače (u 8 pacijenata, odnosno 88.89%). U 1 pacijenta primarna lokacija NET-a bio je duodenum. U 3 pacijenta (37.5%) s dijagnozom NET-a došlo je do njegovog širenja u okolne ili udaljene organe. Širenje je bilo najčešće u jetru (u 2 pacijenta; 75%), potom u okolne limfne čvorove (u 1 pacijenta; 25%). U jednog pacijenta dokazane su i metastaze u kosti. 3 pacijenta s NET-om su dijagnozu MEN1 imali prije pojave NET-a te je NET dijagnosticiran praćenjem tih pacijenata pomoću radioloških metoda (CT, MR, EUS, scintigrafija) i razine kromogranina A.

Kod kirurškog liječenja pacijenata s NET-om primijenjene su sljedeće operacije: distalna splenopankreatektomija (u 3 pacijenta, odnosno 37.5%) sa metastazektomijom u 2 od ta 3 pacijenta, duodenopankreatektomija u 2 pacijenta (25%). Duodenopankreatektomija je u jednog pacijenta uključivala i splenektomiju i limfadenektomiju. Izvedena je i 1 polipektomija duodenuma, kao i 1 operacija inzulinoma. Kolecistektomija je provedena u 3 pacijenta. Osim kirurškog načina liječenja, farmakološki pristup liječenju NET-a uključivao je upotrebu sandostatina (analog somatostatina). Taj modalitet liječenja primijenjen je u 3 pacijenta. U jednog pacijenta korišten je i everolimus (mTOR inhibitor). Također, u jednog pacijenta napravljena je transarterijska kemoembolizacija jetrenih metastaza (TACE).

Prosječna dob pojave NET (godine)	46 SD $\pm$ 16.3
Medijan pojave NET (godine)	45
Prosječna odgoda od dijagnoze NET do dijagnoze MEN 1 (godine)	3.77 SD $\pm$ 13.23

*Tablica 4: : Prikaz prosječne dobi pri dijagnozi NET i prosječne odgode od dijagnoze NET do dijagnoze MEN 1 sindroma.*

*NET – neuroendokrini tumor, SD – standardna devijacija*

Vrsta operacije	Broj pacijenata s NET-om operiranom ovom vrstom operacije
distalna splenopankreatektomija	3
kolecistektomija	3
metastazektomija	2
duodenopankreatektomija	2
polipetkomija duodenuma	1
limfadenektomija	1
splenektomija	1
operacija inzulinoma	1

*Tablica 5: Zastupljenost pojedinog oblika kirurškog liječenja u pacijenata s NET u sklopu MEN1 sindroma*

### 4.2.3 Adenom hipofize

Adenom hipofize bio je prisutan u 5 pacijenata (45%), sa prosječnom dobi pri dijagnozi  $43.2 \pm 16$  godina (raspon dobi od 13 do 57 godina) s prosječnom odgodom od  $3.8 \pm 6.65$  godina do dijagnoze MEN 1 sindroma. Među njima, najčešće dijagnosticirani bili su prolaktinom (60%) i nefunkcionalni mikroadenom (40%). U jednog pacijenta adenom je bio inicijalna dijagnoza. U jednog od 5 pacijenata s adenomom hipofize izvedena je hipofizektomija i radioterapija gamma-knifeom.

Prosječna dob pojave adenoma hipofize (godine)	43.2 SD $\pm$ 16
Prosječna odgoda od dijagnoze adenoma hipofize do dijagnoze MEN 1 (godine)	3.8 SD $\pm$ 6.65

*Tablica 6: Prikaz prosječne dobi pri dijagnozi adenoma hipofize, kao i prosječne odgode od dijagnoze adenoma hipofize do dijagnoze MEN1 sindroma, SD – standardna devijacija*

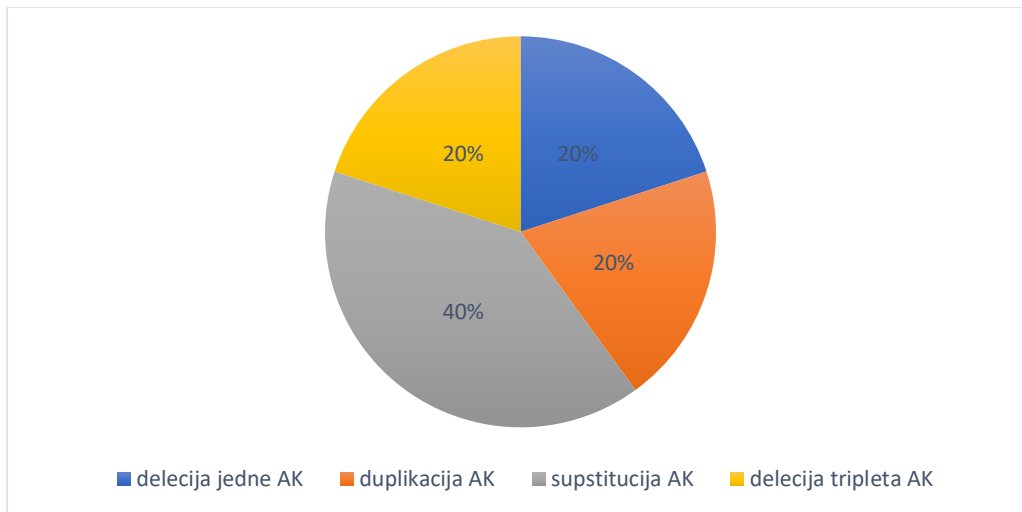
### 4.3 Genetska analiza pacijenata s MEN1 sindromom

Genetska mutacija u MEN1 genu nađena je u 10 pacijenata (*Tablica 3*). Za jednog pacijenta nije nađen podatak o mutaciji u bazi podataka bolničkog informatičkog sustava. 2 pacijenta u bliskom srodstvu imaju istu mutaciju (c.358-360 delAAG). 2 pacijenta koji nisu u bliskom srodstvu imali su istu mutaciju (c.1546 dupC). U jednog pacijenta nađene su dvije mutacije (c.1252 G>A, c.512 G>A). Kod ostalih pacijenata nađene su različite mutacije. Najčešća vrsta mutacije bila je supstitucija jedne aminokiseline drugom (*Slika 4*). Supstitucija je pronađena u 4 od 10 pacijenata, odnosno u 40% slučajeva, s time da su u jednog pacijenta nađene dvije supstitucije (c.1252 G>A, c.512 G>A). Od ostalih vrsta mutacija nađene su delecija (u 2 od 10 pacijenata, odnosno u 20% slučajeva) i duplikacija (također u 2 od 10 pacijenata, odnosno u 20% slučajeva) jedne aminokiseline. Također, u 2 pacijenta (20% slučajeva) pronađena je delecija jednog kodona.

4 pacijenta (36.4%) imalo je pozitivnu obiteljsku anamnezu na MEN1 sindrom što je potvrđeno i genetskim testiranjem. U ostalih pacijenata još čekamo nalaze genetskog testiranja.

<b>Vrsta mutacije</b>	<b>broj mutacija (N)</b>
c.358-360 delAAG	2
c.1546 dupC	2
c.446-1G>A	1
c.1252 G>A	1
c.512 G>A	1
c.1243 C>T	1
c.654 G>T	1
c.208 delG	1
c.292 del	1

*Tablica 3: prikaz vrsta mutacija u pacijenata s MEN1 sindromom*



*Slika 4: Zastupljenost pojedine vrste mutacije u pacijenata s MEN1 sindromom.  
AK - aminokiselina*

## 5. RASPRAVA

Ovaj rad rađen je s ciljem pregleda simptoma pacijenata s MEN1 sindromom, kao i korištenih načina dijagnostike i liječenja MEN1 sindroma u hrvatskih pacijenata liječenih u tercijarnom centru.

Ukupna prosječna dob pri dijagnozi naših pacijenata iznosila je  $45.54 \pm 14.49$  (raspon dobi pri dijagnozi 18 do 69 godina), što je u skladu s većinom prijašnjih studija (2)(33)(34). U usporedbi s našim rezultatima, u populaciji poljskih pacijenata nađena je manja ukupna prosječna dob pri dijagnozi (35). Tamošnji znanstvenici pretpostavljaju da je razlog tome ranija genetska analiza za sve bliske srodnike oboljelog (35).

Prosječna dob pojave pojedinih oblika prezentacije MEN1 (PHPT, NET, adenoma hipofize) iznosila je oko 42 godine. Dakle, prosječna odgoda u dijagnozi MEN1 sindroma za populaciju naših pacijenata iznosi oko 3 godine od dijagnoze pojedinog oblika prezentacije sindroma, na što bismo posebno trebali obratiti pozornost budući da ranija dijagnoza poboljšava ishod bolesti (36)(37). Jedan od mogućih uzroka ovog problema je mala populacija hrvatskih pacijenata s MEN1 sindromom. Mnogi liječnici, iz tog razloga, previde njegovu dijagnozu. Isto tako, dijagnostika ovog sindroma u Hrvatskoj uglavnom se zbiva unutar većih kliničkih centara, koji su se češće susretali s ovom dijagnozom, pa i to može znatno utjecati na broj dijagnosticiranih slučajeva. Uz to, postoji samo nekolicina radova ove tematike u Hrvatskoj i to su prikazi slučajeva pojedinih bolesnika (38).

Prosječna dob MEN1 dijagnoze u subgrupi pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom bila je manja od ukupne prosječne dobi pri dijagnozi, što je očekivano s obzirom na način nasljeđivanja MEN1 mutacije.

Iako je u naše istraživanje bilo uključeno više žena sa dijagnozom MEN1 sindroma, nego muškaraca, zbog malog uzorka ne možemo govoriti o dominaciji ove dijagnoze među ženskim spolom.

Prema literaturi, problem je i učestalost kasne dijagnoze u slučaju PHPT-a u sklopu MEN1 sindroma (35). Razlog tomu je, pretpostavlja se, nespecifičnost simptoma i slaba mogućnost razlikovanja sporadičnih slučajeva primarnog hiperparatireoidizma od primarnog hiperparatireoidizma u sklopu MEN1 sindroma. Nadalje, treba istaknuti kako u našoj populaciji pacijenata, za razliku od većine drugih studija, primarni hiperparatireoidizam nije uvijek bio

inicijalna dijagnoza. Naime, u 3 pacijenta to je bio neuroendokrini tumor te u jednog pacijenta adenom hipofize. Ovdje se potencijalno radi o specifičnosti naše populacije pacijenata, što je podloga za daljnja istraživanja na tu temu.

Sljedeći je problem relativno kasnog otkrivanja NET-a, kada je kirurški pristup liječenju ograničen i rizik od operacije nadmašuje njenu korist (15)(21)(39). Uz to, kemoterapija i radioterapija u ovih pacijenata često ne daje željene rezultate jer su tumori u sklopu MEN sindroma najčešće multipli, veći i agresivniji rastom te rezistentniji na liječenje (3)(22)(23). Prema literaturi upravo je NET glavni razlog smrti u ovih pacijenata (30)(40). Zbog svega navedenog, smanjenje razdoblja od simptoma do dijagnoze od posebne je važnosti u slučaju GEP-NET. Treba naglasiti da je 72,73% naših pacijenata razvilo GEP-NET, što je viša incidencija nego što su pokazale studije u Europi (2)(35). Isti postotak pacijenata imao je dijagnozu PHPT i GEP-NET te je prosječno proteklo 7 godina (raspon od 1 do 12 godina) od dijagnoze PHPT do dijagnoze NET-a. U pola od tih pacijenata nađene su i metastaze NET-a. Stoga se postavlja pitanje kako od svih pacijenata s PHPT-om prepoznati one koji imaju potencijal razvoja drugih entiteta unutar MEN1 sindroma, primarno NET-a, tokom svojeg života?

S obzirom da je genetska analiza još uvijek skupa i teže dostupna u našem zdravstvenom sustavu, te je pacijenata s PHPT-om previše da bismo ih sve slali na istu, trebalo bi osmisliti drugu strategiju ranog otkrivanja MEN1 sindroma kako bi na vrijeme otkrili i liječili NET. Kao primjer mogu poslužiti pojedini zdravstveni sustavi u drugim državama koji šalju pacijente s PHPT-om na endoskopski UZV (EUS) jer se on smatra jednom od najtočnijih metoda ranog otkrivanja NET-ova gušterače (42). U usporedbi s tim, za dijagnozu NET-a naših pacijenata EUS je korišten u samo 25% pacijenata. U tu su svrhu kod nas najčešće korištene slikovne metode bile MR i CT.

Kada govorimo o kirurškom pristupu liječenju, u populaciji naših pacijenata je u liječenju PHPT-a paratireoidektomija bila najčešće korištena vrsta operacije, što je i u skladu sa smjericama (3). No, treba napomenuti kako je timektomija izvršena u samo jednog od naših pacijenata, iako je u dijagnostičkim smjericama u ostalim zemljama preporučeno učiniti timektomiju svim pacijentima koji idu na paratireoidektomiju (3).



U sklopu liječenja adenoma hipofize, u jednog pacijenta napravljena je hipofizektomija, iako se u današnje vrijeme adenomi hipofize primarno liječe farmakološki (26). Prolaktinome se prema smjernicama liječi pomoću analoga dopamina koji suprimiraju lučenje prolaktina. U oko 55% slučajeva taj način liječenja daje dobre rezultate bez potrebe za invazivnim kirurškim postupcima (3).

Jedan od glavnih problema za raspravu je i genetska analiza bliskih srodnika. Za većinu naših pacijenata nemamo podatke o genetskom testiranju njihovih srodnika. S druge strane, u obiteljskoj anamnezi imamo podatke koji sugeriraju na postojanje obiteljskog obrasca nasljeđivanja. To nam govori kako još nismo dovoljno osvijestili važnost rane dijagnoze MEN1 sindroma unutar obitelji oboljelih pacijenata i kako bismo trebali ustrajati na genetskoj analizi u svrhu boljeg ishoda bolesti.

Na kraju, treba naglasiti kako je analizirana populacija mala u usporedbi s drugim studijama, stoga su rezultati i mogućnosti analize oskudni. Mogući uzrok ovom malom uzorku pacijenata je nesklad u dijagnostičkim smjernicama unutar većih kliničkih centara u RH. Primarno se to odnosi na nedovoljno upućivanje pacijenata s PHPT-om na dodatne pretrage. Uz to, postoji mogućnost da neke pacijente zbrinjavaju drugi specijalisti. Primjerice, pacijente s gastrinomom koje zbrinjavaju gastroenterolozi, te pacijente s karcinomom gušterače koje zbrinjavaju onkolozi i kirurzi. Nemali broj pacijenata u obiteljskoj anamnezi navodi ranu smrt bližih srodnika, neki čak i od karcinoma gušterače. To nam govori kako bismo trebali imati više dijagnosticiranih pacijenata s MEN1 sindromom od trenutno poznatog nam broja pacijenata. Također, ovaj rad ograničen je na populaciju pacijenata liječenih u KBC-u Zagreb.

## 6. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje može doprinijeti opisu populacije pacijenata s MEN1 sindromom u Hrvatskoj te pomoći osvijestiti probleme dijagnosticiranja i liječenja MEN1 sindroma, ne samo u Hrvatskoj, već i u drugim državama. Za potpuniji opis populacije hrvatskih pacijenata trebalo bi prikupiti podatke iz svih većih bolničkih centara u Hrvatskoj te napraviti registar pacijenata s MEN1 sindromom.

## 7. ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Tini Dušek na prijedlogu teme i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Nadalje, zahvaljujem svojoj obitelji, posebno mami Ivani, na bezuvjetnoj podršci u životu.

Hvala i mojoj prijateljici Zrinki na potpori tijekom svih godina na fakultetu.

## 8. LITERATURA

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada - Zagreb; 2014. 887 str. (Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu).
2. Marini F, Giusti F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1: extensive analysis of a large database of Florentine patients. *Orphanet J Rare Dis.* 14. studeni 2018.;13(1):205.
3. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [citirano 14. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/9/2990/2536740>
4. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, i ostali. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007.;67(4):613–22.
5. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, i ostali. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet.* srpanj 1997.;6(7):1177–83.
6. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene - Lemos - 2008 - Human Mutation - Wiley Online Library [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.20605>
7. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/12/5658/2849111?login=true>
8. Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity - Eller-Vainicher - 2009 - Journal of Bone and Mineral Research - Wiley Online Library [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/jbmr.090304>
9. Schreinemakers MJM, Pieterman CRC, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Borel Rinkes IHM. The Optimal Surgical Treatment for Primary Hyperparathyroidism in MEN1 Patients: A Systematic Review. *World J Surg.* 01. rujan 2011.;35(9):1993–2005.
10. Waldmann J, López CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 01. listopad 2010.;97(10):1528–34.
11. Lambert LA. Surgical Treatment of Hyperparathyroidism in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Arch Surg.* 01. travanj 2005.;140(4):374.
12. Kann PH, Balakina E, Ivan D, Bartsch DK, Meyer S, Klose K-J, i ostali. Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *Endocr Relat Cancer.* 01. prosinac 2006.;13(4):1195–202.

13. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, i ostali. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol WJG*. 14. rujan 2006.;12(34):5440–6.
14. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Richter G, Diehl S, Rothmund M, i ostali. Prospective Evaluation of Imaging Procedures for the Detection of Pancreaticoduodenal Endocrine Tumors in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg*. 01. prosinac 2004.;28(12):1317–22.
15. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, i ostali. Is Surgery Beneficial for MEN1 Patients with Small ( $\leq 2$  cm), Nonfunctioning Pancreaticoduodenal Endocrine Tumor? An Analysis of 65 Patients from the GTE. *World J Surg*. 01. svibanj 2006.;30(5):654–62.
16. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, i ostali. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. prosinac 2001.;86(12):5658–71.
17. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas | *British Journal of Surgery* | Oxford Academic [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/bjs/article/94/11/1331/6142796>
18. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and Zollinger-Ellison Syndrome: A Prospective Study of 107 Cases and Comparison With 1009 Cases From the Literature. *Medicine (Baltimore)*. siječanj 2004.;83(1):43.
19. Multiple Endocrine Neoplasia: Spectrum of Radiologic Appearances and Discussion of a Multitechnique Imaging Approach | *RadioGraphics* [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.262055073?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.262055073?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
20. Multiple Endocrine Neoplasia—Syndromes of the Twentieth Century | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/83/8/2617/2660416>
21. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, Tommasi MS, Batignani G, Falchetti A, i ostali. Pancreatectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Gastrinomas and Pancreatic Endocrine Neoplasias. *Ann Surg*. srpanj 2006.;244(1):61–70.
22. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, i ostali. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 10. veljača 2011.;364(6):514–23.
23. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors | *NEJM* [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1003825?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1003825?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov)
24. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann M-F, Figarella-Branger D, i ostali. Pituitary Tumors and Hyperplasia in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome (MEN1): A Case-Control Study in a Series of 77 Patients Versus 2509 Non-MEN1 Patients. *Am J Surg Pathol*. travanj 2008.;32(4):534–43.
25. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. svibanj 2011.;7(5):257–66.

26. Beckers A, Betea D, Socin HV, Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *J Intern Med.* 2003.;253(6):599–605.
27. Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/87/2/457/2846507>
28. Newey PJ, Thakker RV. Role of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Mutational Analysis in Clinical Practice. *Endocr Pract.* 01. srpanj 2011.;17:8–17.
29. Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS, i ostali. Are Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type I Prone to Premature Death? *World J Surg.* 01. studeni 2000.;24(11):1437–41.
30. Risk Factors and Causes of Death in MEN1 Disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) Cohort Study Among 758 Patients | SpringerLink [Internet]. [citirano 20. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00268-009-0290-1>
31. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells Jr Samuel A, Norton JA. Lethality of Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *World J Surg.* 01. lipanj 1998.;22(6):581–7.
32. Åkerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 01. ožujak 2007.;21(1):87–109.
33. de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CRC, Oostveen MP, Hermus AR, Dekkers OM, i ostali. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 15. studeni 2016.;14(1):182.
34. Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, Ruzsniowski P, Niccoli P, Ménégau F, i ostali. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *Eur J Endocrinol.* 01. srpanj 2011.;165(1):97–105.
35. Soczomski P, Jurecka-Lubieniecka B, Rogozik N, Tukiendorf A, Jarząb B, Bednarczuk T. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Poland: a two-centre experience. *Endokrynol Pol.* 2019.;70(5):385–91.
36. de Laat JM, van Leeuwaarde RS, Valk GD. The Importance of an Early and Accurate MEN1 Diagnosis. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018. [citirano 14. lipanj 2021.];9. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00533/full>
37. van Leeuwaarde RS, van Nesselrooij BPM, Hermus AR, Dekkers OM, de Herder WW, van der Horst-Schrivers AN, i ostali. Impact of Delay in Diagnosis in Outcomes in MEN1: Results From the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 01. ožujak 2016.;101(3):1159–65.
38. Vrkljan M, Doko M, Bekić M, Vizner B, Zovak M, Rešetić J, i ostali. Multiple Endocrine Neoplasia: Case Report. *Acta Clin Croat.* 03. rujana 2001.;40(3):209–14.
39. Jensen RT, Norton JA. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia-Type 1(MEN1): Some Clarity but Continued Controversy. *Pancreas.* 2017.;46(5):589–94.
40. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Berna MJ, Jensen RT. Causes of Death and Prognostic Factors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A Prospective Study: Comparison of 106 MEN1/Zollinger-

Ellison Syndrome Patients With 1613 Literature MEN1 Patients With or Without Pancreatic Endocrine Tumors. *Medicine (Baltimore)*. svibanj 2013.;92(3):135–81.

41. Beek D-J van, Leeuwaarde RS van, Pieterman CRC, Vriens MR, Valk GD. ‘Quality in, quality out’, a stepwise approach to evidence-based medicine for rare diseases promoted by multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Connect*. 01. studeni 2018.;7(11):R260–74.
42. Ito T, Jensen RT. Imaging in multiple endocrine neoplasia type 1: recent studies show enhanced sensitivities but increased controversies. *Int J Endocr Oncol*. 01. veljača 2016.;3(1):53–66.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 17.02.1996. godine. Osnovnu školu, kao i osnovnu glazbenu školu završila sam u Zagrebu 2010. godine. 2014. godine završila sam Gimnaziju Tituša Brezovačkog s odličnim uspjehom kada i upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Tokom školovanja na fakultetu pohađala sam Tečaj prve pomoći u organizaciji Studentske ekipe prve pomoći 2018. godine. Autor sam i koautor nekoliko sažetaka sa studentskih kongresa Zagreb international medical summit 2019. („Acute psychosis caused by cortisol secreting adrenocortical carcinoma“, „Renal allograft dysfunction due to tertiary hyperparathyroidism – a case report“, „Adrenogenetic alopecia as the presenting sign of an ovarian Leydig cell tumor“) i Croatian student summit 2020. godine („Infection of sellar region imitating pituitary macroadenoma – case report“ i „Refractory postoperative hypocalcemia as the only sign of Celiac disease in an adult woman“). Tečno govorim i služim se engleskim jezikom (razina C2). Poznajem osnove talijanskog i njemačkog jezika (razina A2).