

# ENDOCRINOPATIA MULTIPLE

DR. GUIDO LASTRA\*  
DR. JAIME DE LA HOZ\*\*

## RESUMEN

La Endocrinopatía Múltiple Tipo I se caracteriza por la presencia simultánea de tumores, o hiperplasias, en hipófisis, paratiroides y páncreas, originando el cuadro clínico de hiperfunción endocrina múltiple.

En el presente informe se presenta el caso de una paciente joven quien consultó por síntomas compatibles con hipoglicemia y cuyo estudio demostró la presencia concomitante de hipoglicemia con hiperinsulinemia, hiperprolactinemia y secreción excesiva de hormona de crecimiento con respuesta paradójica a la hiperglicemia y al estímulo con TRH; clínicamente mostraba signos de acromegalia. Este cuadro lo producía un tumor de células *beta* (insulinoma) y un tumor mixto hipofisiario (prolactinoma, somatotrofinoma).

La paciente fué intervenida quirúrgicamente con éxito en cuanto al apudoma

pancreático y el tumor hipofisiario fué tratado médicamente con bromocriptina, con remisión total de su sintomatología.

A propósito de este caso se discuten los conceptos actuales sobre las lesiones neuroendocrinas múltiples.

## INTRODUCCION

Los síndromes de endocrinopatía múltiple o adenomatosis endocrina múltiple (MEA) (30, 33) se caracterizan por la presencia de varios tumores o hiperplasias que comprometen diversos órganos endocrinos. Estas constelaciones aparecen típicamente familiares, probablemente representando mutaciones en las células germinales que parecen deberse a un mecanismo autosómico (18). Las endocrinopatías múltiples o adenomatosis endocrinas múltiples se han agrupado en dos tipos. La MEA I consiste clásicamente, en la asociación de adenomas o hiperplasias de paratiroides, islotes pancreáticos e hipófisis, produciendo cuadros clínicos de hiperfunciones múltiples de acuerdo con la hiperproducción hormonal comprometida.

La MEA II-a (Síndrome de Sipple) está conformada por carcinoma medular de la tiroides y feocromocitoma con o sin hiperfunción paratiroidea (35).

---

\* Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Sección Endocrinología, Facultad de Medicina - Universidad Nacional - Hospital San Juan de Dios.

\*\* Profesor Asociado, Departamento de Cirugía, Sección Cirugía Cardiovascular, Facultad de Medicina - Universidad Nacional - Hospital San Juan de Dios.

La MEA II-b constituida por una asociación de: carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma, neuronas múltiples y hábito morfológico. El compromiso paratiroideo es raro. (12)

Las lesiones múltiples del Sistema Neuroendocrino son entidades cuyo diagnóstico se ha incrementado en los últimos tiempos gracias al avance tecnológico que ha permitido un mejor estudio de estos pacientes.

En el presente informe presentamos el caso de una paciente con endocrinopatía múltiple Tipo I que pudo ser estudiada y tratada correctamente con remisión completa de su sintomatología.

### CASO CLINICO

Se trata de una mujer de 21 años, Go Po Ao, quien consultó por trastornos menstruales de seis años de evolución caracterizados por períodos de amenorreas de 3 a 4 meses, que se habían hecho más frecuentes en los últimos tres años y para lo cual había recibido anticonceptivos orales como tratamiento. Refiere desde tres años antes episodios de "morideras" consistentes en diaforesis profusa, palpitations, sensación de angustia, hambre, confusión y lenguaje incoherente, en ocasiones con pérdida de conciencia y convulsiones, lo cual mereció tratamiento a base de tranquilizantes y psicoterapia sin ninguna mejoría, encontrándose incapacitada para sus estudios por la frecuencia casi diaria de estos episodios; simultáneamente notó aumento progresivo del tamaño de las manos, por lo cual fué necesario agrandar los anillos en dos oportunidades, y de los pies requiriendo aumento en el número de su calzado (dos números). Al parecer una prima sufre de "hipoglicemia" y un tío padeció "convulsiones" datos que no fué posible verificar.

El examen físico señaló TA de 120/70, FC 80 por minuto, peso 63 Kg., Talla

1.55 mts, distribución uniforme de la grasa, discreto hirsutismo en muslos y mentón, con aumento de tejidos blandos en manos y pies, pero sin alteración facial. No se encontró galactorrea a la presión.

### Metodología

Los estudios hormonales de la paciente fueron practicados con kits comerciales de Radio Inmuno Análisis (Diagnostic Products Corporation). Los análisis de química sanguínea se realizaron por técnicas enzimáticas corrientes. Las pruebas de estímulo con TRH se realizaron con la aplicación IV de 200 ug., de TRH (PREM) y dosificación a los cero, treinta y sesenta minutos de THS, Prolactina y Hormona de Crecimiento. El frenado de la hormona de crecimiento se llevó a cabo con la administración de 75 g. de glucosa VO. y dosificación simultánea de glicemia y GH. Los resultados expresan el promedio de tres determinaciones de la misma muestra.

### RESULTADOS

Con pruebas de laboratorio (Tabla No. 1) se observó aumento en las cifras de Prolactina (HPr), aumento en los niveles de cortisol, interpretado como respuesta a la hipoglicemia, valores normales de gastrina, gonadotropina coriónica subunidad beta, antígeno carcinoembrionario, dehidroepi-androsterona-sulfato, FSH, LH, y pruebas de función tiroidea; el balance fosfocálcico, incluyendo PTH, determinado contra la región media, también se encontró en límites normales.

Una prueba de frenado de Hormona de Crecimiento (GH) durante la curva de glicemia (Tabla No. 2) muestra aumento paradójico de GH a la hipoglicemia.

Las glicemias e insulinemias basales, después de una noche de ayuno (Tabla

No. 3) demuestran hipoglicemias importantes acompañadas de valores anormalmente altos de la insulina inmuno reactiva (IRI).

**TABLA No. 1**

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

HPr 50 ng/ml, GH 5 ng/ml, Gastrina 17 ng/ml.  
 B-HCG 5 mU/ml An. Carcinoembrionario 1.5 ng/ml.  
 Cortisol 35 ug/dl, DHEA 25 ug/dl. T3U 26.5%.  
 T4 8 ug/dl, ITL 2.12, T4N 0.71, TSH 0.5 uU/ml.  
 FSH 15 uU/ml, LH 12 uU/ml.  
 PTH-M 45 ng/dl. Ca 9.7 mg/dl, PO4 3.8 mg/dl  
 R.X. de Tórax: Normal.

**TABLA No. 2**

**CURVA DE GLICEMIA Y HORMONA DE CRECIMIENTO (75 g. de Glucosa)**

	AYUNAS	1/2 h	1h	1h	3h
Gli mg/dl	35	100	135	153	69
GH ng/ml	5	5.5	9.0	12.0	22.0

**TABLA No. 3**

**GLICEMIAS E INSULINEMIAS BASALES (Cuatro días diferentes)**

DIAS	I	II	III	IV
Gli mg/dl	28	34	36	31
IRI uU/ml	150	130	140	80

**TABLA No. 4**

**RELACIONES ENTRE GLICEMIAS E INSULINEMIAS**

**I-RELACIONES PATOLOGICAS**

(a)	(b)	(c)	(d)
$\frac{\text{Gli (mg/dl)}}{\text{IRI (uU/ml)}}$	$\frac{\text{IRI (uU/ml)}}{\text{Gli (mg/dl)}}$	$\frac{\text{IRI (uU/ml)}}{\text{Gli (mg/ml)}}$	$\frac{\text{IRI (uU/dl)}}{\text{Gli (mg/dl)}}$
2.5;	0.3;	50;	50
			-30

**II-RELACIONES DE LA PACIENTE**

I	0.187	5.357	535.7	
II	0.261	3.823	382.3	3.250
III	0.257	3.889	388.9	2.333
IV	0.387	2.580	258.0	8.000

En la tabla No. 4 se ilustran las relaciones entre glicemias e insulinemias con valores que sobrepasan ampliamente los requeridos para el diagnóstico de tumor secretante de insulina. (7, 8, 13, 34, 40).

Se practicaron estudios radiológicos que mostraron aumento del tejido blando en manos y pies (Foto No. 1) compatible con Acromegalia; no se observan signos óseos de hiperparatiroidismo. Silla Tur-



A



B

**Foto No. 1.** Estudios Radiográficos de Manos y Pies.

No se observan alteraciones osteoarticulares. Las partes blandas se encuentran aumentadas en forma universal. No hay signos de hiperparatiroidismo. Cambios compatibles con Acromegalia. (A y B).

ca (Foto No. 2) con aumento del diámetro anteroposterior y desgaste del dorso; las tomografías (Foto No. 3) confirman estos hallazgos del doble fondo con hundimiento del lado derecho, cambios éstos compatibles con lesión expansiva intraselar.

La tomografía axial computarizada (TAC) de la hipófisis demuestra el agrandamiento de la silla turca, adelgazamiento del dorso, la lesión intraselar toma intensamente el medio de contraste.

Se efectuó TAC de páncreas (Foto No. 4) observándose una masa sobre la cola del páncreas que toma intensamente el medio de contraste, su diámetro mayor es de 70 mm. con áreas de menor densidad en su interior debido a focos de necrosis. Imagen compatible con APUDOMA pancreático.



**Foto No. 2.** Radiografía de Silla Turca.

Se observa doble fondo, el diámetro anteroposterior se encuentra aumentado, con desgaste del dorso, sin alteraciones de las clinoides. No se aprecian calcificaciones intra ni supraselares.

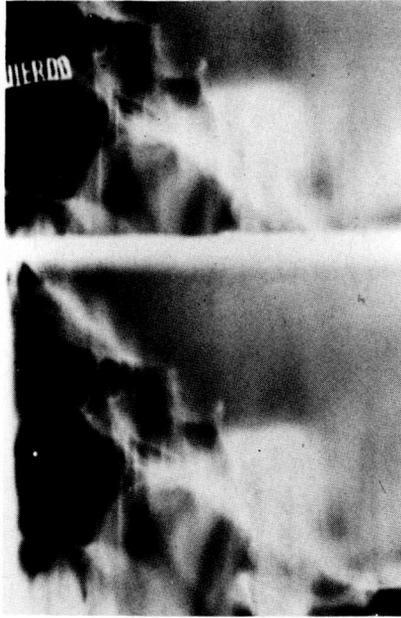
## EVOLUCION

Se instauró terapia con Bromocriptina obteniéndose descenso de las cifras de Prolactina (5 ng/ml) normalización de las menstruaciones y disminución de los tejidos blandos en extremidades.

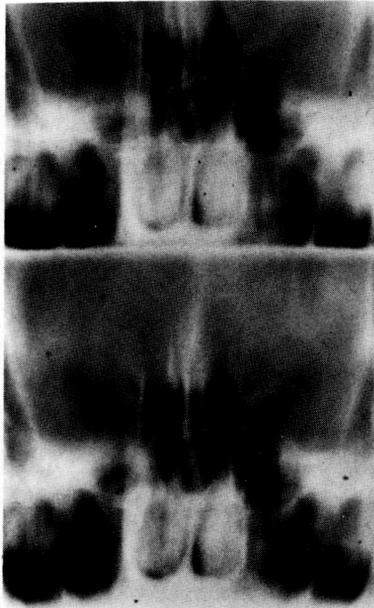
La paciente continuó con sintomatología de hipoglicemia que calmaba con la ingestión de azúcar.

Se le efectuó intervención quirúrgica consistente en pancreatometomía distal y esplenectomía. Existía masa de aproximadamente 12 cmts. de diámetro, muy vascularizada, situada sobre la cola del páncreas (Foto No. 6).

No se encontraron ganglios aumentados de tamaño. Durante la intervención la paciente recibió glucosa al 15%. La gráfica No. 1 muestra las variaciones de la glicemia e insulinemia intraoperatorias.

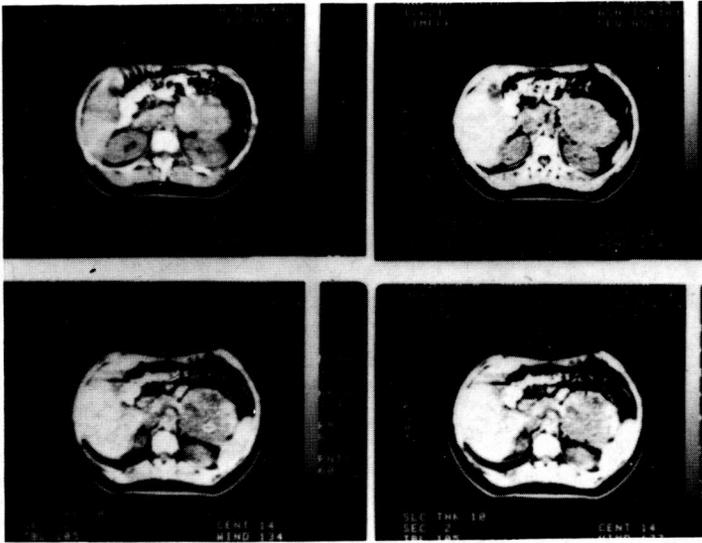


A

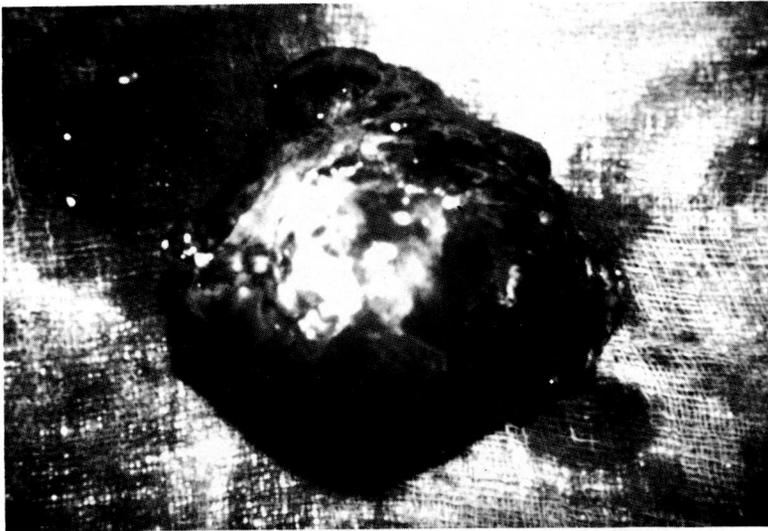


B

**Foto No. 3.** Tomografías de la Silla Turca.  
Se observa fundamentalmente el mismo fenómeno del doble fondo con hundimiento del lado derecho. No hay evidencia de otras alteraciones. Cambios en la silla turca compatibles con lesión expansiva intra selar.



**Foto No. 4.** Tomografía Computarizada de Páncreas. En la cola del Páncreas se observa una masa que toma intensamente el medio de contraste (señal), su diámetro mayor mide 70 mm., con áreas de menor densidad en su interior correspondientes a focos de necrosis. El estómago se encuentra rechazado hacia arriba y adelante.



**Foto No. 5.** Pieza Quirúrgica.  
Masa tumoral situada sobre la cola del Páncreas, muy vascularizada, su peso es de 195 g., mide 10 x 7 x 9 cms. Se encuentra bien delimitada por una cápsula fibrosa, en uno de sus extremos se reconoce tejido pancreático normal.

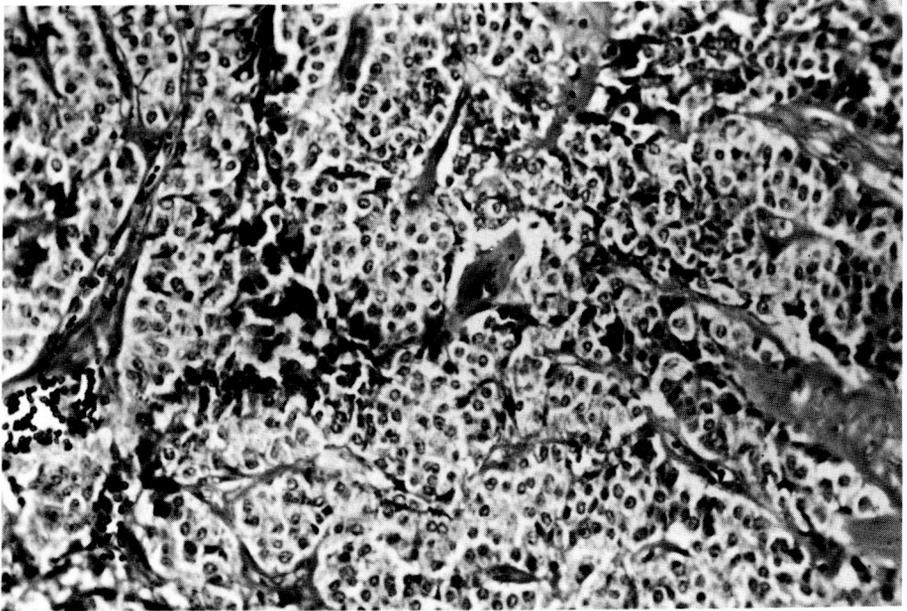
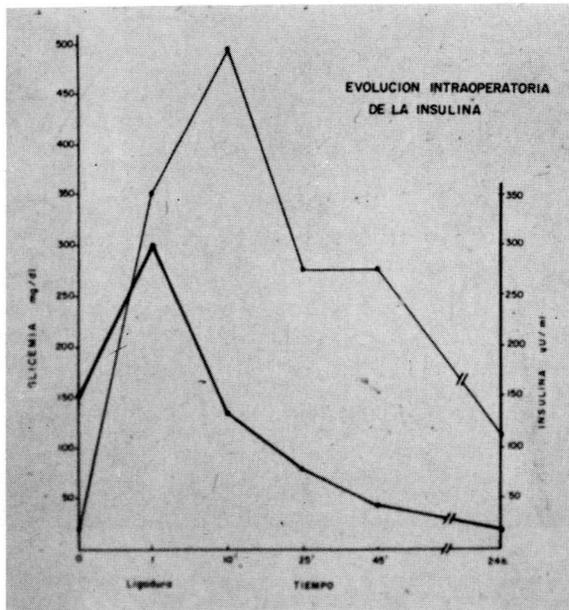


Foto No. 6. Estudios Anatomopatológicos.  
Las microfotografías muestran Insulinoma con características de benignidad.



Gráfica No. 1. Evolución intraoperatoria de la Glicemia y la Insulinemia.

Se comienza con glicemia de 25 mg/dl e IRI de 150 uU/ml; durante la manipulación del tumor se eleva la insulina a 300 uU/ml, para comenzar a descender inmediatamente se produce el pinzamiento de los vasos del tumor, hasta obtenerse valores de 37 uU/ml a los 45 minutos, a las 24 horas la glicemia es de 110 mg/dl con insulina de 14 uU/ml.

El postoperatorio se desarrolló sin complicaciones.

El estudio anatomopatológico (Foto No. 7) fué conclusivo de Insulinoma con características de benignidad.

El día 15 del postoperatorio la prueba de estímulo con TRH después de suspender prudencialmente toda medicación (Tabla No. 5), señaló niveles basales altos de Prolactina y GH, con aumentos importantes de estas dos hormonas a los 30 minutos.

**TABLA No. 5**

**PRUEBA DE ESTIMULO CON TRH**  
(15 días Post-operatorio)

	BASAL	1/2 h	1h
HPro ng/ml	30	50	34
GH ng/ml	9	15	9

Confirmándose la presencia de Adenoma Hipofisiario Mixto, secretante de hormona de crecimiento y Prolactina.

**ESTADO ACTUAL**

La paciente se encuentra asintomática, con menstruaciones regulares. Glicemia (80 mg/dl) e insulinemia (15 uU/ml) normales. GH suprimida (0 ng/ml); Prolactina normal (5 ng/ml). Recibe 5 mg/día de Bromocriptina.

**DISCUSION**

En resumen, se ilustra la historia de una paciente con endocrinopatía múltiple

tipo I, con adenoma hipofisiario mixto y tumor de los islotes pancreáticos, productor de Insulina. La historia clínica de la paciente era sugestiva de esta entidad y los datos de laboratorio fueron confirmativos de MEA-I. No se pudo demostrar compromiso de otras funciones endocrinas, especialmente las investigaciones sobre hiperparatiroidismo fueron negativas, a pesar de la alta incidencia descrita de esta afección en la MEA-I (80-90%) (3). En general los tumores insulares se encuentran en un 80% de los casos y la enfermedad hipofisiaria en un 60% (3). Es de observar que en algunos estudios en donde clínicamente ni por laboratorio se pudo demostrar el síndrome completo con el multicompromiso endocrino, los estudios anatomopatológicos sí demostraron este compromiso en el 100% de los pacientes (24).

Igualmente la constelación clásica de la MEA-I puede completarse posteriormente en el tiempo.

Es bien sabido, por razones aún no claras, que en la endocrinopatía múltiple sólo el producto de un apudoma causa el cuadro clínico y metabólico, mientras que los otros productos pueden permanecer silenciosos (5).

Se ha descrito MEA-I con tumores insulares claramente significativos desde el punto de vista clínico en un 85% de los casos y tumor hipofisiario clínicamente significativo en un 65% de los casos (45). En una extensa revisión de MEA-I (3) se encontró compromiso pancreático en 65 de 85 casos, con hipoglicemia en un 36%.

Los informes de pacientes con MEA han venido apareciendo desde antes de 1953 época en la cual Underdahl (41), en la clínica Mayo, describió ocho pacientes con adenomas hipofisiario, paratiroideo y pancreático. El aspecto genético de estos tumores fué estudiado por Wermer (43) en 1954, reconociéndose el Síndro-

me por el nombre de este último. Muy poco tiempo después Verner y Morrison (42) describieron un síndrome de endocrinopatía múltiple caracterizado por diarrea acuosa, hipocalemia y aclorhidria (WDHA).

Es de anotar que estas descripciones aparecen mucho antes del concepto APUD (Amine Uptake Precursors and Decarboxilation) propuesto por PEARSE en 1968 (26) y del término APUDOMA utilizado por primera vez por SZIJJ en 1969 (36).

El insulinoma parece ser la causa más frecuente de hiperinsulinismo orgánico; las primeras demostraciones de este tipo de tumor fueron hechas en 1927 por WILDER y colaboradores (44) y por W.J. Mayo (43) quien encontró en el abdomen de un colega un carcinoma del páncreas, un extracto del cual producía un factor hipoglicémico, muy probablemente la insulina.

Los insulinomas en general son tumores benignos (95%), únicos (90%). La MEA-I se encuentra asociada en un 5% (11, 46) por el contrario y el 30% de los pacientes con MEA-I, tienen insulinomas (11) siendo este tumor el segundo en incidencia, después del gastrinoma (15%-26%) (16).

La incidencia de MEA-I en los pacientes con hiperparatiroidismo ha sido estudiada en 16% (19, 25).

Los tumores hipofisarios pueden ser no funcionantes, productores de hormona de crecimiento, prolactina o ACTH (31).

Nuestro conocimiento sobre el sistema Neuroendocrino Difuso (Nombre propuesto hoy en día), implicando una función de regulación fisiológica (16), han evolucionado paralelamente a la demostración de los tumores, producto de estas células. Inicialmente descrito por FEY-

TER (9, 10) en 1930 en su estudio sobre el sistema de "Células claras", posteriormente sistematizado por PEARSE con el acrónimo de sistema APUD, pudo organizarse una serie de células difusamente distribuidas en todo el organismo, con características estructurales semejantes y sin aparente funcionalidad relacionada. El número reconocido de estas células ha crecido considerablemente y se han podido ordenar en una división central (Hipófisis, Pineal, Hipotálamo) y una división periférica (tracto alimenticio, páncreas, células C del tiroides, sistema simpático, melanocitos, células del cuerpo carotídeo (Tipo I), pulmón y tracto urogenital) (27, 22).

Debido a que las células neuroectodérmicas de la cresta neural poseen características APUD, esto llevó a PEARSE a proponer inicialmente este origen para todas las células del sistema; esta afirmación parece cierta para las células C del tiroides, médula adrenal, sistema simpático y otras. Sin embargo, la división central del sistema APUD es de origen neuroectodérmico, no derivado de la cresta neural y el componente periférico más voluminoso: El sistema gastroenteropancreático, tiene su origen en el endodermo (1, 29).

En el momento actual no es posible incluir a las células paratiroides en el Sistema APUD, ya que ellas no poseen la Enolasa específica Neuronal (37), el marcador universal del Sistema; permanece en el misterio, por lo tanto, la participación de la paratiroides en las endocrinopatías múltiples MEA-I y MEA-II.

El caso relatado en el presente informe presentaba los síntomas de trastornos menstruales que acompañan a la hiperprolactinemia y los signos de Acromegalia producto de la hipersecreción de hormona de crecimiento, originadas por un tumor hipofisario mixto productor de prolactina y hormona del crecimiento, como ha sido documentado por otros au-

tores (6). La administración de anticonceptivos orales puede acelerar el crecimiento de prolactinomas, en algunas personas susceptibles (23), al tiempo que enmascara la amenorrea, impidiendo que las pacientes consulten por esta causa. En nuestro caso se ha descartado la posibilidad de una hipersecreción de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), producida en el páncreas, ya que los casos informados de tumor pancreático productor de esta hormona y acompañados por lo tanto de Acromegalia, el hiperinsulinismo estuvo ausente y además no se observó tumor hipofisiario (14, 38).

Por otro lado la aplicación experimental de GHRH carece de efecto estimulatorio sobre la secreción de Prolactina (39). En nuestra paciente se observan cifras basales altas de Prolactina y hormona de crecimiento y un aumento de estas hormonas post-aplicación de TRH, cuando estas dosificaciones se practicaron después de extirpación del tumor pancreático. (15).

Los tumores productores de GH paradójicamente pueden ser frenados con agentes dopaminérgicos (22) e inversamente responden al estímulo con TRH, lo cual parece implicar un trastorno en el mensaje mediado por los receptores de la membrana celular, al igual que la respuesta paradójica a la hiperglicemia (32); el tamaño de la insulinoma fué de 12 cms., ampliamente mayor a los 7 cms. límite usualmente fijado como índice de benignidad; los títulos de marcadores de malignidad como el antígeno carcinoembrionario y la sub-unidad Beta de la gonadotropina coriónica estuvieron bajos acordes con el diagnóstico anatomopatológico de tumor benigno (17).

Recientemente Orci y colaboradores (4) han publicado un estudio morfológico y funcional de los insulinomas, proponiendo su clasificación en dos grupos: Tipo A

(Trabecular), con células Beta típicas, bien granuladas, disposición trabecular, patrón uniforme de inmunofluorescencia, elevación moderada de proinsulina en sangre y supresibilidad de la IRI en suero por agentes como la somatostatina y el diazóxido. El grupo B (Medular) presenta disposición histológica medular y características contrarias al grupo anterior, incluyendo resistencia a la supresión con somatostatina o diazóxido.

En nuestro caso no fue posible, por razones técnicas, clasificar en ninguno de los grupos el tipo de tumor.

También nos plantea el interrogante sobre el origen de los prolactinomas atribuidos a la no llegada de la dopamina a la hipófisis o a una alteración de los receptores dopaminérgicos de los lactotrofos (20).

Esta paciente presentaba signos y síntomas clásicos de neuroglucopenia y secreción excesiva de catecolaminas, muy bien descritos por ella con el término de "morideras", sus trastornos de conducta, como en la mayoría de las insulinomas (2), fueron atribuidos a un origen psiquiátrico y tratados como tales.

El diagnóstico de los apudomas depende principalmente del conocimiento de los síndromes clínicos que ellos pueden producir y de las posibilidades de asociaciones. En la actualidad las técnicas de radio-inmunoanálisis permiten la dosificación de la gran mayoría de las hormonas producidas por los apudomas; las técnicas radiográficas simples, tomográficas, ultrasonográficas, tomografía axial computarizada, angiografías y tomas selectivas de muestras, solas o combinadas permiten la localización anatómica de las lesiones.

Es importante reconocer la naturaleza de estos tumores debido a que el pronóstico a menudo es mejor que el de los tumores de otro origen y los pacientes pue-

den beneficiarse de cirugía y/o terapia médica específica con drogas desarrolladas recientemente (21).

### SUMMARY

In Multiple Endocrinopathy type I there are tumors, or hyperplasia, simultaneously in hypophysis, parathyroid glands and pancreas, and clinical signs of multiple endocrine hyperfunction.

This is the report of a young woman with symptoms consistent with hypoglycemia and clinical signs of acromegaly. Laboratory tests demonstrated hypoglycemia

with hyperinsulinemia, hyperprolactinemia and high secretion of somatotropin, with paradoxical response to hyperglycemia and stimulation with TRH.

Tumors of pancreatic *beta*-cells (insulinoma) and of hypophysis (mixed prolactinoma, somatotropinoma) were diagnosed and the patient underwent surgery with the successful removal of the pancreatic apudoma, and received bromocryptine with total remission of her symptoms.

Modern concepts on multiple neuroendocrine lesions are discussed.

### BIBLIOGRAFIA

1. Andrew A.: The APUD concept, Where has it led us? Br. Med. Bull. 38: 221-225, 1982.
2. Anthony D. et al.: Personality disorder and hypoglycemia. Diabetes 22: 664-675, 1973.
3. Ballard H.S., Frame B., Hartsock R. J.: Familial multiple endocrine adenoma peptic ulcer complex. Medicine (Baltimore), 43: 481-516, 1964.
4. Berger M. et al.: Functional and morphologic characterization of human insulinomas. Diabetes 32: 921-931, 1983.
5. Broder L. E., Carter S. K.: Pancreatic islet cell carcinoma I-clinical features of 52 patients. Ann Intern. Med. 79: 101-107, 1973.
6. Cryer P. E., Jacobs L. S.: Daughaday W. H. Regulation of growth hormone and prolactin secretion in Patients with Acromegaly and/or excessive prolactin secretion. Mt Sinai J. Med. 40: 402-443, 1973.
7. Fajans S. S., Floyd J. C.: Fasting hypoglycemia in adults. N. Eng. J. Med. 294: 766-772, 1976.
8. Fajans S. S., Floyd J. C. Jr.: Hypoglycemia: how to manage a complex disease. Mod. Med. 41: 24-31, 1973.
9. Feyter F. Uber diffuse Endokrine Epitheliale Organe, p. 6-17. Leipzig: Barth. 1938.
10. Feyter F. The Clear cell system: The peripheral endocrine (paracrine) glands. pp. 134-144. Endocrinology, Taylor S. (Ed.) London: Heinemann, 1971.
11. Galland R. B. Apudomas of The Gut, en Welbourn R. B. (ed). Tumors of the neuroendocrine system (APUD cell tumors APUDOMAS). Current Problems in Surgery 21: No. 9 pp. 43-64. Chicago III. (USA) Year Book Medical Publishers Inc. 1984.
12. Gorlin R. J. et al.: Multiple mucosal neuroomas, pheochromocytoma and medulary carcinoma of thyroid A Syndrome. Cancer. 22: 293-299, 1968.
13. Grunt J.A. et al.: Blood sugar, serum insulin and free fatty acid interrelationships during intravenous tolbutamide testing in normal young adults and in patients with insulinoma. Diabetes. 19: 122-126, 1970.
14. Guilleman R. et al.: Growth Hormone-Releasing Factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. Science. 218: 585-587, 1982.
15. Irie M. Tsumishima T.: Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. J. Clin Endocrinol. Metab. 35: 97-100, 1972.
16. Jensen R. T. et al.: Zollinger-Ellison syndrome, current concepts and management. Ann Intern. Med. 98: 59-75, 1983.

17. Kahn C. R., Rosen S. W., Weintraub B. D. et al.: Ectopic production of chorionic gonadotropin and its subunits by islet cell tumors: a specific marker for malignancy. *N. Eng. J. Med.* 297: 565-569, 1977.
18. Knudson A. G., Strong L. C.: Mutation cancer, neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J. Hum. Genet.* 24: 514, 1972.
19. Lamers C. B., Froeling P. G.: Clinical significance of hyperparathyroidism in familial multiple Endocrine Adenomatosis Type I (MEA-I). *Am J. Med.* 66: 422-424, 1979.
20. Lastra G.: Hiperprolactinemia. *Rev. Fac. Med. U. N.* 39: 143-157, 1981.
21. Lequesne L. P., Daggett P. R.: Insulin tumors of the pancreas, en Johnston I. D. A. Thompson N. W. (Ed.) *Endocrine Surgery*, London, Butterworths, 1983.
22. Liuzzi A., Chiodini P. G., Botalla L. et al.: Decreased plasma growth hormone (GH) levels in acromegalics following CB 154 (2-Br-ergocryptine) administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 910-912, 1974.
23. Lloyd A. M., Meares J. D., Jacobi J.: Effects of oestrogens and bromocriptine on in vivo secretion and mitosis of prolactin cells. *Nature.* 235: 497, 1975.
24. Majewski S. T., Wilson S. D.: The MEA-I syndrome an all or none phenomenon? *Surgery* 86: 475-484, 1979.
25. Mallette L. E. et al.: Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine* 53: 127-146, 1974.
26. Pearse A. G. E.: Common cytochemical and ultrastructural characteristic of cells producing polypeptides hormones (The APUD Series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C Cells and calcitonin. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol)* 170: 71-80, 1968.
27. Pearse A. G. E.: The cytochemical and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 17: 303, 1969.
28. Pearse A. G. E.: The APUD Concepts: embryology, cytochemistry and ultrastructure of the diffuse neuroendocrine system, en Fiesen S. R. (Ed.) *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes*. Philadelphia J. B. Lippincott Co. 1978.
29. Pearse A. G. E.: The diffuse neuroendocrine system: An extension of the APUD concept, en Cuello A. C. (Ed.) *Cotransmission*, New York, Macmillan, 1982.
30. Pont, A.: Multiple endocrine neoplasia syndromes. *West. J. Med.* 132: 301-313, 1980.
31. Prosser P. R., Karam J. H., Townsend J. J.: Prolactin secreting pituitary adenomas in multiple endocrine adenomatosis type I. *Ann. Intern. Med.* 91: 41-44, 1979.
32. Samaan N. A., Lehuens M. E., Jesse R. H. Jr.: Serum growth hormone and prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with acromegaly before and after surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 957-963, 1974.
33. Schimke R. N.: Multiple endocrine adenomatosis syndromes. *Adv. Intern. Med.* 21: 249-265, 1976.
34. Service F. J. et al.: Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin. Proc.* 51: 417-429, 1976.
35. Sipple J. H.: The Association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J. Med.* 32: 163-166, 1961.
36. Sziij I., Csapo Z., Lazlo F. A., Kovacs K.: Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. *Cancer* 24: 167-173, 1969.
37. Tapia F. J. et al.: Neuron - Specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. *Lancet.* 1: 808-811, 1981.
38. Thorner M. O.: Somatotroph Hyperplasia: Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a Growth Hormone-releasing Factor. *J. Clin. Invest.* 70: 965-977, 1982.
39. Thorner M. O., Rivier J., Spiess J. et al.: Human pancreatic Growth Hormone-releasing Factor selectively stimulates Growth Hormone secretion in man. *Lancet.* 1: 24-28, 1983.
40. Turner R. C. et al.: Control of basal insulin secretion with special reference to the diagnosis of insulinomas. *Br. Med. J.* 2: 132-135, 1971.
41. Undedahl L. O., Wooler L. B., Black B. M. Multiple Endocrine adenomas, Report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic Islets were involved, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13: 20-47, 1953.
42. Verner J. V. Jr., Morrison A. B.: Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery dia-

- rrhea and hypokalemia. *Am. J. Med.* 25: 374-380, 1958.
43. Wermer P.: Genetics aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am. J. Med.* 16: 363-370, 1954.
44. Wilder R. M., Allan F. N., Power M. H., Rorterson H. E. Carcinoma of islands of pancreas, hyperinsulinism and hypoglycemia *J. Am. Med. Ass.* 89: 348-355, 1927.
45. Wilson S. D.: Wermer's Syndrome: Multiple Endocrine Adenopathy Type I, en Friesen S. R. (ed) *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes.* Philadelphia J. B. Lippincott Co., 1978.
46. Wilson S. D.: Ulcerogenic tumors of the pancreas: The Zollinger Ellison Syndrome. Carey L. C. (Ed.) *The Pancreas* St. Louis: Mosby, 1973.