

# Evolución de tumores hipofisarios en miembros de una familia con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1

C. ALONSO RODRÍGUEZ, A. LISBONA GIL, S. SANCHA CANALES, Y F. ESTEBAN ALONSO<sup>a</sup>

*Servicios de Endocrinología y de <sup>a</sup>Radiología.  
Hospital Militar Central Gómez Ulla. Madrid.*

Se describe la evolución de prolactinomas en 2 pacientes de una misma familia con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. El diagnóstico se realizó precozmente en dos hermanos con edades de 21 y 14 años, sin síntomas, mediante técnicas de cribado hormonal y genético, y se confirmó mediante resonancia magnética de la hipófisis. Las concentraciones plasmáticas de prolactina se normalizaron en ambos pacientes tras tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, mientras en uno de los pacientes la masa tumoral llegó a desaparecer totalmente, en el segundo siguió creciendo por lo que se requirió cirugía transesfenoidal.

## DIFFERENT OUTCOME OF PITUITARY TUMORS WITHIN MEMBERS OF A FAMILY WITH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1

**The outcome of prolactinoma in two members of the same family with multiple endocrine neoplasia type 1 is reported. Early diagnosis was made in two brothers aged 21 and 14 years old by hormonal and genetic screening and was confirmed by nuclear magnetic resonance of the pituitary. Plasma prolactin levels returned to normal in both patients in response to treatment with dopamine agonists. However, while in one patient the tumoral mass disappeared completely, in the other, the tumor continued to grow and required transphenoidal surgery.**

*Key words:* Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Pituitary tumor. Prolactinoma. Dopamine agonists. Cabergoline.

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) es una enfermedad infrecuente que se transmite por herencia autosómica dominante y que, cuando se desarrolla completamente, cursa con la asociación en un mismo individuo de hiperparatiroidismo primario, tumores pancreáticos o del tracto digestivo y tumores de hipófisis. Para su diagnóstico es suficiente con que coincidan en la misma persona dos de las tres enfermedades endocrinas típicas antes citadas, si bien también se considera válido el diagnóstico cuando en un familiar de primer grado de un individuo diagnosticado de síndrome de MEN-1 se detecta una sola de las entidades integrantes del síndrome<sup>1</sup>.

El hiperparatiroidismo primario habitualmente debido a hiperplasia de las paratiroides constituye la entidad más frecuente y la aparición más precoz en el síndrome de MEN-1, si bien en muchos casos permanece asintomático durante años y su única evidencia son las alteraciones bioquímicas<sup>2,3</sup>. La segunda entidad en frecuencia en la mayoría de las series son los tumores enteropancreáticos, con una prevalencia del 30 al 75% de las personas afectadas por el síndrome<sup>4</sup>, mientras que la implicación de la hipófisis

*Palabras clave:* Neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Tumor hipofisario. Prolactina. Prolactinoma. Agonistas dopaminérgicos. Cabergolina.

Correspondencia: Dr. César Alonso.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Militar Central Gómez Ulla.  
Glorieta del Ejército, s/n. 28047 Madrid.

Manuscrito recibido el 8-10-2001; aceptado para su publicación el 11-3-2002.

**TABLA 1. Cribado de parámetros de metabolismo fosfocálcico en los hijos del paciente de referencia con síndrome de MEN-1**

Iniciales	Edad	Calcio total	Calcio iónico	Fósforo	Proteínas	Calcio orina 24 h	Fósforo orina 24 h	PTH
AES	22	10,23	4,23	4,39	7,89	294	1.562	16
EES	21	11,66	4,93	2,66	7,67	799	1.466	45
HES	18	10,47	4,25	3,97	8,14	291	454	11
LES	14	10,71	4,47	3,63	7,80	281	486	23
AES	12	10,34	4,43	4,57	7,45	226	669	18
IES	9	10,54	4,51	5,12	7,46	153	584	15
JES	6	10,17	4,49	5,48	7,06	175	466	19

Valores normales de las concentraciones plasmáticas de: calcio total: 8,1 a 10,7 mg/dl; calcio iónico: 2 a 5 mg/dl; fósforo: 2,7 a 5 mg/dl; proteínas totales: 6,6 a 8,7 g/dl, y PTH intacta: 10 a 60 pg/ml. Valores normales de calciuria: 100 a 320 mg/24 h y de fosfaturia: 300 a 1.500 mg/24 h.

anterior es mucho menos frecuente que la de las paratiroides y algo inferior a la del páncreas y tracto enteral en gran parte de las series<sup>5</sup>, variando su presencia entre el 30 y el 60% de los casos<sup>6</sup>. Los tumores hipofisarios no suelen ser la entidad clínica inicial del síndrome de MEN-1, y sólo lo son en el 18% de los casos, frente a los tumores enteropancreáticos y al hiperparatiroidismo primario, que son la manifestación clínica inicial en el 32 y el 50% de los casos, respectivamente<sup>5</sup>. Sin embargo, se ha descrito que, a diferencia de lo que sucede en adultos, en los que la aparición del hiperparatiroidismo constituye la manifestación clínica más precoz, en los adolescentes y jóvenes de 25 años, los tumores hipofisarios suelen preceder en años a la aparición del hiperparatiroidismo<sup>7</sup>.

Los prolactinomas constituyen los tumores hipofisarios más frecuentes en la mayoría de las series<sup>8</sup>. Muchas veces son asintomáticos y, en ocasiones, cursan con amenorrea, galactorrea e infertilidad. Muchos casos de tumores hipofisarios de las primeras series del síndrome de MEN-1, considerados como no funcionantes, corresponden en realidad a prolactinomas<sup>9</sup>. Menos frecuentes son los tumores productores de hormona de crecimiento responsables de cuadros de acromegalia que, en ocasiones, se asocia a hiperprolactinemia. Con menor frecuencia se han descrito tumores productores de ACTH. Los tumores hipofisarios en el síndrome de MEN-1 suelen ser adenomas, generalmente microadenomas.

La mortalidad del síndrome de MEN-1 en muchos casos no está relacionada con las complicaciones derivadas de las entidades específicas del mismo y, cuando se debe a las mismas, las causas más frecuentes son los tumores enteropancreáticos y la enfermedad ulcerosa<sup>10</sup>. La presencia de tumores hipofisarios en estos pacientes no está descrita como causa frecuente de mortalidad. No hemos encontrado en las series principales de síndrome de MEN-1 referencias específicas a la evolución de los tumores hipofisarios, se asume que no es diferente de la de los casos esporádicos.

En este trabajo se detallan el diagnóstico y la evolución de los tumores hipofisarios detectados en 2 pacientes de una misma familia con síndrome de MEN-1.

## CASOS CLÍNICOS

Los datos que presentamos corresponden a 2 hijos de un paciente recientemente diagnosticado de síndrome de MEN-1. Ambos estaban asintomáticos y su diagnóstico se hizo en el curso del cribado bioquímico, que se realizó a todos los familiares de primer grado del paciente de referencia, siguiendo las recomendaciones internacionales al respecto<sup>11</sup>. Posteriormente, el estudio genético realizado en los mismos miembros de la familia confirmó la presencia de la alteración genética responsable del síndrome exclusivamente en los 2 hijos con alteraciones bioquímicas.

### Caso clínico de referencia

JES. Varón de 49 años, fue el primer miembro de la familia en quien se realizó el diagnóstico del síndrome de MEN-1 en enero de 1999. En la anamnesis destacaba historia de nefrolitiasis desde los 21 años con eliminación de cálculos de oxalato cálcico. Fue intervenido de litiasis de riñón izquierdo a los 24 años. Hacía 4 años había sido diagnosticado de úlcus duodenal con infección por *Helicobacter pylori* asociada a múltiples erosiones en el bulbo duodenal, esofagitis irritativa y hernia de hiato. Tras tratamiento médico, desaparecieron los síntomas y permaneció el paciente asintomático durante el año siguiente. A mediados de 1998, el enfermo comenzó a presentar distensión y dolor abdominal, flatulencia, náuseas, anorexia y pérdida de peso, síntomas que fueron en aumento, y en la ecografía y TC abdominal se le detectó una tumoración oval de 2,4 cm de diámetro en el cuello del páncreas. Por presentar calcio sérico superior a 12 mg/dl, con elevación del calcio iónico y disminución del fósforo, se completó el estudio del metabolismo fosfocálcico, y se le diagnosticó hiperparatiroidismo primario por hiperplasia de paratiroides. Entre los antecedentes familiares, cabía destacar el hecho de que el padre del paciente hubiera fallecido con 63 años con presencia de úlcus gástrico e historia de nefrolitiasis. Su único hermano de 51 años estaba diagnosticado de hiperparatiroidismo primario con nefrolitiasis y nefrocalcinosis y, tras dos intervenciones en las que se le habían extirpado tres paratiroides y media, persistía con hipercalcemia marcada.

Nuestro paciente de referencia, cuya evolución no se describe por no presentar afección hipofisaria, tenía 7 hijos, todos ellos asintomáticos cuando se realizó el diagnóstico de síndrome de MEN-1 en el padre. En ellos, se procedió a descartar la existencia de la enfermedad haciendo un cribado bioquímico y hormonal, cuyos resultados se refieren en las tablas 1 y 2.

**TABLA 2. Cribado de concentraciones plasmáticas basales de hormonas de la hipófisis anterior, gastrina, insulina y glucosa en los 7 hijos del paciente de referencia diagnosticado de síndrome de MEN-1**

Iniciales	Edad	GH	LH	FSH	ACTH	TSH	PRL	Gastrina	Insulina	Glucosa
AES	22	2,8	4,7	2,7	25	2,2	6	93	1	89
EES	21	0,4	4,8	4,2	21	2	62	79	15	78
HES	18	0,8	15,3	4,7	14	0,8	13	87	20	90
LES	14	4	8	5,8	47	4,6	34	58	15	82
AES	12	1,2	6,7	6,1	27	0,5	7	125	10	78
IES	9	3	2,8	3,4	11	2,2	9	128	1	84
JES	6	2,6	4,5	4,1	20	3	9	107	3	80

Valores normales de las concentraciones plasmáticas de: hormona de crecimiento (GH): 0,2 a 4 ng/ml; prolactina (PRL): 1 a 20 ng/ml; FSH: 1,5 a 10 mUI/ml; LH: 1 a 10 mUI/ml en varones y 1 a 26 mUI/ml en mujeres en fase folicular; ACTH: 10 a 60 pg/ml; TSH: 0,2 a 5 U/ml; gastrina: 0 a 130 pg/ml; insulina: 2 a 25 U/ml, y glucosa: 70 a 109 mg/dl.

**TABLA 3. Evolución de las concentraciones plasmáticas de prolactina en los dos hermanos con adenoma hipofisario de una familia con síndrome de MEN-1**

	Prolactina (ng/ml)						
	01/99	03/99	06/99	09/99	01/00	06/00	01/01
EES	62	52-69	37*	18**	12,2**	8**	16,8**
LES	34	81	21*	7*	6,7*	6**	6,7**

Las determinaciones están realizadas sin tratamiento, en tratamiento con cabergolina \*0,25 mg/semana o con \*\*0,50 mg/semana.

Revisando los parámetros de metabolismo fosfocálcico, llamaban la atención las concentraciones en el segundo hijo (EES), que presentaba elevación del calcio plasmático total de la calciuria, fosfatúria y la concentración de parathormona intacta en plasma era inapropiadamente elevada en relación a su calcemia (tabla 1). La cuarta hija (LES) presentaba una ligera elevación del calcio plasmático total de 10,71 mg/dl, pero el resto de los parámetros que pudieran sugerir un hiperparatiroidismo eran normales (tabla 1).

Como método de despistaje inicial de tumores enteropancreáticos, se midieron en los miembros de la familia las concentraciones plasmáticas de gastrina e insulina, variantes más frecuentes de tumores neuroendocrinos en el síndrome de MEN-1<sup>12</sup>, siendo en todos ellos normales, si bien en los 3 hijos más jóvenes las concentraciones de gastrina se aproximaban al límite máximo de la normalidad.

En las concentraciones plasmáticas basales de las hormonas de la hipófisis anterior (tabla 2) destacaba la elevación de la prolactina en el segundo hijo EES (66 ng/ml) y en la cuarta hija LES (34 ng/ml). Este último valor moderadamente elevado con respecto al límite alto de la población adulta normal de 20 ng/ml era claramente superior al del resto de sus hermanos, con excepción del segundo. También llamó la atención el valor de hormona de crecimiento en la cuarta hija (LES), si bien no presentaba ningún signo ni síntoma sugestivos del exceso de acción de esta hormona, y la repetición de las determinaciones de la misma dieron valores de 0,4 y 0,9 ng/ml, y la medición simultánea de las concentraciones plasmáticas de IGF-1, fue de 250 y 310 ng/ml, respectivamente (valores normales para la edad de la paciente 60 a 440 ng/ml).

El despistaje de la enfermedad se completó con la realización de un estudio molecular del gen MEN-1 (*11q13*) responsable del síndrome de MEN-1 a partir de una muestra de sangre periférica en el paciente de referencia, en sus 7 hijos y en su único hermano. Se hizo análisis directo del exón 10

mediante secuestación automática, y se confirmó que el paciente de referencia JES, su segundo hijo (EES), su cuarta hija (LES) y su único hermano eran portadores de la mutación (7605dup10pb) responsable de la enfermedad. Los 5 hijos restantes del paciente de referencia no habían heredado el cromosoma paterno portador de la alteración.

Ante estos datos nos centramos en el estudio de los familiares portadores y, en concreto, en el de los dos hijos afectados, únicos con alteraciones hormonales sugestivas de patología hipofisaria, cuya historia y evolución resumimos a continuación.

### Caso clínico 1

EES. Varón de 21 años que refería haber tenido ocasionalmente episodios de mareos con sudoración que cedían espontáneamente. En los antecedentes personales destacaban diversas fracturas y esguinces por traumatismos. La exploración física era normal. Peso: 79,9 kg, talla: 175 cm, PA: 110/75 mmHg. Ante la confirmación de concentraciones elevadas de calcio total e iónico y disminuidas de fósforo se practicó una gammagrafía de paratiroides con MIBI-Tc 99m que delimitó en extremo caudal derecho una imagen persistente que podía corresponder a hiperplasia o adenoma de paratiroides. En la ecografía se apreciaban imágenes ovoides de 9 mm en el tercio caudal de cara posterior de ambos lóbulos tiroideos que podían corresponder a paratiroides. La densitometría ósea presentaba unos valores muy disminuidos con respecto a su edad y sexo, valorándose en un 71% en columna lumbar y en un 79% en cadera, con riesgo alto de fractura.

Tras encontrar en el cribado familiar una elevación de la prolactina en plasma de 62 ng/ml, se repitió esta determinación confirmándose valores elevados de 52 y 69 ng/ml (tabla 2), por lo que se realizó al paciente una resonancia magnética (RM) de silla turca que evidenció una imagen hipodensa de 4,4 mm en zona posterior izquierda de la hipófisis, con ligera desviación contralateral del tallo hipofisario (fig. 1).

Ante la existencia del microprolactinoma en este paciente, se instauró tratamiento con cabergolina (0,25 mg/semana) con lo que en el siguiente control de prolactina, a los 3 meses, las concentraciones plasmáticas fueron de 34 ng/ml, todavía elevadas, por lo que se aumentó la dosis de cabergolina a 0,5 mg/semana, lográndose así normalizar los siguientes controles hormonales (tabla 3). Se realizó una nueva RM de hipófisis, 8 meses después de la primera, que mostró una glándula hipofisaria disminuida de tamaño, excavada en su cara superior y sin evidencia de lesión en su interior (fig. 1). Esta imagen se confirmó en una nueva RM hecha un año después.

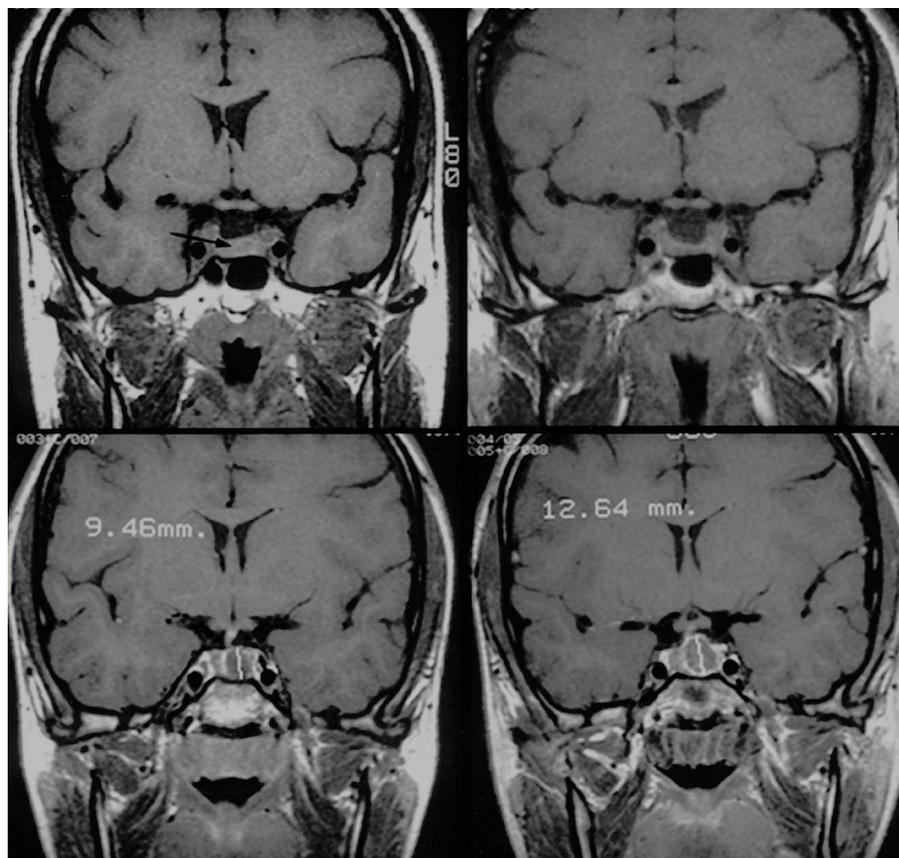


Fig. 1. Diferente evolución de tumores hipofisarios en miembros de una misma familia con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

Caso clínico 1. En la imagen superior izquierda se evidencia una pequeña hiposeñal hipofisaria con márgenes precisos (flecha), compatible con microadenoma. La imagen superior derecha muestra ausencia de lesión en un corte similar, hecho tras 8 meses de tratamiento con cabergolina.

Caso clínico 2. En la imagen inferior izquierda se aprecia un adenoma hipofisario de 9,46 mm de diámetro. La imagen inferior derecha refleja un estudio posterior con aumento de su tamaño a 12,64 mm de diámetro vertical, con acortamiento del tallo y obliteración de la cisterna supraselar.

### Caso clínico 2

LES. Mujer de 14 años, cuarta hija de referencia con síndrome de MEN-1. No presentaba síntomas sugestivos de hiperprolactinemia en la anamnesis. La paciente había presentado la menarquia a los 13 años y tenía menstruaciones cada 22-24 días, de 5 días de duración. La exploración física fue normal. Peso 51,1 kg para un talla de 150 cm y PA: 110/70 mmHg.

En el cribado bioquímico destacaba la existencia de una hiperprolactinemia moderada de 34 ng/ml. Asimismo, las concentraciones de calcio plasmático total estaban ligeramente aumentadas, si bien el resto de los parámetros de metabolismo fosfocálcico, las concentraciones de parathormona y la gammagrafía de paratiroides no confirmaron la existencia de hiperparatiroidismo primario. Una nueva prolactina plasmática fue de 81 ng/ml (tabla 3). La RM de silla turca demostró la existencia de una lesión redondeada de 9 mm de diámetro, en porción anteroizquierda de la hipófisis con desplazamiento contralateral del tallo hipofisario, acortado, que deformaba levemente la adenohipófisis.

Al igual que en su hermano (EES), se inició tratamiento en la paciente con dosis de 0,25 mg/semana de cabergolina, lográndose normalizar las concentraciones de prolactina (21 ng/ml) en el primer control hecho a los 3 meses, ante lo cual se mantuvo el tratamiento (tabla 3). A los 8 meses de tratamiento se repitió la RM, que reveló un ligero aumento del tumor hipofisario, que presentaba un diámetro vertical de 9,46 mm (fig. 1). En otra RM, realizaba 11 meses después, el tumor hipofisario había seguido creciendo hasta tener un diámetro vertical de 12 mm con mayor acortamiento del ta-

TABLA 4. Evolución de los adenomas hipofisarios en los dos hermanos en los que fueron detectados, en una familia con síndrome de MEN-1. Las cifras corresponden al diámetro mayor del adenoma hipofisario, expresado en milímetros

	04/99	01/00	01/01	06/01
EES	4,4	Imperceptible	—	—
LES	9	9,46*	12**	12,64**

Las determinaciones están hechas sin tratamiento, en tratamiento con cabergolina \*0,25 mg/semana o con \*\*0,50 mg/semana.

llo hipofisario y mayor obliteración de la cisterna supraselar. Ante esta evolución desfavorable, y a pesar de la persistencia de concentraciones normales de prolactina, se optó por aumentar la dosis de cabergolina. En una posterior RM, realizada 4 meses después, se detectó un mayor crecimiento del tumor hipofisario que tenía un diámetro vertical de 12,64 mm (tabla 4 y fig. 1). Por este motivo, se estableció indicación quirúrgica que se realizó el 11 de junio de 2001 y en la que se practicó adenomectomía selectiva por vía transesfenoidal, con resultado satisfactorio. Los estudios inmunohistoquímicos fueron positivos para prolactina.

### COMENTARIOS

Los tumores hipofisarios constituyen la entidad clínica menos frecuente en la mayoría de las series de pacientes con síndrome de MEN-1<sup>5,6</sup> y, cuando son detectados, su tratamiento no difiere significativamen-

te del indicado en los tumores hipofisarios esporádicos. En la familia del paciente de referencia diagnosticado de síndrome de MEN-1, las técnicas de cribado metabólico, hormonal y genético permitieron detectar precozmente en dos miembros de 21 y de 14 años la presencia de un microprolactinoma. En el primero, asociado a hiperparatiroidismo, y en el segundo como entidad aislada. El diagnóstico de prolactinoma se fundamenta en que la prolactina es la única hormona hipofisaria elevada, aunque de forma moderada. No parece probable que la hiperprolactinemia fuera secundaria a la interrupción del tono dopaminérgico hipotalámico por un tumor no funcionante, pues el tamaño inicial de los mismos no apoya esta hipótesis. En este sentido, la presencia de prolactinomas en los 2 pacientes con patología hipofisaria confirma la observación de que este tipo de tumores se dan con mayor frecuencia en pacientes con síndrome de MEN-1<sup>8</sup>.

Ante este diagnóstico, se instauró tratamiento con agonistas dopaminérgicos, con el objetivo de inhibir la secreción de prolactina y la actividad mitogénica de las células lactotropas<sup>13</sup>. De estos fármacos se seleccionó la cabergolina por su alta afinidad y selectividad por los receptores D2 y por su larga vida media que permite su utilización 1-2 veces por semana<sup>14</sup>. A este fármaco se le atribuye también una mejor tolerancia y mayor efectividad en la normalización de las concentraciones de prolactina que a la bromocriptina<sup>15</sup>. Asimismo, se ha descrito que el tratamiento con cabergolina produce una reducción del tamaño tumoral en más del 80% de prolactinomas no tratados previamente<sup>16</sup>.

En los 2 pacientes descritos se logró la normalización de la prolactina, y en el segundo caso se consiguió con la dosis mínima de cabergolina de 0,25 mg una vez por semana, mientras que se requirió duplicar la dosis en el primer caso. El efecto del tratamiento sobre la masa tumoral fue, sin embargo, diferente ya que mientras que en el primer caso (EES) se logró la reducción y posterior desaparición del adenoma hipofisario, en el segundo caso (LES) éste siguió creciendo en los sucesivos controles de imagen (tabla 4, fig. 1), a pesar de que la normalización de la prolactina se lograra antes, y con menor dosis de cabergolina. La desaparición completa de la masa tumoral en los prolactinomas tratados con agonistas dopaminérgicos no es un hecho infrecuente y se ha observado en un 21% de los casos en una serie de 53 varones<sup>17</sup>.

La expansión del microadenoma hipofisario para convertirse en un macroadenoma en un corto período constituye un acontecimiento infrecuente, en especial tratándose de un prolactinoma<sup>18</sup>. Junto a la falta de respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, podría cuestionar el diagnóstico de prolactinoma en nuestra paciente que, sin embargo, fue confirmado mediante estudios inmunohistoquímicos tras la extirpación del mismo.

Los dos casos clínicos presentados apoyan la tendencia, ya descrita, de presentación de un mismo tipo de tumor hipofisario en las familias con síndrome de

MEN-1, donde los prolactinomas se dan con mayor frecuencia<sup>19</sup>. Asimismo, su evolución traduce la posibilidad de la existencia de una respuesta diferente de los mismos al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, incluso dentro de los miembros de la misma familia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oberg K, Skogseid B. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumors in MEN-1. *J Intern Med* 1998; 243:471-6.
2. Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998; 124:1106-14.
3. Ballard HS, Frame B, Hartsock RJ. Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* 1964;43:481-495.
4. Alonso Rodríguez C, Lisbona Gil A, Sancha Canales S, Canales Bedoya C. Tumores enteropancreáticos integrantes del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. *Gastro Int* 2001; 2:140-53.
5. Chico A, Gallart T, Mato E, Catusas L, Mayoral C, Martín-Campos JM, et al. Neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Características clínicas y estudio genético. *Endocrinol Nutr* 1999;46:100-6.
6. O'Dorizio TM, Christopher Ellison E, Johnson JA, Mazzaferri EL. Multiple endocrine neoplasia and gastrinoma. En: Mazzaferri EL, Saaman NA, editors. *Endocrine tumors*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications, 1993; p. 484-96.
7. Shepperd JJ. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1991;126:935-52.
8. Vasen HFA, Lamers CBHW, Lips CJM. Screening for multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. A study of 11 kindreds in the Netherlands. *Arch Intern Med* 1989;149:2717.
9. Ballard HS, Frame B, Hartsock RJ. Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* 1964;43:481-516.
10. Doberty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells SA Jr, Norton JA, et al. Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1998;22:581-7.
11. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
12. Jordan PH Jr. A personal experience with pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1999;189:470-82.
13. Lloyd HM, Meares JD, Jacobi J. Effects of oestrogen and bromocriptine on *in vivo* secretion and mitosis in prolactin cells. *Nature* 1975;255:497-8.
14. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation. *Drugs* 1995;49:255-79.
15. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferri C, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331:904-9.
16. Ferrai CI, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: A study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:409-13.
17. Berezin M, Shimon I, Hadani M. Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and models of treatment (male prolactinoma). *J Endocrinol Investigation* 1995;18:436-41.
18. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillière's Clinical Endocrinol Metab* 1999;13:395-408.
19. Burguess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinomas in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical features and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1841-5.