

Prolactinoma

Prolactinoma

Andrea Glezer¹, Marcello D. Bronstein¹

RESUMO

Os prolactinomas são os adenomas de hipófise mais comuns e frequentemente afetam mulheres jovens, em faixa etária de fertilidade. A hiperprolactinemia causa hipogonadismo, irregularidade menstrual ou amenorreia em mulheres, níveis baixos de testosterona sérica em homens e infertilidade e disfunção sexual em ambos os gêneros. Macroprolactinomas podem causar cefaleia, alteração visual e hipopituitarismo. O tratamento clínico com agonista dopaminérgico é o padrão-ouro, sendo a cabergolina a droga de escolha por sua maior eficácia e tolerabilidade. Em cerca de 20% dos casos, o tratamento é parcial ou totalmente ineficaz, situação na qual a cirurgia, em geral por via transesfenoidal, está indicada. A radioterapia é indicada somente para controle de crescimento tumoral em casos invasivos/agressivos. Nos macroprolactinomas invasivos, a abordagem em geral necessária é a de diversas modalidades terapêuticas combinadas, incluindo *debulking* e drogas recém-aprovadas como a temozolamida. Com relação à gestação, a droga de escolha para induzir a ovulação ainda é a bromocriptina. Nos casos de microprolactinomas e de macroprolactinomas intrasselares, o agonista dopaminérgico pode ser suspenso após a confirmação da gestação. Nos macroprolactinomas, o manejo deve ser individualizado. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(2):118-23

Descritores

Prolactina; hiperprolactinemia; prolactinoma; pseudoprolactinoma; adenoma hipofisário; cirurgia de hipófise; macroprolactinoma; agonista dopaminérgico

ABSTRACT

Prolactinomas are the most common pituitary adenomas that affect young women at fertile age. Hyperprolactinemia causes hypogonadism, menstrual irregularities or amenorrhea in women, low serum testosterone levels in men, and infertility and sexual dysfunction in both men and women. Macroprolactinomas may cause cephalgia, visual disturbance, and hypopituitarism. Clinical treatment with dopamine agonists is the gold standard, with cabergoline as the first choice due to its greater efficiency and tolerability. In about 20% of the cases, treatment is partially or completely ineffective, a situation in which surgery, in general by transsphenoidal route, is indicated. Radiotherapy is indicated only in the control of tumor growth in invasive/aggressive cases. In invasive macroprolactinoma, the necessary approach, in general, is the combination of several therapeutic modalities, including debulking and recently-approved drugs, such as temozolamide. As for pregnancy, the drug of choice to induce ovulation still is bromocriptine. In the cases of microprolactinomas and intrasellar macroprolactinomas, the treatment with dopaminergic agonists may be suspended after pregnancy is confirmed. In macroprolactinomas, management should be individualized. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(2):118-23

Keywords

Prolactin; hyperprolactinemia; prolactinoma; pseudoprolactinoma; pituitary adenoma; neurosurgery; macroprolactinoma; dopamine agonist

¹ Unidade de Neuroendocrinologia, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM/25), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Correspondência para:
Marcello D. Bronstein
Rua Enéas de Carvalho Aguiar, 155,
8º andar, bloco 3
05403-000 – São Paulo, SP, Brasil
mdbronstein@uol.com.br

Recebido em 30/Ago/2013
Aceito em 28/Nov/2013

INTRODUÇÃO

A prevalência de adenomas hipofisários foi avaliada em recente metanálise, em 16,7%, considerando achados de autópsias não selecionadas e de ressonância magnética, sendo os prolactinomas responsáveis por 51% dos casos (1). A prevalência dos prolactinomas é estimada em 500 casos por milhão de habitantes (2). Esses tumores afetam com maior frequência mulheres entre a terceira e a quarta décadas de vida, sendo dez

vezes mais comuns em mulheres com até os 50 anos de idade, quando a proporção entre os gêneros se iguala. Os prolactinomas também são os adenomas hipofisários mais comuns em crianças e adolescentes (3), em portadores de neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1) (4) e em adenomas hipofisários isolados familiares (5). Os carcinomas de hipófise são extremamente raros, havendo não mais que 165 casos descritos na literatura de língua inglesa (6), sendo os prolactinomas

seu tipo mais comum. A suspeita deve ocorrer em casos agressivos e não responsivos ao tratamento com agonistas dopaminérgicos (AD).

A secreção da prolactina (PRL) encontra-se sob tônus inibitório da dopamina oriunda dos neurônios túbero-hipofisários. A dopamina age através dos receptores tipo 2, especialmente a isoforma curta, reduzindo a transcrição e secreção da PRL, além de reduzir a proliferação dos lactotrófos (7). Diversos fatores, por outro lado, estimulam a secreção de PRL por inibirem o tônus dopaminérgico, tais como opioides, colecistoquinina, bombesina, neurotensina, neuropeptídeo Y. Outros fatores estimulam diretamente a secreção de PRL, como o peptídeo intestinal vasoativo, a amamentação (via inervação intercostal), e o estresse (8). Os estrogênios estimulam a secreção de PRL atuando diretamente sob os lactotrófos e reduzem a ação dopaminérgica por aumentarem a expressão da isoforma longa do receptor D2, esta menos ativa (7).

O ritmo circadiano da PRL é caracterizado pelo aumento durante o período de sono noturno e queda logo após o despertar. A secreção de PRL permanece estável durante o ciclo menstrual, havendo discreto aumento durante a fase lútea (9). Diversos são os estudos que sugerem um efeito direto da PRL sob a esteroidogênese por meio da expressão do receptor de PRL nas células ovarianas da granulosa (10).

A hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadotrófico principalmente por inibir a secreção pulsátil do GnRH, além de inibir diretamente a esteroidogênese gonadal. Os sinais e sintomas relacionados à hiperprolactinemia estão presentes tanto em estados fisiológicos, como na gestação e amamentação, como em decorrência do uso de drogas relacionadas ou mesmo de prolactinomas (11).

O hipogonadismo hipogonadotrófico pode causar irregularidade menstrual e amenorreia em mulheres, disfunção sexual, infertilidade e perda de massa mineral óssea em ambos os gêneros. A galactorreia não é um sinal específico e pode estar presente em indivíduos normoprolactinêmicos (12). A hiperprolactinemia é uma importante causa de infertilidade na prática clínica. Em mulheres, pode caracterizar-se por fase lútea curta, ciclos anovulatórios, oligo e amenorreia, enquanto, em homens, alterações da viabilidade e quantidade de espermatozoides podem ocorrer (13).

A hiperprolactinemia reduz a libido por ação direta. Em estudos com homens hiperprolactinêmicos, com hipogonadismo e redução da libido, a melhora da libi-

do foi observada após uso de AD, enquanto a reposição hormonal apenas com testosterona nem sempre foi eficaz (14).

Os pacientes com hiperprolactinemia frequentemente apresentam redução da densidade mineral óssea (15), a qual está relacionada a fraturas vertebrais em ambos os sexos. Recentemente, Mazziotti e cols. (16,17) avaliaram a prevalência de fraturas osteoporóticas em pacientes com hiperprolactinemia. As fraturas vertebrais são mais comuns que os controles e estão relacionadas à menor índice T na densitometria, duração da doença e falta de tratamento. Em um dos estudos, por não haver diferença entre homens em hipo ou eugonadismo, os autores sugeriram a possibilidade da influência direta da PRL sob a densidade mineral óssea (16).

Com relação à obesidade e à síndrome metabólica, o papel da PRL ainda é controverso. Alguns autores encontraram melhora nos parâmetros relacionados à resistência insulínica (índice HOMA-IR, glicemia, LDL-colesterol e níveis de triglicérides) após seis meses de tratamento com agonistas dopaminérgicos, associados (18,19) ou não (20) à redução da porcentagem de gordura corporal em homens.

Em roedores, já se demonstrou um papel da PRL como fator autócrino e parácrino na promoção de câncer de mama e de próstata (21). Em humanos, alguns autores apontaram uma associação entre os níveis de PRL séricos no quartil superior e o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas (22), enquanto outros não encontraram qualquer associação (23). O risco de desenvolvimento de câncer de mama não é evidente em mulheres com hiperprolactinemia. Em um estudo recente (24), houve aumento do risco de câncer, especialmente do trato gastrointestinal superior e hematopoiéticos, em pacientes com hiperprolactinemia. Entretanto, outros fatores de risco importantes como tabagismo e consumo de álcool não foram avaliados.

Em pacientes com hiperprolactinemia, um prejuízo da qualidade de vida foi relatado – ansiedade e depressão (25,26), relacionados aos níveis de PRL (27).

Além de todas as implicações relacionadas à hipersecreção hormonal, nos pacientes com macroprolactinomas pode haver sintomas relacionados a efeito de massa do tumor, como cefaleia, alteração visual e hidrocefalia. Hipopituitarismo pode ocorrer se houver compressão da haste hipofisária ou destruição do tecido hipofisário normal (28,29).

DIAGNÓSTICO

Em pacientes com sinais e sintomas relacionados à hiperprolactinemia, a avaliação sérica da PRL é mandatória. Nos portadores de prolactinomas, o nível de PRL é frequentemente proporcional ao volume tumoral: 50 a 300 ng/mL nos micro e entre 200 e 5000 ng/mL nos macroprolactinomas (valores normais: 2-23 ng/mL). Entretanto, uma dissociação pode ocorrer em prolactinomas císticos e nos casos de prolactinomas gigantes com “efeito gancho”. Testes estimulatórios com TRH e metoclopramida e inibitórios com L-Dopa não mais são utilizados atualmente por não serem capazes de auxiliar na distinção das causas de hiperprolactinemia (30). Nos tumores hipofisários, exceto prolactinomas, bem como em outros tumores da região selar, a desconexão da haste hipofisária pode ocorrer, diminuindo o tônus inibitório dopaminérgico e podendo, portanto, causar hiperprolactinemia. Nesses casos, os níveis de PRL raramente excedem 100 ng/mL (31,32). Uma chave para o diagnóstico dos “pseudoprolactinomas” seria o nível de PRL sérico menor que o esperado para o volume tumoral. O diagnóstico diferencial é fundamental para direcionar o tratamento correto, uma vez que o tratamento de escolha para os prolactinomas é o medicamentoso. Nos prolactinomas gigantes, os níveis de PRL podem exceder valores de 4.000 ng/mL, o que pode ocasionar valores subestimados nos ensaios imunométricos de dois sítios, gerando um artefato laboratorial conhecido como “efeito gancho”. A diluição da PRL sérica pode prevenir esse efeito (33,34).

Outra causa de dissociação clínico-laboratorial é a macroprolactinemia. A PRL pode ser classificada nas seguintes isoformas, de acordo com o peso molecular: monomérica, dimérica e macroprolactina. Usualmente, a isoforma mais prevalente é a monomérica, seguida da dimérica, sendo a macroprolactina responsável por menos de 5% da PRL total. No entanto, em 10% a 25% dos indivíduos hiperprolactinêmicos, a principal isoforma circulante é a macroprolactina, o que é denominado de macroprolactinemia (35). A macroprolactina na maioria dos casos é constituída pelo complexo PRL monomérica-imunoglobulina IgG e, por apresentar baixa atividade biológica (36), é uma situação benigna. Contudo, a macroprolactinemia pode ocorrer em indivíduos com níveis elevados da isoforma monomérica, o que justificaria a presença de sintomas relacionados à hiperprolactinemia (37). Nessa situação, a investigação laboratorial e de imagem para identificar a cauda da hiperprolactinemia é mandatória. O rastreamento da ma-

croprolactinemia é realizado por meio da precipitação com polietilenoglicol.

A função hipofisária deve ser avaliada nos portadores de microprolactinomas, incluindo GH e IGF-1, para verificar a possibilidade de um tumor cossecretor. Os níveis de gonadotrofinas podem ser baixos ou inapropriadamente normais, refletindo o hipogonadismo hipogonadotrófico secundário à hiperprolactinemia. O rastreamento para NEM-1 deve ser realizado por meio da avaliação de cálcio, fósforo e de PTH (30).

Diante de um paciente com hiperprolactinemia, após a exclusão de gravidez, amamentação, causas farmacológicas, hipotireoidismo primário, insuficiências renal e hepática, a realização de ressonância magnética (RM) da região selar está indicada (32). Na RM, pode-se identificar lesão menor que um centímetro, compatível com microprolactinoma, ou maior que um centímetro, compatível com macroprolactinoma. Prolactinomas gigantes são definidos quando o maior diâmetro ultrapassa 4 cm. A RM é superior à tomografia na identificação dos microprolactinomas, enquanto nos macroprolactinomas pode-se visualizar com mais detalhes a invasividade tumoral. Quando houver compressão do quiasma óptico, a avaliação neuroftalmológica deve ser realizada.

A densitometria óssea é indicada para avaliar se há redução da densidade óssea e, se necessário, deve-se repeti-la.

Recomenda-se também a realização de ecocardiograma transtorácico antes e anualmente durante o tratamento com AD, uma vez que a relação entre valvopatia e o uso de AD nesses pacientes ainda não está totalmente esclarecida.

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são restaurar o eugonadismo e a fertilidade, cessar a galactorreia e controlar a massa tumoral, com redução do efeito de massa. As modalidades de tratamento são: medicamentoso, cirúrgico e radioterápico.

Tratamento medicamentoso

Agonistas dopaminérgicos (AD) são o tratamento padrão-ouro dos prolactinomas por promoverem o controle hormonal e a redução da massa tumoral. A cabergolina (CAB), um agonista específico dos receptores D2, é a droga de primeira escolha, devido à sua maior eficácia e

tolerabilidade. O uso da bromocriptina (BRC) promove normalização dos níveis de PRL em 80% dos casos de microprolactinomas e em 70% dos macroprolactinomas, enquanto com CAB a normalização dos níveis de PRL ocorre em mais de 85% dos casos e a redução da massa tumoral, em mais de 80% dos casos (38). Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos e hipotensão postural. Congestão nasal, câimbras e distúrbios psiquiátricos raramente ocorrem. O uso da CAB, em doses muito mais elevadas do que as habitualmente empregadas em hiperprolactinemia, foi relacionado à valvulopatia em pacientes com doença de Parkinson. A CAB é também um agonista de receptor de serotonina 5HT_{2B} e, portanto, capaz de promover a proliferação de fibroblastos nas valvas cardíacas, ocasionando insuficiência valvular, especialmente nas válvulas tricúspide e pulmonar. A relação entre valvopatia e o uso de CAB para o tratamento da hiperprolactinemia ainda é tema controverso. Numa revisão recente (39), não houve risco de insuficiência valvular relacionado à CAB, na maioria dos estudos. No entanto, um risco aumentado de regurgitação, leve a moderada, geralmente na válvula tricúspide, foi relatado em alguns estudos. Em apenas um estudo, houve aumento do risco de regurgitação tricúspide moderada, dose-dependente (40). Em estudos recentes, a BRC foi implicada à fibrose da válvula subclínica. Autores sugerem que essa droga, um agonista parcial 5HT_{2B}, não seria uma alternativa segura para os pacientes em uso de CAB com anomalias valvulares preexistentes (41,42). Assim, em pacientes com hiperprolactinemia, que potencialmente serão usuários de CAB por um longo período de tempo, sugerimos que uma ecocardiografia seja realizada antes de iniciar o tratamento com AD e periodicamente durante sua utilização, a critério médico. O uso crônico de AD pode ser associado à remissão da hiperprolactinemia. Em uma metanálise recente, em média 21% dos pacientes com hiperprolactinemia, tratados com AD, mantiveram-se normoprolactinêmicos após a suspensão da droga (43). Por isso, em pacientes que apresentem normoprolactinemia e redução tumoral, especialmente após dois anos de tratamento, a suspensão dos AD pode ser realizada (30).

Tratamento cirúrgico

A cirurgia, geralmente por abordagem transesfenoidal, é indicada para pacientes sem normalização dos níveis de PRL com altas doses de AD, macroprolactinomas com compressão quiasmática e deficiência visual sem melhora rápida com tratamento clínico; apoplexia sin-

tomática e fistula de fluido cerebrospinal. A fistula é descrita em pacientes com macroprolactinomas com invasão do seio esfenoidal e que respondem ao uso de AD com rápida redução da massa tumoral. Em recente revisão, mais de 90% dos casos foram relacionados com AD com um tempo médio de 3,3 meses, entre o início da administração da droga e o diagnóstico da rinorreia (44). A experiência do neurocirurgião, os níveis iniciais de PRL (< 200 ng/mL), as dimensões do tumor e sua invasividade são os determinantes mais importantes para o sucesso do tratamento cirúrgico. Considerando-se mais de 50 séries, Gillam e cols. (45) relataram a remissão em 74,7% dos microprolactinomas e em 34% dos macroprolactinomas, com taxa de recorrência de 18% em micro e 23% em macroprolactinomas. O *debulking* é uma estratégia já utilizada com sucesso por outros adenomas hipofisários como somatotrofinomas. Em dois estudos recentes, os autores mostraram que a cirurgia redutora levou à maior taxa de controle PRL e à redução da dose de CAB (46,47).

Radioterapia

Os prolactinomas estão entre os tumores hipofisários mais radorresistentes. Portanto, a radioterapia é indicada para controlar o crescimento do tumor em casos resistentes aos AD não controlados por cirurgia. Os níveis normais de PRL séricos são atingidos em 31,4% dos casos, sem diferença entre as técnicas utilizadas ou combinações terapêuticas (48). Os efeitos colaterais incluem lesão do nervo óptico, hipopituitarismo, distúrbios neuropsíquicos, isquemia cerebral e tumores secundários.

Conduta nos prolactinomas agressivos

Os prolactinomas agressivos são caracterizados pela presença de expansão/invasão de estruturas vizinhas, rápido crescimento do tumor e/ou a presença de tumor com mais de 4 cm no seu maior diâmetro, sendo mais prevalentes no sexo masculino. A primeira estratégia para tratar pacientes parcialmente resistentes a AD é o aumento gradual da dose de medicação. Ono e cols. (49) obtiveram normalização dos níveis de PRL em 96,2% dos pacientes com a dose até 12 mg por semana de cabergolina. A dose máxima de CAB em bula é de dois mg por semana (30). Outra estratégia é a utilização de temozolomida, um agente alquilante, de uso oral. Em recente revisão da literatura (50), de 20 prolactinomas avaliados, houve boa resposta em 15 casos, associada à negatividade do marcador MGMT em imuno-histoquí-

mica. A metilguanina-metiltransferase (MGMT) é uma enzima de reparação do DNA, que se contrapõe ao efeito quimioterapêutico da temozolomida. A influência de sua negatividade como fator prognóstico de resposta ao tratamento ainda está em debate. Outras estratégias ainda em estudo são o uso de moléculas quiméricas, ligantes simultaneamente aos receptores de somatostatina e aos de dopamina D2, a utilização de um análogo de somatostatina multiligante como pasireotídeo, o uso de moduladores do receptor de estrogênios, antagonistas do receptor de PRL e drogas antiblásticas, tais como mTOR e inibidores da tirosina-quinase.

Fertilidade e manejo da gestação

A fertilidade é restabelecida na maioria das mulheres em tratamento com AD. Na ausência de resposta, nos casos com microprolactinomas ou macroprolactinomas intrasselares, o citrato de clomifeno, ou ainda gonadotrofinas recombinantes, podem ser utilizados para a indução da ovulação (51). Durante a gravidez, a principal preocupação é o crescimento do tumor, estimulado pelos altos níveis de estrógenos, levando à cefaleia ou ao comprometimento visual. Em microprolactinomas, o risco de crescimento do tumor com esses sintomas é inferior a 5% e, portanto, após a confirmação da gravidez, o AD pode ser suspenso. A paciente deve ser monitorada clinicamente a cada trimestre. A avaliação sistemática de PRL não é rotineiramente indicada. Na presença de cefaleia significativa ou de queixas visuais, a realização de RM sem gadolínio está indicada, de preferência após o primeiro trimestre de gravidez. Se houver um crescimento significativo do tumor, deve-se reintroduzir o AD. No entanto, para os pacientes com macroprolactinomas, o risco de crescimento de tumor com repercussão clínica é de 15% a 35%. Assim, em pacientes com macroprolactinomas expansivos, deve-se aguardar a redução tumoral, dentro dos limites da sela túrcica, com pelo menos um ano de tratamento com AD, antes de permitir a gravidez. Quando a redução do tumor não ocorrer, está indicado o tratamento cirúrgico. A manutenção ou não do AD durante a gravidez deve ficar a critério do especialista. A avaliação neurooftalmológica deve ser realizada periodicamente. Nos casos em que houver crescimento do tumor após a suspensão de AD, o procedimento inicial é a reintrodução da droga. Em caso de falha, o tratamento cirúrgico está indicado, de preferência, no segundo trimestre da gestação (52). Nos homens, além de disfunção sexual, o hipogonadismo secundário à hiperprolactinemia pode promover

alterações na contagem de espermatozoides, especialmente em relação à motilidade. Colao e cols. (53) demonstraram que a qualidade do esperma aproxima-se àquela encontrada em controles apenas após 24 meses de tratamento com CAB. Portanto, é preciso reavaliar a fertilidade do paciente por um período mais longo do que o necessário para restaurar os níveis normais de testosterona. Em pacientes com prolactinoma que permanecem hipogonádicos, apesar do tratamento clínico, o uso do citrato de clomifeno provou ser útil no aumento dos níveis de testosterona, mesmo na ausência de normalização dos níveis de PRL. Essa abordagem tem vantagens sobre a reposição de testosterona, uma vez que pode restaurar a fertilidade (54).

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-9.
- Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population-mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986;25(5):549-54.
- Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr Dev*. 2010;17:146-59.
- Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Gozzini A, Luzzi E, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:38.
- Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E373-83.
- Heaney APJ. Clinical review: pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3649-60.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev*. 2001;22(6):724-63.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1523-631.
- Kawagoe S, Kaneko N, Hiroi M. Twenty-four hour secretory patterns of prolactin in women. Basel: Karger; 1988.
- Vlahos NP, Bugg EM, Shambloott MJ, Phelps JY, Gearhart JD, Zacur HA. Prolactin receptor gene expression and immunolocalization of the prolactin receptor in human luteinized granulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 2001;7(11):1033-8.
- Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Griffin ML, Kelch RP. Department of Internal Medicine, University of Virginia, Charlottesville. GnRH pulses--the regulators of human reproduction. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1993;104:31-46.
- Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med*. 1977;296(11):589-600.
- De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*. 2003;20(1-2):75-82.

14. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2010;7(4 Pt 2):1627-56.
15. Koppelman MC, Kurtz DW, Morrish KA, Bou E, Susser JK, Shapiro JR, et al. Vertebral body bonemineral content in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59(6):1050-3.
16. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Mejia C, et al. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine.* 2011;39(3):288-93.
17. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Mejia C, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Endocrine.* 2011;39(3):288-93.
18. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary.* 2011;14(3):199-207.
19. Naliato EC, Violante AH, Gaccione M, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, et al. Body fat in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(11):985-90.
20. dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(4):800-5.
21. Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumorigenesis. *J Neuroendocrinol.* 2010;22(7):771-7.
22. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1482-8.
23. Dekkers OM, Romijn JA, de Boer A, Vandenbroucke JP. The risk for breast cancer is not evidently increased in women with hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2010;13(3):195-8.
24. Berinder K, Akre O, Granath F, Hulting AL. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):209-15.
25. Sobrinho LG. Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom.* 1998;67(3):133-9.
26. Kars M, van der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM, Romijn JA. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:133-9.
27. Cesar de Oliveira Naliato E, Dutra Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Rezende Loureiro C, Fontes R, et al. Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary.* 2008;11:247-54.
28. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* 2002;20(4):365-74.
29. Poon A, McNeill P, Harper A, O'Day J. Patterns of visual loss associated with pituitary macroadenomas. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1995;23(2):107-15.
30. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88.
31. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Anson O, Meston N, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(4):524-9.
32. Behan LA, O'Sullivan EP, Glynn N, Woods C, Crowley RK, Tun TK, et al. Serum prolactin concentration at presentation of non-functioning pituitary macroadenomas. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(7):508-14.
33. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. "Hookeffect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2002;8(4):296-303.
34. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(3):305-9.
35. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:167132.
36. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):1048-55.
37. Bronstein MD. Editorial: is macroprolactinemia just a diagnostic pitfall? *Endocrine.* 2012;41(2):169-70.
38. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:904-9.
39. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1025-33.
40. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3777-84.
41. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2012;15(1):44-9.
42. Elenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):17-25.
43. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):43-51.
44. Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2012;32(6):E2.
45. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485-534.
46. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Tamagno G, Chanson P, Vilar L, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):651-62.
47. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):779-86.
48. Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, Weil RJ, Hamrahian AH, Hatipoglu B, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2012;15(2):135-45.
49. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4721-7.
50. Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazi S, Riordan-Eva P, King AP, et al. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(6):877-86.
51. Serafini P, Motta ELA, White JS. Restoration of ovarian cyclicity and ovulation induction in hypopituitary women. In: Bronstein MD (editor). *Pituitary tumors in pregnancy.* Norwell: Kluwer Academic Publishers; 2001. p. 173-94.
52. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):301-10.
53. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1704-11.
54. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):163-9.