

Actualización

Hiperprolactinemias en la mujer

Llano M, Pragier UM, Fideleff H.

Unidad de Endocrinología. Depto. de Medicina. Hospital T. Alvarez
Aranguren 2701. C1406 FWY. Capital Federal.
Buenos Aires, Argentina.

GENERALIDADES:

La hiperprolactinemia constituye la alteración endócrina más común de la unidad hipotálamo-hipofisaria y puede responder a causas fisiológicas, funcionales, tumorales o idiopáticas⁽¹⁾. Su prevalencia es aproximadamente del 0.4% en la población general, siendo del 9 al 17% en mujeres con trastornos en la función reproductiva⁽²⁾.

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica de 199 aminoácidos, descrita hace más de 70 años como un factor pituitario que estimula el desarrollo y la lactancia de la glándula mamaria de conejos, función de donde deriva su nombre⁽³⁾. El gen que codifica la síntesis de PRL en el humano se encuentra localizado en el cromosoma 6. La prolactina es secretada fundamentalmente por las células lactotróficas de la hipófisis anterior; los lactótrofos constituyen del 40 al 50% de la población celular hipofisaria^(4,5). Su secreción está fundamentalmente controlada por factores inhibitorios originados desde el hipotálamo, siendo el más importante la dopamina actuando a través de su receptor D2, aunque en su regulación también intervienen numerosas hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos⁽⁶⁾.

Si bien la PRL es conocida por su función sobre el desarrollo mamario y lactancia y como un “modulador funcional” del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, se le han atribuido más de 300 acciones diferentes, algunas de ellas relacionadas con el balance hidroelectrolítico, crecimiento y desarrollo, reproducción e inmunorregulación⁽⁴⁾.

Aunque la mayor proporción de PRL circulante es de origen hipofisario, en los últimos años se ha resaltado el rol de la PRL producida localmente, de origen extrapituitario, cuyo control de secreción es aún poco entendido. Se han identificado a la próstata, placenta, endometrio, miometrio, células del sistema inmune y otras como fuentes de producción de PRL⁽⁴⁾.

La estructura de la PRL nativa corresponde a una proteína de 23 kDa, aunque se han descrito numerosas variantes moleculares, algunas de ellas con menor o ausente actividad biológica, y conservación de su actividad inmunológica^(7,8).

Dichas variantes pueden originarse a nivel genético (splicing alternativo), postraducciona –dentro de ellas se enumeran la BIG PRL (PRL dimerizada), glicosilada (considerada la variante postraducciona más importante, es responsable de una disminución en la unión de la PRL a su receptor y da lugar a modificaciones tanto de su bioactividad como de su distribución tisular y su vida media), fosforilada, sulfatada, deaminada; por último las variantes metabólicamente modificadas como la BIG BIG PRL, que se forma por la unión de una molécula de PRL con una de IgG⁽⁹⁾.

ETIOLOGÍA:

Frente a la confirmación del diagnóstico de hiperprolactinemia, el médico tratante deberá plantearse, en primera instancia, si ésta pudiera responder a una situación fisiológica, de modo de no profundizar la exploración e incurrir en potenciales decisiones terapéuticas erróneas. Las situaciones más comunes a considerar son el estrés al momento de la extracción, el embarazo y la estimulación del pezón.

En segunda instancia, deberá descartarse la ingesta de fármacos o sustancias con algún efecto sobre el eje prolactínico^(10,11). Las drogas que reducen la actividad dopaminérgica inducen hiperprolactinemia, entre ellas: metoclopramida, fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, inhibidores de la recaptación de serotonina, verapamilo, etc.

Por otra parte, en algunos pacientes con hipotiroidismo primario puede presentarse una hiperprolactinemia moderada, lo cual puede ser consecuencia del incremento de la síntesis de TRH⁽¹²⁾. En raros casos, el nivel de PRL sérica también se eleva

en pacientes con falla renal o hepática, generalmente debido al aumento de estradiol sérico o a la disminución del clearance renal de PRL. También el síndrome de poliquistosis ovárica se asocia con aumentos leves de PRL en aproximadamente un 20 % de los casos, debido a un déficit central en la actividad dopaminérgica, probablemente dependiente de la disminución del número de receptores ^(13,14).

Sólo luego de haber considerado las situaciones planteadas, es que deberá iniciarse la evaluación del eje prolactínico.

Los prolactinomas constituyen los adenomas pituitarios hormonosecretantes más frecuentes y han sido reportados en pacientes desde 2 hasta 80 años ^(15,16). En adultos, constituyen el 40% de los adenomas hipofisarios ⁽¹⁰⁾. Su frecuencia varía de acuerdo a edad y sexo, siendo más habitual en mujeres entre los 20 y 50 años, con una relación de 10:1 entre sexo femenino y masculino. A partir de los 50 años, presenta una similar incidencia para ambos sexos ^(17,18).

Le siguen en frecuencia, los macroadenomas hipofisarios no funcionantes, que pueden presentarse con hiperprolactinemia secundaria a la interrupción mecánica del tono dopaminérgico inhibitorio proveniente del hipotálamo.

En años recientes, la evaluación de pacientes con hiperprolactinemia asintomática ha mostrado que algunos de ellos presentaban proporciones alteradas de las distintas formas moleculares de prolactina circulante, como BIG PRL y BIG BIG PRL. Estos incrementos pueden acompañarse de elevación concomitante de PRL monomérica, como en el embarazo o en algunos tumores pituitarios ^(19,20,21). La prevalencia de estas distintas formas moleculares en la población general adulta es de 0,2% en mujeres y 0,02% en varones, mientras que en la población hiperprolactinémica es del 10 al 46 % según los distintos autores ^(22,23).

Finalmente, luego de haber descartado otras causas de hiperprolactinemia, deberá considerarse el diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática, que alcanza según distintos autores entre el 8.5 al 40 % de la población adulta ⁽²⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

En la mujer en edad fértil, el cuadro clínico dependerá de la etiología de la hiperprolactinemia, pudiendo ser sólo funcional o, en el caso de las tumorales, depender también de la patología de base. Ante la presencia de un tumor, las pacientes podrán evidenciar

signos y síntomas dependientes del tamaño tumoral por la posible afectación de estructuras vecinas. En cuanto a la signosintomatología de la hiperprolactinemia, dependerá tanto del exceso de prolactina sérica, como de la inhibición de la secreción pulsátil de gonadotrofinas, dando lugar a galactorrea, oligomenorrea, amenorrea primaria o secundaria e infertilidad no ovulatoria, entre otros ^(12,25). En adolescentes suelen acompañarse de trastornos en la cronobiología puberal (retraso en la aparición de la menarca o detención de su evolución), galactorrea, amenorrea primaria o secundaria ^(26,27). El hipogonadismo asociado a la hiperprolactinemia crónica se acompaña de una reducción en la densidad mineral ósea en ambos sexos, aunque no se ha reportado un mayor riesgo de fracturas. En la mujer postmenopáusica, los signos y síntomas dependen en mayor medida de la patología de base ⁽²⁵⁾.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO:

Dado que la secreción de prolactina es pulsátil y que se eleva en situaciones de estrés, sería aconsejable determinar la prolactina sérica en, al menos, dos ocasiones y con el paciente en reposo ⁽¹²⁾.

Ante la presencia de un prolactinoma, la concentración de prolactina sérica está generalmente relacionada con el tamaño tumoral. Sin embargo, niveles moderadamente elevados de prolactina no descartan la presencia de tumor. Por otra parte, valores ligeramente elevados asociados a RMN normal y sin sintomatología clínica, obliga a descartar la presencia de isoformas de PRL con menor o nula actividad biológica ⁽¹²⁾.

Es necesario también diferenciar los grandes macroadenomas hipofisarios no secretores, que comprimen el tallo y producen hiperprolactinemias moderadas, de aquellos macroadenomas prolactínicos, que, generalmente, cursan con valores séricos de prolactina más elevados.

Por último, ante la sospecha de un prolactinoma y en presencia de concentraciones moderadamente elevadas de prolactina sérica, el médico tratante deberá tener en cuenta la posibilidad de que valores muy elevados de prolactina saturen los ensayos y den una cifra aparentemente baja que podría confundir la orientación diagnóstica (efecto "hook"). Esto obliga a reevaluar las muestras, usando una dilución de 1:100, lo que evidenciará los verdaderos valores séricos de prolactina secretados por el tumor ^(12,25).

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES:

Ante toda situación de hiperprolactinemia y luego de haber descartado otras causas como hipotiroidismo, falla renal o hepática, deberá realizarse un estudio por

imágenes de la región hipotálamo-hipofisaria. De éstos, la resonancia nuclear magnética con contraste constituye la técnica de elección.

La tomografía axial computada con contraste se reserva para los casos en que la RMN está contraindicada o no está disponible, ya que es menos efectiva para el diagnóstico de los microadenomas y para definir la extensión de los macroadenomas.

La presencia de un microadenoma asociado a hiperprolactinemia no siempre confirma el diagnóstico del prolactinoma ya que podría tratarse de un incidentaloma, presente según los distintos autores en el 10 % de la población general⁽¹²⁾, asociado a un trastorno funcional del eje. La reducción o desaparición de la imagen bajo tratamiento farmacológico confirmaría indirectamente que se trata de un microprolactinoma y la persistencia de la misma no la descarta.

La evaluación del campo y agudeza visual es un recurso complementario necesario para pacientes con macroadenomas^(12,27).

TRATAMIENTO:

En primer lugar deberá plantearse la necesidad o no de tratamiento, dado que en ocasiones puede requerirse únicamente seguimiento clínico y bioquímico. Las indicaciones para el mismo incluyen trastornos del ciclo menstrual, infertilidad, galactorrea, hipogonadismo, alteraciones en el desarrollo puberal, tumor hipofisario con compromiso neurológico (principalmente alteraciones visuales), entre otras.

Todas las pacientes con macroadenomas y la mayoría de las pacientes con microadenomas requerirán tratamiento. También lo requerirán mujeres con hiperprolactinemia moderada y ciclos regulares con búsqueda de fertilidad^(12,25).

Los objetivos del tratamiento serán en principio disminuir la excesiva secreción hormonal con normalización de la prolactina sérica y sus manifestaciones clínicas, con restablecimiento de la función gonadal. Además, en caso de prolactinoma, se intentará disminuir el tamaño tumoral con mejoría de la afectación visual si existiera, previniendo en lo posible la progresión o recurrencia tumoral.

Algunos autores proponen no tratar a pacientes premenopáusicas con ciclos menstruales regulares y escasa o nula galactorrea, y a mujeres postmenopáusicas que padecen hiperprolactinemia de causa idiopática o por microprolactinoma; sugieren un seguimiento clínico

estricto y con medición periódica de prolactina sérica, para detectar un potencial agrandamiento tumoral.

Opciones terapéuticas:

Tanto para las hiperprolactinemias de origen tumoral como para las funcionales, los agonistas dopaminérgicos poseen alta eficacia terapéutica.

Bromocriptina, cabergolina, pergolide y quinagolide ejercen su acción a través de la unión con el receptor de dopamina D2, un receptor ligado a proteína G, expresado en las células lactotróficas hipofisarias, resultando en la inhibición de la síntesis y secreción de prolactina.

La interacción de dopamina o del agonista dopaminérgico con el receptor D2 reduce la actividad adenilato ciclasa y las vías de señal más allá de esta enzima. La estimulación de estos receptores también inhibe la producción de inositol fosfato y la actividad de fosfolipasa C. La consecuencia final de la inhibición de estas cascadas de señal parece ser la represión de la transcripción del gen de PRL. Además, bromocriptina inhibe la división y el crecimiento celular del lactotrofo hipofisario. Este efecto, sumado a la inducción de fibrosis perivascular y necrosis celular, genera como consecuencia una reducción del tamaño tumoral⁽²⁸⁾.

Todos los agonistas dopaminérgicos son eficaces, pero pergolide y quinagolide son habitualmente menos utilizados. Es importante remarcar que el pergolide ha sido recientemente discontinuado para el tratamiento del prolactinoma por sus efectos sobre las válvulas cardíacas (resolución de FDA y ANMAT, abril 2007).

Los pacientes que presentan resistencia o intolerancia a un determinado agonista dopaminérgico, podrían ser tratados con un agonista alternativo. Cabergolina es efectiva en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos con escasa o nula respuesta previa a la bromocriptina⁽²⁹⁾.

El tratamiento con bromocriptina se inicia a dosis entre 0.625 y 1.25 mg/día, mientras que la dosis inicial de cabergolina suele ser entre 0.25 y 0.5 mg/semana, incrementándose progresivamente de acuerdo a la necesidad, hasta lograr la normalización de la secreción de prolactina.

Los valores de prolactina disminuyen habitualmente a las 2 o 3 semanas luego de iniciado el tratamiento, precediendo a la disminución del tamaño tumoral, que puede ocurrir desde la 6ª semana de tratamiento, aunque la objetivación de estos cambios a través de las imágenes suele ser más tardía^(12,25).

Para pacientes con hiperprolactinemia farmacológica, el tratamiento primario es la suspensión de la droga que causa la elevación de la prolactina, o la utilización de una droga alternativa que no afecte tanto el eje prolactínico; el tratamiento con agonistas dopaminérgicos no suele recomendarse en estas situaciones y menos aún ante la utilización de drogas neurolépticas. En estos casos, debería considerarse el tratamiento estrogénico como una opción válida para evitar las consecuencias de la hiperprolactinemia crónica, como hipoestrogenismo y oligomenorrea o amenorrea.

En cuanto a los efectos adversos, son principalmente gastrointestinales (náuseas y vómitos), cardiovasculares (hipotensión ortostática) y neurológicos (exacerbación de psicosis preexistentes). Aunque son habitualmente transitorios, obligan a discontinuar el tratamiento en el 3 al 5 % de los pacientes ^(30,31).

Eficacia del tratamiento farmacológico en microprolactinomas:

Dado que sólo un 5 a 10% de los microprolactinomas presentan riesgo de incremento de tamaño, se plantea que en pacientes que padecen esta patología y que no deseen gesta pueden no utilizarse los agonistas dopaminérgicos; si la paciente presenta trastornos del ciclo menstrual podría ser tratada con estrógenos y realizarse un seguimiento anual clínico, bioquímico e imagenológico.

Algunos autores plantean que ante valores séricos de PRL dentro del rango normal durante 1 o 2 años y una reducción del volumen del adenoma en un 50% o más, se puede disminuir gradualmente la dosis del agonista dopaminérgico hasta su suspensión, con menor probabilidad de recidiva tumoral en aquellos casos de desaparición intratratamiento de la imagen ^(12,25).

Eficacia del tratamiento farmacológico en macroprolactinomas:

El 80% de los pacientes con macroprolactinomas tratados con agonistas dopaminérgicos disminuyen más del 25 % el tamaño tumoral y en general esta respuesta se asocia con una disminución de la prolactina sérica; los agonistas dopaminérgicos también restauran la función visual en aquellas pacientes con compromiso previo. Algunos autores proponen una dosis supresiva de agonistas dopaminérgicos para obtener el menor valor sérico de PRL; esto llevaría a una mejor respuesta en relación con el volumen tumoral ^(12,25).

EMBARAZO Y PROLACTINOMA:

Existen algunas consideraciones importantes para el caso de pacientes con un prolactinoma y cursen embarazo, situación que se presenta con cierta frecuencia ya que uno de los objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia es, precisamente, la restauración de la fertilidad.

- 1- Al iniciar el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, la paciente deberá ser advertida acerca de la recuperación de la ovulación y fertilidad, que en algunas ocasiones es inmediata. En el caso de que la paciente padezca un macroprolactinoma, deberá indicarse anticoncepción mecánica hasta la reducción significativa del volumen tumoral, ya que durante el embarazo puede haber un incremento sustancial del volumen del prolactinoma, que puede generar, de acuerdo a su tamaño, compromiso del campo visual.
- 2- Debido al incremento fisiológico de la PRL durante el embarazo, las determinaciones de prolactina sérica pueden no reflejar fielmente las modificaciones en el tamaño de los prolactinomas, por lo tanto el seguimiento intraembarazo deberá basarse en las manifestaciones clínicas y campo visual. Debe tenerse en cuenta que, para el caso de microprolactinomas, el riesgo de expansión tumoral intraembarazo clínicamente relevante es de menos del 2%; en estas pacientes se suspenderá el tratamiento con agonistas dopaminérgicos una vez confirmado el embarazo, y se deberá alertar a la paciente acerca de la presencia de cefaleas severas o trastornos visuales. En pacientes con macroprolactinomas, el riesgo de agrandamiento tumoral es mayor, entre el 20 y 30% de los casos, por lo que podrá continuarse el tratamiento con agonistas dopaminérgicos durante el embarazo. En el caso de que se haya optado por suspender el tratamiento, se realizará un estricto seguimiento clínico y de campo visual y ante la sospecha de expansión tumoral deberá realizarse RMN (sin gadolinio) y reinstauración del tratamiento; esto último evitará en la mayoría de los casos el tratamiento quirúrgico, a menos que el tumor no responda al tratamiento farmacológico. En este caso, las alternativas incluyen inducción del parto o cirugía transeptoefenoidal, según la etapa del embarazo ^(25,32).
- 3- Los agonistas dopaminérgicos atraviesan la placenta, por lo tanto deberán considerarse sus efectos sobre el feto. Si bien hay abundante experiencia mundial acerca de la seguridad de bromocriptina y, en menor medida, de cabergolina durante el embarazo, se recomienda no exponer al feto a tales drogas si no es estrictamente necesario. La experiencia con pregolide y quinagolide durante el embarazo es más limitada, por lo tanto no se recomienda su uso ^(12,31).

4- De acuerdo a distintas publicaciones, no parece existir un incremento del tamaño tumoral secundario a la lactancia ^(32,33).

CONCLUSIONES:

La hiperprolactinemia en la mujer es una situación clínica habitual, cuyo modo de presentación e impacto clínico es variable fundamentalmente en relación con la edad de aparición y etiología. Presentan en general buena respuesta al tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos, los que constituyen la terapéutica de elección. Se deberá descartar, previo al inicio del tratamiento, las situaciones que secundariamente incrementan los valores de prolactina, como el hipotiroidismo, ingesta de ciertos fármacos, embarazo, etc. El reconocimiento de la presencia de distintas isoformas de prolactina, ha evitado tanto errores de diagnóstico como terapéuticas innecesarias.

La presencia de un prolactinoma en una mujer que cursa gesta, obliga a un seguimiento y tratamiento particular, que deberá considerarse para cada situación.

No está aún dilucidado si la hiperprolactinemia asociada a otras situaciones patológicas (inmunológicas, insuficiencia renal, etc) debe ser específicamente tratada, acompañando al tratamiento de la enfermedad de base.

Bibliografía:

1. Llano M, Farías J, Fideleff H. Hiperprolactinemias en pacientes infanto-juveniles: riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico. *Revista de la Sociedad Argentina de Ginecología Infantojuvenil* 2005;2:96-9
2. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao AM. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534
3. Goffin V, Shiverick KR, Kelly PA, Martial JA. Sequence- function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen and related proteins in mammals. *Endocr Rev* 1996;17:385-410
4. Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 2002;64:47-67
5. Peers B, Voz ML, Monget P, Mathy-Hartert M, Berwaer M. Regulatory elements controlling pituitary-specific expression of the human prolactin gene. *Mol Cell Biol* 1990;10:4690-700
6. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-631
7. Scaglia H, Colombani M, Zylbersztein C. Prolactina aspectos bioquímicos y moleculares. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2002;39:4-27

8. Lewis UJ, Singh RNP, Sinha YN, VanderLaan WP. Glycosilated human prolactin. *Endocrinology* 1985;116:359-63
9. Brue T, Caruso E, Morange I, Hoffman T, Evrin M, Gunz G, Benkirane M, Jaquet P. Immunoradiometric analysis of circulating human glycosylated prolactin forms: spontaneous and stimulated secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1338-44
10. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinaemia. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80:1050-7
11. Santoro N, Arnsten JH, Buono D, Howard AA, Schoenbaum EE. Impact of street drug use, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy on reproductive hormones in middle-aged women. *J Womens Health* 2005 ;14:898-905
12. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:585-610
13. Tanaka T, Fujimoto S. Endocrinological environment of polycystic ovarian disease. *Horm Res* 1990;33, suppl 2:5-9
14. Yazigi RA, Quintero CH, Salameh WA. Prolactin disorders. *Fertil Steril* 1997;67:215-25
15. Noczynska A, Wasikowa R. Hyperprolactinemia in children during the peripubertal period: personal observations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1399-404
16. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Amenorrhea. In: Mitchel C, ed. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*; 5° Ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994;pp401-56
17. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao AM, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass J, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006;65:265-73
18. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998;30:452-9
19. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995;16:354-69
20. Fideleff H, Ruibal G, Boquete H, Pujol A, Sequera A, Sobrado P. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of asymptomatic hyperprolactinemia. *Horm Res* 2000;53:16-9
21. Fideleff H, Levalle O, Mereshian P y col. (en representación del panel de expertos) Diagnóstico de macroprolactinemia. Métodos, alcances y límites. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2006; 43:152-7
22. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, Martin PM, Jaquet P, Brue T. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:581-8
23. Guitelman M, Colombani-Vidal ME, Zylbersztein

- CC, Fiszlejder L, Zeller M, Levalle O, Scaglia HE. Hyperprolactinemia in asymptomatic patient is related to high molecular weight posttranslational variants or glycosilated forms. *Pituitary* 2002;5:255-60
24. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003;92:171-7
25. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:9-17
26. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G. Gender differences in the prevalence clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003;148:325-33
27. Fideleff H, Boquete H, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:261-7
28. Trouillas J, Chevallier P, Claustrat B, Hooghe-Peters E, Dubray C, Rousset B, Girad C. Inhibitory effects of the dopamine agonists quinagolide (CV 205-502) and bromocriptine on prolactin secretion and growth of 5MtTW pituitary tumors in the rat. *Endocrinology* 1994;134:401-10
29. Gillam MP, Fideleff H, Boquete HR, Molitch ME. Prolactin excess: treatment and toxicity. *Ped Endocrinol Rev* 2004;2:108-14
30. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002;5:55-65
31. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J* 1984;289:1101-3
32. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999;44:1121-6
33. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-41