

Curso de la SEEN

Hiperprolactinemia

E. TORRES, R. REYES, D. FERNÁNDEZ-GARCÍA
Y G. ALONSO

Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Cecilio.
Granada. España.

HYPERPROLACTINEMIA

Hyperprolactinemia is a frequent problem in daily clinical practice.

There are several causes of hyperprolactinemia, the most common of which are medications. Consequently, a detailed history must be taken to guide diagnosis.

In women the main symptoms are the association of oligomenorrhea/amenorrhea, galactorrhea and infertility while men usually present compression symptoms (vision loss, headache or neurological deficit).

A thorough history and physical examination, routine laboratory investigations thyroid-stimulating-hormone determination, and pregnancy test allow can rule out all causes of hyperprolactinemia except hypothalamus-pituitary disease.

When no evident cause of secondary hyperprolactinemia is found, hypothalamus-pituitary magnetic resonance imaging (MRI) should be performed and patients should be diagnosed with idiopathic hyperprolactinemia only when MRI is negative.

Treatment of secondary hyperprolactinemia should be etiologic. Medical therapy with dopamine agonists is currently the treatment of choice for prolactinomas and idiopathic hyperprolactinemia.

Transsphenoidal surgery is suitable only when there is resistance or intolerance to dopamine agonists and in some cases of pre-gestational microadenoma.

Radiotherapy is suitable in highly invasive, resistant tumors that have not responded to medical or surgical treatment.

Key words: Hyperprolactinemia. Prolactinoma. Pituitary. Dopamine agonist.

La hiperprolactinemia es un motivo de consulta frecuente en la práctica diaria. Las causas de hiperprolactinemia son múltiples; la causa más frecuente es la toma de fármacos, por lo que es necesario realizar una historia clínica detallada a fin de orientar al diagnóstico.

En la mujer, los síntomas más frecuentes son la oligomenorrea/amenorrea, la galactorrea y la infertilidad, mientras que en el varón predominan los síntomas compresivos (pérdida de visión, cefaleas, déficits neurológicos).

Una historia clínica detallada, junto con la exploración clínica y la determinación de bioquímica básica, tirotropina y test de embarazo, permite excluir todas las causas de hiperprolactinemia excepto las secundarias a la enfermedad hipotálamo-hipofisaria.

Cuando no se encuentra causa de la hiperprolactinemia debe realizarse una resonancia magnética nuclear del área hipotálamo-hipofisaria, y sólo en caso de que ésta sea negativa se diagnosticará al paciente de hiperprolactinemia idiopática.

El tratamiento debe ser etiológico en las hiperprolactinemias secundarias. El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos es, hoy día, el tratamiento de elección en los prolactinomas y en la hiperprolactinemia idiopática. La cirugía transesfenoidal sólo está indicada en casos de resistencia o intolerancia a los agonistas dopaminérgicos y en algunos casos de microadenoma pregestación. La radioterapia sólo está indicada en tumores resistentes muy invasivos, que no responden a cirugía o tratamiento médico.

Palabras clave: Hiperprolactinemia. Prolactinoma. Hipófisis. Agonistas dopaminérgicos.

CASO CLÍNICO 1

Motivo de consulta

Mujer de 29 años, que consulta para estudio de síndrome de amenorrea-galactorrea de 9 meses de evolución. Menarquia a los 14 años. Menstruaciones regulares con fórmula menstrual: 4-6/28-30.

La paciente presentó un embarazo normal, con gestación a término en mayo de 2001, lactancia materna durante 1 mes y menstruaciones regulares posteriormente. Inicia tratamiento con anticonceptivos orales, en marzo de 2002, que suspende 1 año después por cefaleas. En amenorrea desde entonces, la paciente refiere galactorrea a la expresión de mamas de forma intermitente y cefaleas periorbitarias con fotofobia que ceden tras la administración de ibuprofeno. Antecedentes familiares y personales sin interés.

Correspondencia: Dra. E. Torres.
Luis Braille, 7. 1.º A. 18005 Granada. España.
Correo electrónico: etove@eresmas.net

Manuscrito recibido el 27-09-2004; aceptado para su publicación el 30-10-2004.

Exploración clínica

El índice de masa corporal (IMC) es de 23 kg/m². La auscultación cardiorrespiratoria es normal y la presión arterial (PA), de 100/60 mmHg. Las mamas son normales, sin nódulos mamarios y/o adenopatías. Se observa secreción lechosa bilateral en escasa cuantía. La campimetría por confrontación es normal. El resto sin interés. En cuanto a la analítica y las exploraciones complementarias destacan: hemograma y bioquímica básica normales, salvo colesterol de 254 mg/dl, tirotropina (TSH) de 2,1 mU/ml y prolactina (PRL) de 72 ng/ml.

Pregunta 1. De las siguientes exploraciones complementarias, ¿cuál solicitaría en primer lugar?

- a) Estudio de la función gonadal.
- b) Tests dinámicos de estimulación-frenación de PRL.
- c) Resonancia magnética nuclear (RMN) hipotáamo-hipofisaria.
- d) Campimetría.
- e) Debe iniciarse tratamiento mientras se confirma el diagnóstico.

En la RMN se observa un adenoma hipofisario de 2 cm en conexión con quiasma óptico.

Pregunta 2. Con los datos aportados por la RNM, ¿cuál cree que es el diagnóstico más probable?

- a) Macroprolactinoma.
- b) Tumor hipofisario no funcionante.
- c) Meningioma del *tuber cinereum*.
- d) Acromegalía (tumor mixto PRL/hormona de crecimiento [GH]).
- e) Todas pueden ser ciertas.

Pregunta 3. ¿Qué pruebas hormonales complementarias solicitaría en este momento?

- a) Determinación seriada de PRL con dilución de muestras, estudio hipofisario basal y campimetría.
- b) Solicitar determinación de macroprolactinemia.
- c) Sobrecarga oral de glucosa (SOG) para frenación de la GH.
- d) Tests dinámicos de reserva hipofisaria.
- e) Todas son ciertas.

Se realiza un estudio basal hipofisario que es normal. La campimetría es normal. La nueva determinación de PRL es de 68 ng/ml.

Pregunta 4. Con el diagnóstico clínico más probable de adenoma hipofisario no funcionante, ¿qué tratamiento considera indicado?

- a) Tratamiento médico con agonistas dopaminerigicos.

b) Tratamiento médico con análogos de somatostatina.

c) Radioterapia estereotáctica fraccionada.

d) Cirugía transesfenoidal.

e) Cirugía transfrontal al existir compresión quiasmática.

CASO CLÍNICO 2

Motivo de consulta

Mujer de 74 años hipertensa de larga evolución que acude al servicio de urgencias por náuseas, vómitos y epigastralgias de 2 días de evolución. Asimismo, refiere diplopía de 8 días de evolución, sin otros datos de interés. La exploración clínica de urgencias fue normal salvo por una PA de 90/50 mmHg.

Se le realiza una tomografía axial computarizada (TAC) craneal que informa de una masa de bordes bien definidos, hiperdensa en conexión con quiasma óptico, sugerente de proceso expansivo suprasellar y/o sellar.

En anamnesis dirigida, la paciente no refiere síntomas de disfunción hormonal. Presentó la menopausia a los 54 años, sin cefaleas ni pérdida de visión.

Antecedentes personales y familiares sin interés, salvo por la HTA. En tratamiento farmacológico con 20 mg/día de enalapril.

Exploración clínica

Talla: 165 cm; peso: 95 kg; IMC: 34,9 kg/m²; PA: 130/80 mmHg. Campimetría por confrontación: normal.

Pregunta 5. Ante el hallazgo de una masa suprasellar en mujer posmenopáusica asintomática debemos:

- a) Completar el estudio con RMN hipotáamo-hipofisaria, estudio basal hipofisario y campimetría, con el fin de confirmar diagnóstico.
- b) Remitir a neurocirugía para tratamiento quirúrgico.
- c) Pedir determinación de PRL.
- d) Observación periódica sin tratamiento.
- e) Recomendar radioterapia.

Se realiza RMN hipofisaria que muestra una masa sellar polilobulada de 3 × 2 × 4 cm, isointensa en T₁ e hiperintensa en T₂, con realce heterogéneo tras la administración de gadolinio, y que invade el quiasma óptico y los senos cavernosos.

En el estudio hormonal basal destaca: FSH 1,09 mU/ml, LH 0,1 mU/ml, E2 15 pg/ml, ACTH 60 pg/ml, cortisol 10,5 µg/dl, TSH 0,07 mU/ml, FT4 1,02 ng/ml, GH 0,7 ng/ml, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) 98 ng/ml, PRL 12.183 y 21.200 ng/ml. Se diagnostica de macroprolactinoma.

Pregunta 6. ¿Cuál cree que debe ser el tratamiento inicial de este caso?

- a) Cirugía transesfenoidal.
- b) Cirugía transfrontal.
- c) Agonistas dopaminérgicos.
- d) Radioterapia convencional.
- e) Radioterapia estereotáxica.

Pregunta 7. Se inicia tratamiento con cabergolina a dosis crecientes hasta 2 mg/semana. ¿Cómo debemos realizar el seguimiento inicial de esta paciente?

- a) Campimetría y valoración clínica mensual.
- b) Determinación de PRL en 1-2 meses.
- c) Valorar presencia de efectos secundarios.
- d) RNM en función de valores de PRL en 2-4 meses.
- e) Todas son ciertas.

Pregunta 8. ¿Cuál debe ser el tratamiento y seguimiento a largo plazo?

- a) Tratamiento con cabergolina a igual dosis de por vida.
- b) Disminución paulatina de la dosis de cabergolina, manteniendo la dosis más baja para mantener normoprolactina.
- c) Suspender el tratamiento independientemente del valor de PRL.
- d) Complementar el tratamiento con radioterapia.
- e) Suspender el tratamiento tras conseguir valores bajos de PRL con dosis mínimas de cabergolina y desaparición completa tumor.

Respuestas correctas

1. c); 2. e); 3. a); 4. d); 5. a); 6. c); 7. e); 8. e).

HIPERPROLACTINEMIAS. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Introducción

La hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente en la práctica clínica diaria, tanto en el campo de la endocrinología como en el de la medicina general y otras especialidades. Su estudio, diagnóstico diferencial y tratamiento corresponde al endocrinólogo. La prolactina es secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior y se halla sujeta al efecto inhibitorio de la dopamina hipotalámica¹. Cualquier causa que interfiera con la síntesis, transporte a la glándula hipofisaria o acción sobre los receptores de dopamina en la hipófisis produce hiperprolactinemia.

Hay que tener en cuenta que la hiperprolactinemia no es lo mismo que el prolactinoma. Las causas de hiperprolactinemia son múltiples (tabla 1)², de ahí que ante un paciente que consulte por presentar hiperpro-

TABLA 1. Causas de hiperprolactinemia

<i>Fisiológicas</i>
Embarazo y lactancia
Estimulación del pezón
Estrés
<i>Enfermedades hipofisarias</i>
Prolactinoma
Adenoma hipofisario no funcional
Acromegalia
Silla turca vacía
Hipofisitis linfocítica
Enfermedad de Cushing
<i>Enfermedades hipotalámicas</i>
Craneofaringiomas
Disgerminomas
Meningiomas
Otros tumores
Sarcoidosis
Histiocitosis X
Irradiación
Sección del tallo hipofisario
Lesiones vasculares
<i>Causas neurogénicas</i>
Lesiones de la pared torácica o la médula espinal
Estimulación mamaria
<i>Otras</i>
Hipotiroidismo primario
Insuficiencia adrenal
Síndrome de ovarios poliquísticos
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis hepática
Convulsiones
<i>Fármacos</i>
Estrógenos
Neurolepticos (clorpromacina, haloperidol)
Bloqueadores dopaminérgicos (sulpirida, domperidona, metroclopramida...)
Antidepresivos (IMAO, tricíclicos...)
Fluoxetina
Verapamilo
Hipotensores (metildopa, reserpina)
Inhibidores de las proteasas
Benzodiacepinas
Opiáceos
Cimetidina
β-endorfinas, GABA
Serotonina
Noradrenalina
TRH
Antagonistas del receptor adrenérgico
<i>Hiperprolactinemia idiopática</i>
<i>Macroprolactinemia</i>

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; GABA: ácido gammaamino-butyrico.

lactinemia es necesario realizar un adecuado diagnóstico diferencial correcto antes de iniciar el tratamiento.

Clínica

Los síntomas clínicos de la hiperprolactinemia están relacionados con la inhibición del eje gonadotropo y, en caso de hiperprolactinemia tumoral, con el efecto masa del tumor³ (tabla 2).

Diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias

Dado que la secreción de PRL es pulsátil son necesarias al menos 2 o más determinaciones para confir-

TABLA 2. Clínica de la hiperprolactinemia

Mujer	Varón
Microadenomas (80%)	Macroadenomas (60%)
Alteraciones menstruales (oligomenorrea y amenorrea)	Hipogonadismo (disminución de la libido, impotencia, pérdida de CCSS, ↓ DMO)
Galactorrea	Infertilidad
Infertilidad	Síntomas neurológicos
Hipoestrogenismo (pérdida de la libido, osteoporosis)	Hipopituitarismo
Síntomas neurológicos (si hay macroadenoma)	

DMO: densidad mineral ósea.
CCSS: capacidad sexual

mar el diagnóstico. Los valores normales de PRL para la mayoría de los laboratorios clínicos son menores de 25 ng/ml para mujeres y menores de 20 ng/ml para varones. (Factor de conversión: 1 ng/ml = 21,2 mU/l.)

La historia clínica detallada, recogiendo de forma exhaustiva la toma de fármacos, junto con una exploración física completa, determinaciones de bioquímica básica, determinación de TSH y test de embarazo permiten excluir todas las causas de hiperprolactinemia excepto la patología hipotálamo-hipofisaria⁴.

Cuando, tras el estudio, no se encuentra causa de hiperprolactinemia, aunque ésta sea moderada, se debe realizar una técnica de imagen del área hipotálamo-hipofisaria. En la actualidad, la más recomendada es la RMN con gadolinio^{5,6}.

Asimismo, las concentraciones séricas de PRL orientan al diagnóstico aunque puede haber solapamiento de valores. Así, la hiperprolactinemia no tumoral raramente presenta valores de PRL superiores a 200 ng/ml. Los microprolactinomas suelen presentar valores de PRL inferiores a 300 ng/ml, mientras que valores superiores a 400-500 ng/ml son coincidentes con macroprolactinomas.

Por otra parte, el tamaño tumoral suele correlacionarse con las concentraciones séricas de PRL. En casos de PRL mínimamente elevada y tumor hipofisario mayor de 1 cm, debemos hacer el diagnóstico diferencial con otro tipo de tumores del área hipotálamo-hipofisaria, para establecer un diagnóstico adecuado, ya que la actitud terapéutica varía. Es importante insistir en este punto, ya que los macroadenomas no secretores pueden producir valores de PRL elevados (habitualmente inferiores a 200 ng/ml), por compresión del tallo hipofisario (seudoprolatinoma)^{7,8}.

En ocasiones, puede ocurrir que concentraciones muy elevadas de PRL al ser determinadas por métodos inmunoradiométricos o de quimioluminiscencia den resultados falsamente bajos (efecto gancho), debido a la saturación de ambos anticuerpos. El fenómeno se evita diluyendo las muestras⁹.

Cuando la RMN es normal, se considera que el paciente tiene hiperprolactinemia idiopática o funcional¹⁰. Algunos de estos casos corresponden a pequeños microadenomas que no se visualizan con la RMN.

Los tests dinámicos de estimulación o frenación (TRH, hipoglucemia insulínica, L-dopa, domperidona,

etc.) de PRL deben abandonarse, ya que no aportan nada al diagnóstico diferencial^{8,11}.

En casos de hiperprolactinemia sin ninguna repercusión clínica, se debe sospechar la presencia de una macroprolactinemia. La macroprolactina es un complejo de prolactina unida a un anticuerpo IgG con poca bioactividad y mayor vida media. El diagnóstico diferencial se debe hacer por precipitación de las muestras con polietilenglicol o cromatografía en gel^{12,13}.

Otra situación que se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial es la presencia de hiperprolactinemia leve con microincidentalomas hipofisarios. El diagnóstico diferencial con microprolactinoma es difícil y sólo la evolución aclarará el diagnóstico¹⁴.

El estudio campimétrico sólo está indicado cuando existen síntomas sugerentes de afección quiasmática y en caso de observar en la RMN que el tumor está en contacto con la vía óptica⁴. No es necesario realizar un estudio de función hipofisaria salvo en caso de macroadenomas o cuando exista sintomatología clínica sugerente de hipofunción.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son normalizar la secreción de PRL y lo que la hiperproducción conlleva (alteración de la función gonadal, infertilidad, etc.), controlar el tamaño tumoral y preservar la función hipofisaria. La observación puede ser, en ocasiones, el único tratamiento (hiperprolactinemia idiopática, microprolactinomas sin síntomas clínicos, microprolactinomas en mujeres posmenopáusicas); sin tratamiento hasta en un tercio de los casos se normaliza la PRL en el seguimiento¹⁵ y el 90% de los microprolactinomas no aumenta de tamaño en un período de seguimiento de 4-6 años^{4,16,17}. En estos casos está indicado realizar un control periódico de la PRL y de la RMN si observamos el incremento de valores de PRL y ocasionalmente medida de densidad mineral ósea (DMO). El tratamiento con estrógenos-gestágenos en mujeres que no quieren gestación es otra alternativa. En los demás casos, el tratamiento médico con agonistas dopaminiérgicos es hoy el tratamiento de elección con independencia del tamaño tumoral^{2,4,7,8}.

En España están comercializados la bromocriptina, la cabergolina, la quinagolida y la lisuride. Sin lugar a dudas, los más utilizados son los 2 primeros.

La bromocriptina ha sido la más utilizada, y de la que se dispone de más experiencia, normaliza valores de PRL y el patrón menstrual hasta en el 70-80% de los casos y produce disminución del tamaño tumoral hasta en el 70% de los casos^{11,18}.

La cabergolina es mejor tolerada y se ha comprobado su utilidad en algunos casos de prolactinomas resistentes a bromocriptina. Asimismo, se consiguen rangos superiores de normalización de valores de PRL y de reducción del tamaño tumoral¹⁹⁻²².

Los agonistas dopaminiérgicos producen una disminución significativa de valores de PRL en pocas

semanas y disminución rápida del tamaño tumoral. El tratamiento prolongado con agonistas dopamínérgicos es bien tolerado y, en general, la dosis se puede reducir considerablemente. Sin embargo, si se suspende el tratamiento, el tamaño tumoral se recupera en la mayoría de los macroprolactinomas en unas pocas semanas²³.

Alrededor del 20-50% de los casos el tratamiento puede ser suspendido sin recidiva de la hiperprolactinemia²⁴⁻²⁶. Hay que ensayar esta posibilidad en pacientes asintomáticos con normoprolactinemia en tratamiento con dosis bajas de agonistas dopamínérgicos y sin evidencia de lesión morfológica en la RMN. Alrededor de un 5-10% de los prolactinomas son resistentes al tratamiento con agonistas dopamínérgicos^{27,28}. La cirugía transesfenoidal está indicada en caso de resistencia o intolerancia al tratamiento médico, y en algunos casos de microprolactinoma pregestación.

El rango de curación poscirugía varía según las series y el tamaño tumoral. En un metaanálisis publicado por Molitch¹¹, la tasa de curación postoperatoria en microprolactinomas fue del 73%, con un 21% de recurrencia en los primeros años. En los macroadenomas el porcentaje de curación poscirugía fue del 32% con recurrencia en el 20%. La cirugía no mejora la eficacia o tolerancia al tratamiento médico.

La irradiación hipofisaria es poco eficaz en el control de la hiperprolactinemia y requiere largo tiempo para ser eficaz. Sólo estaría indicada en caso de tumores muy invasivos, que no respondan a tratamiento médico^{8,11}.

Prolactinomas y embarazo

La bromocriptina es el fármaco de elección para inducir fertilidad y sólo en caso de intolerancia debe usarse la cabergolina. Es conveniente, antes de aconsejar la gestación, normalizar las menstruaciones al menos durante 3-6 meses, de ahí que pueda ser necesario recomendar medidas anticonceptivas al iniciar el tratamiento.

Tras confirmarse la gestación debe suspenderse el tratamiento en caso de microprolactinomas. No es necesario, en estos casos, la determinación seriada de PRL (no aporta información), la campimetría o la RMN, salvo que aparezca sintomatología que sugiera crecimiento tumoral.

En macroprolactinomas la decisión de suspender el tratamiento debe individualizarse. En estos casos conviene realizar campimetría cada 3 meses y RMN ante sospecha de crecimiento tumoral^{8,11,28,29}.

Tratamiento de la hiperprolactinemia no tumoral

Si el paciente está asintomático, la observación clínica es la actitud terapéutica más adecuada. Si es posible, debe realizarse tratamiento etiológico (p. ej., en hiperprolactinemias farmacológicas valorar la supresión

del fármaco) y si no es posible y el paciente presenta síntomas de hiperprolactinemia pueden utilizarse agonistas dopamínérgicos, o terapia estrógeno-gestágeno en mujeres y testosterona en varones^{8,11,30}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horstman ND. Prolactin. En: DeGroot LJ, Jamenson JL, editors. Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 209-20.
2. Melmed S, Kleimberg DL. Anterior pituitary: prolactin. En: Williams RH, editor. Textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 200-12.
3. Schlechte J, Sherman B, Halmi M, VanGilder J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. Endocr Rev. 1980;1:295-308.
4. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. Endocrinol Metabol Clin North Am. 1999;28:143-69.
5. Elster AD. Modern imagines of the pituitary. Radiology. 1993; 187:1-14.
6. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28:45-79.
7. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30:585-610.
8. Lucas T. Problemas en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias. Endocrinol Nutr. 2004;51:241-4.
9. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. Neurosurgery. 1998;42:913-5.
10. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60:855-8.
11. Molitch ME. Prolactinomas. En: Melmed S, editor. The pituitary. Cambridge: Blackwell Science; 2002. p. 455-95.
12. Casatmjana R. Macroprolactinemia: interpretación diagnóstica. Endocrinol Nutr. 2003;50:313-6.
13. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, MacCance DR, Ellis PK, et al. Laboratory and clinical experiences in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2743-6.
14. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:725-40.
15. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock NDC, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinemia. Clin Endocrinol. 1996;45:299-303.
16. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1989;68:412-8.
17. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler RL. The natural history of untreated microprolactinomas. Fertil Steril. 1992;48:67-71.
18. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60:698-705.
19. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF, et al. The efficacy and tolerability long term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders, uncontrolled multicentre study. European Multicentre Cabergoline Study Group. N Engl J Med. 1994;331:904-9.
20. Delgrange E, Maiter D, Donckier J. Effects of the dopamine agonist cabergoline in patients with prolactinoma intolerant or resistant to bromocriptine. Eur J Endocrinol. 1996;134:454-6.
21. Colao A, DiSarno A, Landi ML, Cirillo S, Sarnachiaro F, Facchioli G. Long term and low dose treatment with cabergoline

Torres E, et al. Hiperprolactinemia

- induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3574-9.
22. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study of 445 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2518-22.
23. Johnston DG, Hall K, Kendall T, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effects of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. *Lancet.* 1984;2:187-92.
24. Passos V, Souza JJS, Musolino NNC, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 3578-82.
25. Colao A, DiSarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Piovello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003;349:2023-33.
26. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349:2035-41.
27. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynak CP, et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:500-9.
28. Morange I, Barlier A, Pellegrini L, Brue T, Enjelbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1996;135:413-20.
29. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 1996;10:333-7.
30. Miller KK. Management of hyperprolactinemia in patients receiving antipsychotics. *CNS Spectr.* 2004;7 Suppl:28-32.