

Procedimientos, técnicas y comunicaciones en Endocrinología, Medicina legal, dolor y Medicina molecular

Prolactinoma. Generalidades, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

Myr. M.C. Luz María Aguilar Anguiano,* Myr. M.C. Jaime Bravo Valle,* Myr. M.C. Raúl Guillermo López Valle,*
Myr. M.C. José Manuel Quevedo Ramírez,* Myr. M.C. Martha Rodríguez Ríos,* Tte. Cor. M.C. Emmanuel Martínez
Lara,** Myr. M.C. Enrique Figueroa Genis***

Hospital Central Militar
Ciudad de México

RESUMEN. Los prolactinomas son adenomas hipofisarios frecuentes y son causa importante de infertilidad. Son más frecuentes en mujeres entre la segunda y quinta décadas de la vida. Morfológicamente, se clasifican como microprolactinomas (< 10 mm) y macroprolactinomas (> 10 mm). Sus manifestaciones pueden ser endocrinas (que son las más frecuentes) o por efecto de masa y neurológicas.

Palabras clave: prolactinoma, adenoma, diagnosis, tratamiento.

La hipófisis produce seis hormonas principales. Todas estas hormonas se sintetizan en la hipófisis anterior. La glándula hipofisiaria está sometida a su vez, al control del hipotálamo, que produce diversos mediadores químicos. El hipotálamo y la adenohipófisis se comunican a través de un sistema vascular, de tipo porta. La interrupción del tallo hipofisario se acompaña de una mayor liberación de prolactina.¹

Las células lactotropas, responsables de la síntesis y liberación de la prolactina, representan del 15 al 20% de la celularidad de una glándula hipofisiaria normal. El gen de la prolactina se encuentra codificado en el cromosoma 6. La forma predominante de la hormona procesada contiene 198 aminoácidos, con un peso molecular de 23,000 Daltons.

SUMMARY. Prolactinomas are frequent pituitary adenomas, being an important cause of infertility. Those are more frequent in women between second and fifth life's decades. According to their size, prolactinomas are classified as microprolactinomas (< 10 mm) and macroprolactinomas (> 10 mm). Clinical symptoms can be endocrine, neurologic or by mass effects.

Key words: prolactinoma, adenoma, diagnosis, therapy.

Epidemiología

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes,² y causan amenorrea en las mujeres e impotencia en los hombres.^{2,3} El porcentaje hombre-mujer para un tipo dado de adenoma varía considerablemente con la edad.⁴ Los adenomas hipofisarios representan del 10 al 15% de las neoplasias en los adultos y menos del 2% de todos los tumores intracraneales en la edad pediátrica, constituyendo los prolactinomas el 41.7% en este grupo.⁵ Se encontró que el prolactinoma fue el tumor más común (39%), se presenta principalmente en mujeres, y su pico de la segunda a la quinta década de la vida.⁴ En autopsias no dirigidas, se observa una incidencia del 6 al 24% de microadenomas no diagnosticados; y de ellos, el 40% fueron positivos para prolactina.

Aproximadamente el 70% de los macroadenomas catalogados antiguamente como no funcionantes, son en realidad prolactinomas. Los tumores hipofisarios voluminosos con una elevación discreta de prolactina (50 a 100 ng/ml) no son verdaderos prolactinomas, y tienen un comportamiento biológico diferente.

La clasificación morfológica de los prolactinomas, en cuanto a su tamaño es la siguiente: microprolactinomas, si

* Internado Rotatorio de Postgrado, Hospital Central Militar (HCM).

** Jefe del Servicio de Endocrinología, HCM, México.

*** Adscrito al Servicio de Endocrinología, HCM, México.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Emmanuel Martínez Lara

Hospital Central Militar, Servicio Endocrinología

Col. Lomas de Sotelo, C.P. 11649. México, D.F.

son menores de 10 mm en su diámetro mayor; y macroprolactinomas si son mayores a 10 mm.³ Los microprolactinomas son más frecuentes que los macroprolactinomas. Los microprolactinomas son más frecuentes en las mujeres, y se presentan hasta en un 90% de las neoplasias hipofisarias, mientras que los macroprolactinomas son más frecuentes en los varones hasta en un 60%.¹

Manifestaciones clínicas

Pueden presentarse en tres variedades: endócrinas, por efecto de masa y neurológicas. Las manifestaciones endócrinas en la mujer pueden ser desde alteraciones menstruales, como amenorrea, oligomenorrea, con anovulación y esterilidad, y disfunción sexual en el varón.^{3,5-10}

Otras manifestaciones endócrinas, independientemente del sexo, son: panhipopituitarismo, hipotiroidismo, hirsutismo, obesidad, etc.^{7,11}

Dentro de las manifestaciones por efecto de masa, se encuentra la cefalea hemisférica, derecha o izquierda, defectos campimétricos como hemianopsia bitemporal, que es la más frecuente,⁹ y disminución de la visión, hasta la pérdida total, así como afectación de los pares craneales IV y VI, y componentes vasculares. También se puede presentar depresión reactiva, en la cual, la distimia y la personalidad depresiva son consecuencia del hipoestrogenismo y de la infertilidad.^{10,12,13}

En la infancia y en la adolescencia, los signos y síntomas que se presentan, reflejan una endocrinopatía temprana más que un efecto de masa.

Diagnóstico

En vista de que las manifestaciones endocrinológicas son las primeras en aparecer, debemos tener un alto índice para sospechar prolactinoma en aquellos pacientes que presentan galactorrea o disfunción sexual inexplicable.

Se deben medir las concentraciones basales de prolactina, gonadotropinas, realizar estudios de función tiroidea, determinar TSH y testosterona en varones. Estas pruebas nos sirven para hacer el diagnóstico diferencial preciso que excluya otras causas de hiperprolactinemia diferentes del prolactinoma.^{14,15}

Los valores normales de prolactina oscilan entre 1 y 20 ng/ml para la gran mayoría de los individuos sanos. Los valores entre 21 y 30 ng/ml son poco comunes, y deben considerarse como hiperprolactinemia, requiriendo seguimiento. Los valores entre 31 y 49 ng/ml son sospechosos, y cuando son iguales o mayores a 50 ng/ml son sugestivos de un prolactinoma, y requieren de una investigación más minuciosa.¹¹

El diagnóstico de prolactinoma resulta difícil en aquellos pacientes con niveles de prolactina entre 20 y 50 ng/ml. En ellos, se deben realizar estudios de tomografía computada de alta resolución o de resonancia magnética.^{16,17}

La tomografía computada y la resonancia magnética son los procedimientos de elección en el diagnóstico de pacientes con sospecha de anormalidades de la glándula hipofisaria.

La resonancia magnética nuclear, debido a su mayor resolución de contraste y a la facilidad para la obtención de imágenes en planos sagital y coronal, se prefiere como modalidad de imágenes para investigar sus funciones.

En la resonancia magnética, un foco hipointenso en la glándula hipofisaria se considera sugestivo de adenoma hipofisario. La resonancia magnética nuclear de alta resolución, combinada con el uso del agente de contraste paramagnético, ácido gadolinio-dietilnetriaminopenta-acético (Gd-DTPA) aumenta la capacidad para visualizar la glándula hipofisaria, para rastrear pacientes con adenoma hipofisario.¹⁷ Con la resonancia magnética de tipo estereotáxico se pueden visualizar exactamente pequeños microadenomas.¹⁸

Tratamiento

Las opciones de tratamiento con que se cuenta actualmente son de tipo conservador mediante tratamiento médico farmacológico y tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes con macroprolactinomas y en los que no han respondido al tratamiento médico. En el prolactinoma, el tratamiento de elección depende del tamaño y evolución del adenoma.¹⁵ Por lo tanto, no todos los pacientes con microprolactinomas requieren tratamiento. Las indicaciones del tratamiento en las mujeres con microprolactinoma son: deseo de embarazo, disminución de la libido o galactorrea molesta, deseo expreso de menstruaciones regulares o bien un alto riesgo de osteoporosis. En el hombre, los criterios para el tratamiento son principalmente la disminución de la potencia sexual, de la libido o esterilidad. Al contrario, la mayoría de los pacientes con macroprolactinoma, requieren tratamiento.

El uso de drogas agonistas dopaminérgicos es la piedra angular del tratamiento de adenomas hipofisarios secretores de prolactina. Su uso resulta en disminución de la masa tumoral, sugiriendo una posible actuación como agentes antiproliferativos.¹⁰

La bromocriptina permite la corrección de la hiperprolactinemia en la mayoría de los casos.¹⁹ Después de un adecuado tratamiento del adenoma, no se contraindica el embarazo, una vez que retorna la fertilidad.¹⁵ Del 5 al 18% de los prolactinomas, sin embargo, no responden a tal terapia. Se ha demostrado que tal resistencia a la bromocriptina se correlaciona con una disminución de la unión al subtipo del receptor D2 de la dopamina, el principal factor inhibidor de la prolactina. La existencia de dos isoformas del receptor D2, el D2s y el D2l generadas por uniones alternativas, han sido descritas en varios tejidos, incluyendo la hipófisis. Ambos se acoplan negativamente a la adenilciclase e inhiben la secreción de prolactina, pero se ha visto que el más corto (D2s) se acopla más eficientemente a la fosfolipasa C. En conclusión, se ha visto que la resistencia a la bromocriptina involucra defectos en la expresión del receptor D2 de la dopamina y la posibilidad de las uniones post-transcripcionales.^{20,21}

La bromocriptina es un agonista potente de la dopamina, capaz de inhibir tanto la síntesis de prolactina como su secreción, mediante su unión a los receptores D2 lactotropos. Se ha visto que hasta en el 90% de los pacientes desaparece la sintomatología y en el 50% se normalizan los niveles de prolactina. Los efectos adversos encontrados más frecuentemente con el uso de la bromocriptina son intolerancia gástrica, náusea, vómito e hipotensión postural.^{3,22}

En pacientes intolerantes o resistentes a agentes dopaminérgicos orales, se puede emplear la bromocriptina por vía intramuscular de acción prolongada, en una dosis que varía de 50 a 150 mg mensualmente, durante seis meses.^{23,25}

Los principales avances terapéuticos en el manejo de la hiperprolactinemia han llevado al desarrollo de drogas efectivas. Además de la introducción de la bromocriptina en 1971, que ha sido la droga estándar para el manejo de la hiperprolactinemia, se han venido desarrollando otras nuevas drogas agonistas dopaminérgicos, como la quinagolina (CV 205-502), pergolina y cabergolina.

El quinagolida (CV 205-502) octahidrobencol (g) quinolina, es una droga agonista de la dopamina no derivada del ergot, que es efectiva en pacientes hiperprolactinémicos resistentes a la bromocriptina.^{23,26,27} Con el quinagolida se mostró después de 6 a 12 meses de tratamiento, la disminución de los niveles séricos de prolactina en todos los pacientes, alcanzándose la normoprolactinemia en el 77.5%, en quienes se reestablecieron las menstruaciones y desapareció la galactorrea, por lo que se considera una droga útil y efectiva, como alternativa terapéutica de las drogas agonistas de la dopamina. Las dosis usadas con las que se lograron disminuir los niveles de prolactina fueron variables, desde 0.075 hasta 0.6 mg.^{3,22,27}

La cabergolina es otra nueva droga usada en el tratamiento de la hiperprolactinemia, que tiene ventajas sobre otras drogas, porque se toma solamente dos veces a la semana, es mejor tolerada y es tan efectiva como la bromocriptina.²⁶

La lamotrigina en pacientes intolerantes a la bromocriptina disminuye los valores séricos de prolactina y los síntomas provocados por la hiperprolactinemia. Además, según análisis cromatográficos, la lamotrigina produce cambios en la forma molecular de la prolactina, de una de 66 KD (de alto peso molecular) a una de 22 KD, que se aproxima a la prolactina estándar.²⁸

El roxindol es una droga no derivada del ergot, con una actividad 5-hidroxitriptamina, agonista tipo IA que tiene una actividad inhibitoria de la re-entrada de serotonina, el cual, si se compara con la bromocriptina oral, tiene una disminución semejante de los niveles de prolactina sérica, pero es superior en cuanto a tolerancia a la bromocriptina.²⁹

Hace diez años la adenomectomía transesfenoidal era el tratamiento de elección de pacientes con prolactinomas. Sin embargo, el porcentaje de recurrencia, aunque inicialmente bajo, se incrementó con el tiempo. La hiperprolac-

tinemia recurre 1 a 5 años después de la cirugía en el 17 al 50% de los pacientes con microprolactinoma, y en 20 a 80% de los pacientes con macroprolactinomas. Sin embargo, 40% de las mujeres con hiperprolactinemia leve tienen menstruaciones normales y no tienen evidencia de recurrencia del tumor 10 a 20 años después de la cirugía.²⁶

La cirugía mediante abordaje transesfenoidal o transcraneal, rara vez es curativa en los macroprolactinomas.

El abordaje transesfenoidal es útil en tumores con expansión supraselar y muestra una mejoría en la visión hasta en el 86% de los casos.³⁰ Mediante la cirugía transesfenoidal, se han obtenido resultados tempranos satisfactorios en cerca del 80% de los pacientes. Los porcentajes de curación a los 10 años fueron similares a aquellos encontrados a los cinco años: hiperprolactinemia en el 73%; amenorrea en el 76%, galactorrea en el 87% e infertilidad en el 82%.⁶ Las complicaciones que se presentan mediante este abordaje son, en orden de frecuencia: perforación asintomática, rino-rrea de líquido cerebroespinal transitoria, hemorragia perioperatoria, deformidades postoperatorias de la columella menor, y lesión de la carótida interna.^{31,32}

Aunque se han desarrollado nuevos agentes farmacológicos con mayor especificidad y mayor eficacia, la cirugía transesfenoidal con técnica de microneurocirugía sigue siendo el principal medio para tratar estos tumores. La radiocirugía estereotáxica promete gran posibilidad de tratamiento curativo para estos tumores. Es necesario un seguimiento posterior para valorar el grado de control del tumor a largo plazo, los efectos endocrinológicos y la morbilidad post-neurorradiocirugía, lo cual puede incluir hipopituitarismo y neuropatía óptica de inicio retardado.¹⁶

Los pacientes sometidos a cirugía y que presentan hiperprolactinemia postoperatoria necesitan un tratamiento con bromocriptina como primera elección o radioterapia como segunda elección, para normalizar los niveles de prolactina.

La radioterapia ocupa un lugar limitado en el tratamiento de los prolactinomas. La radioterapia convencional (4,500 cGy) durante 25 días induce una reducción lenta de los valores de prolactina y normaliza los valores sólo en el 28.6% de los pacientes, y muchas veces requiere continuar la terapia con drogas dopaminérgicas.³³

Se ha visto que con terapia de protones en un haz estrecho (1,000 MeV), las concentraciones de prolactina se reducen tanto en pacientes con macro como en microprolactinomas. Se obtiene una respuesta en el 96% de los casos de adenomas en estadios I-IIIa. Tales resultados son superiores a aquellos alcanzados con otras modalidades terapéuticas. La eficacia del tratamiento con protones puede incrementarse con el uso adyuvante de quimioterapia.³⁴

Pronóstico

Sin tratamiento, el 90 al 95% de los prolactinomas permanecen estables o muestran reducción de las concentra-

ciones séricas de prolactina en un seguimiento a 7 años. Un tercio de los pacientes muestra normoprolactinemia tras cinco años sin tratamiento, y una quinta parte de los pacientes mostró aumento en el tamaño del adenoma.

Con tratamiento médico, el 40% de los tumores reducen en más de la mitad su tamaño a tres meses, y después de doce meses de tratamiento, el 50% muestra reducción del tamaño del tumor. La concentración de prolactina se reduce hasta un 20% del nivel basal en más del 90% y vuelve a la normalidad en una tercera parte. Aunque al suspender el tratamiento, la prolactina vuelve a los valores previos al tratamiento.

Con radioterapia, el pronóstico en cuanto a la reducción de los niveles de prolactina se presentan en el 30% de los microprolactinomas 2 a 10 años después de la radioterapia.^{7,23,26}

Discusión

Consideramos que, debido a la frecuencia relativa con que se presenta el adenoma hipofisiario, y por lo tanto, el prolactinoma, se deben realizar estudios de corte epidemiológico en nuestro país, con el objeto de conocer cuál es la verdadera prevalencia de este padecimiento. Tales estudios deben incluir las distintas variedades de presentación del prolactinoma, así como la frecuencia de presentación para cada variedad.

Recomendamos que todos los posibles diagnósticos de prolactinoma, se traten de confirmar, sea por medios bioquímicos y/o de neuroimagen.

Recalcamos la necesidad de considerar que el diagnóstico debe ser integral, basándose principalmente en los hallazgos del interrogatorio y exploración, proporcionados por la clínica, para no sobrevalorar los posibles datos que nos proporcione las ayudas diagnósticas.

Reiteramos que el manejo del prolactinoma requiere de un seguimiento, por el tiempo necesario, con el objeto de poder valorar la respuesta al tratamiento impuesto, con el fin de crear criterio de tratamiento adecuados para los diferentes pacientes portadores de prolactinomas.

Conclusión

Los prolactinomas son los adenomas hipofisiarios más frecuentes y su incidencia varía dependiendo de la edad y el sexo. El porcentaje con que se presenta el prolactinoma en los adenomas de los adultos es del 39%.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las endocrinológicas, que se caracterizan en la mujer por galactorrea, alteraciones menstruales, anovulación y esterilidad. En el hombre, se manifiestan por el desarrollo progresivo de impotencia.

El diagnóstico se basa en los datos clínicos, y se confirma con estudios de laboratorio (medición de la prolactina basal), y por métodos de neuroimagen, entre ellos, la resonancia magnética nuclear. El tratamiento de elección de-

pende del sexo del paciente, las manifestaciones endocrinas, el mejoramiento de su fertilidad. La piedra angular del tratamiento médico es a base de agonistas dopaminérgicos, principalmente la bromocriptina y la lamotrigina. El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos pacientes que tienen un macroprolactinoma, que cursan con alteraciones de los campos visuales, y en aquellos casos que sean refractarios a tratamiento médico.

Referencias

1. Daniels GH, Martin JH. Regulación neuroendocrina y enfermedades de la hipófisis anterior y del hipotálamo. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison Principios de medicina interna*. México: Interamericana McGraw-Hill, 1994; 2180-7.
2. Yang DY, Wang YC. Bromocriptine treatment of postoperative prolactinoma patients. *Chin Med J* 1994 Jun; 53(6): 346-50.
3. Glaser B, Neshier Y, Barzilai S. Long-term treatment of bromocriptine-intolerant prolactinoma patients with CV 205-502. *J Reprod Med* 1994 Jun; 39(6): 449-54.
4. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrin* 1994 Sep; 41(3): 359-64.
5. Partington MD, Davis DH, Laws ER, Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Neurosurg*, 1994 Feb; 80: 209-16.
6. Thomson JA, Davies DL, McLaren EH, Teasdale GM. Ten year follow up of microprolactinoma treated by trans-sphenoidal surgery. *BMJ* 1994 Nov; 309: 1409-10.
7. Fisher BJ, Gaspar LE, Stitt LW, Noone BE. Pituitary adenoma in adolescents: a biologically more aggressive disease? *Radiology* 1994 Sep; 192(3): 869-72.
8. Asukai K, Uemura T, Minaguchi H. Occult hyperprolactinemia in infertile women. *Fertil Steril* 1993 Sep; 60: 423-7.
9. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Inter Med* 1994 Oct; 121(7): 473-7.
10. Merritt DF. Hyperprolactinemia and depression. *JAMA* 1991 Oct; 266: 2004.
11. Batrinos ML, Panitsa-Fafila C, Tsiganou E, Pitoulis G, Liapi C. Contribution to the problem of hyperprolactinaemia: experience with 4,199 prolactin assays and 117 prolactinomas. *Inter J Fertil Menopau Stud* 1994; 39(2): 1207.
12. Cook RJ, Uttley D, Wilkins PR, Archer DJ, Bell BA. Prolactinomas in men masquerading as invasive skull base tumours. *B J Neurosurg*, 1994; 8(1): 51-5.
13. McCutcheon IE. Management of individual tumor syndromes. Pituitary neoplasia. *Endocrinology and Metabolism Clin Med North Am* 1994 Mar; 23(1): 37-51.
14. Findling JW, Tyrrell JB. Adenohipófisis. En: Greenspan FS. *Endocrinología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 1993; 94-98, 120-126.
15. Kuntschen F. What to do when faced with hyperprolactinemia. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis* 1995 Jan; 84(4): 93-7.
16. Andrews DW. Pituitary adenomas. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 53-59.
17. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Inter Med* 1994 May; 120(10): 817-820.
18. Pagan-Saez H, Milan R. Imaging technology in the diagnosis of sellar disease. *Puerto Rico Health Sci J* 1994 Jun; 13(2): 143-51.
19. Delpre G, Lapidot M, Lipchitz A, Livni E, Kadish U. Hyperprolactinaemia during famotidine therapy. *The Lancet* 1993 Oct; 342: 868.
20. Senogles SE. The D2 dopamine receptor mediates inhibition of growth in GH4ZR7 cells; involvement of protein kinase C epsilon. *Endocrinology*, 1994; 134: 783-9.
21. Caccavelli L, Feron F, Morange I, Rouer E, Benarous R, Dewailly D, Jaquet P, Kordon C, Enjalbert A. Decreased expression of the two D2

dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinol* 1994 Sep; 60: 314-22.

22. Merola B, Sarnacchiaro F, Colao A, Di Somma C, Di Sarno A, Ferone D, Selleri A et al. Positive response to compound CV 205-502 in hyperprolactinemic patients resistant to or intolerant of bromocriptine. *Gynecol Endocrinol* 1994 Sep; 8(3): 175-81.

23. Espinos JJ, Rodríguez-Espinoza J, Webb SM, Calaf-Alsina J. Long-acting repeatable bromocriptine in the treatment of patients with microprolactinoma intolerant or resistant to oral dopaminergics. *Fertil Steril*. 1994 Nov; 62(5): 926-31.

24. Pauletti AM, Cagnacci A, Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Murgia C, Depau GF, Serra GG, Melis GB. Shrinkage of pituitary PRL-secreting adenoma after short-term treatment with bromocriptine long-acting repeatable injections. *Clin Exp Obst Gynecol* 1994; 21(2): 124-8.

25. Pereira JL, García-Luna PP, Leal-Cerro A, Cortes A, Trujillo F, Villamil F, Vaquero F, Revuelta M, Astorga R. Long-acting and repeatable dose bromocriptine in the prolonged treatment of prolactinoma. *Med Clin* 1994 Jun; 103(2): 59-64.

26. Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. *The New Eng J Med* 1994 Oct; 331(14): 942-44.

27. Merola B, Sarnacchiaro F, Colao A, Di Somma C, Di Sarno A, Landi ML et al. CV 205-502 in the treatment of tumoral and non-tumoral hyperprolactinemic states. *Biomed Pharmacotherap* 1994; 48(3-4): 167-74.

28. Moran C, Tena G, Fonseca ME, Ochoa R, Bermudez JA, Zarate A. Changes in the prolactin serum isoforms secreted by a pituitary adenoma associated with therapy. *Arch Med Res* 1994; 25(1): 1-3.

29. Jaspers C, Benker G, Reinwein D. Treatment of prolactinoma patients with the new non-ergot dopamine agonist roxindol: first results. *Clin Invest* 1994 Jun; 72(6): 451-6.

30. Liebert W, Szyfter W, Tokarz F, Szmaja Z, Paprzyck W. Surgical management of pituitary adenomas by transsphenoidal approach. *Otolaryngol Pol*, 1994; 48(3): 2605.

31. Koltai PJ, Goufman DB, Parnes SM, Steiniger JR. Transsphenoidal hypophysectomy through the external rhinoplasty approach. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 Sep; 111: 197-200.

32. Barlas O, Bayindir C, Heggul K, Can M, Kiris T, Sencer E et al. Bromocriptine induced cerebrospinal fluid fistula in patients with macroprolactinomas: report of three cases and a review of the literature. *Surg Neurol* 1994; 41: 486-9.

33. Williams M, van Seters AP, Hermans J. Evaluation of the effects of radiotherapy on macroprolactinomas using the decline rate of serum prolactin levels as a dynamic parameter. *Clin Oncol* 1994; 6(2): 102-9.

34. Konnov BA, Lebedeva NA, Pushkareva TV. Results of proton therapy in the treatment of pituitary prolactin-secreting adenomas. *Vestnik Roentgenologii Radiologii*, 1993; 5: 46-9.