



Prolactinoom: epidemiologie en diagnose (deel 1)

Dominique Maiter¹, Philippe Chanson²

1. Dienst endocrinologie en voeding, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Brussel

2. Dienst endocrinologie en ziektes van het voortplantingsapparaat, Centre de Référence des Maladies Rares de l'Hypophyse, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (Frankrijk)



Dominique Maiter

De prevalentie en de incidentie van prolactinoom bedragen respectievelijk circa 50 per 100.000 en 3 tot 5 nieuwe gevallen/100.000 mensen per jaar. Het prolactinoom is een goedaardige tumor van de hypofyse, die typisch hypogonadisme veroorzaakt met stoornissen van de menstruatiecyclus, galactorroe en onvruchtbaarheid bij premenopauzale vrouwen en een verminderde libido en erectiestoornissen bij mannen. Een macroprolactinoom kan ook symptomen door compressie door de tumor veroorzaken. Een prolactinoom bij mannen is groter, invasiever en minder gevoelig voor dopamineagonisten. De diagnose wordt gewoonlijk gesteld op grond van de klinische presentatie, herhaalde bepalingen van het serumprolactine en de concordantie tussen de hoge hormoonspiegels en de grootte van een hypofyseadenoom bij beeldvorming door magnetische kernspinscans (MRI). Toch is het opletten met diagnostische valstrikken zoals interferentie door macroprolactine (ook 'big-big prolactine' genoemd) (resulteert in een kunstmatig verhoogde prolactinespiegel) en de vele niet-tumorale oorzaken van hyperprolactinemie.



Sleutelboodschappen van dit artikel

Het prolactinoom is het frequentste hypofyseadenoom. De prevalentie bedraagt circa 50 per 100.000 mensen en de incidentie 3-5 nieuwe gevallen/100.000 mensen/jaar. Bij vrouwen gaat het meestal om een microprolactinoom, dat op jonge leeftijd wordt gediagnosticeerd (op de leeftijd van 20-40 jaar) naar aanleiding van cyclusstoornissen of onvruchtbaarheid. De frequentie van prolactinoom bij mannen is lager, maar bij hen wordt de diagnose op een hogere leeftijd gesteld en betreft het meestal een macroadenoom, dat vaak invasief is en minder goed reageert op dopamineagonisten. De diagnose stoelt op de concordantie tussen de verhoogde prolactinespiegel en de grootte van de tumor. Macroprolactine (prolactine met hoog molecuulgewicht) kan interfereren met de dosering van prolactine.

Inleiding

Het prolactinoom is het frequentste hypofyseadenoom. Bij vrouwen en mannen met hypogonadisme moet altijd worden gedacht aan een prolactinoom. De medische praktijk inzake prolactinoom is nu goed omschreven. In dit artikel bespreken we de recente gegevens over de epidemiologie en de diagnostiek van een prolactinoom in 2021. Het is een samenvatting van een groter overzichtsartikel, dat eerder is gepubliceerd (1).

Epidemiologie

Het prolactinoom is goed voor ongeveer de helft van de gediagnosticeerde hypofysetumoren (2-4). Microprolactinomen (diameter < 10mm) zijn vier- tot vijfmaal frequenter dan macroprolactinomen (diameter 1cm of meer). Bij vrouwen van 25-40 jaar gaat het meestal om een prolactineadenoom (en hyperprolactinemie in het algemeen) in vergelijking met mannen van dezelfde leeftijd (man-vrouwverhouding 1/10). Na de menopauze is dat verschil veel kleiner (2,5).

De laatste jaren zijn meerdere epidemiologische studies uitgevoerd die leren dat de prevalentie van hypofyseadenomen hoog is (circa 1/1.000) en dat het meestal (60%) gaat om een prolactinoom (**Tabel 1**) (6-13). De frequentie van prolactineadenoom bedraagt 25 tot 63/100.000 (4-maal vaker microadenomen).

Er zijn nog andere belangrijke verschillen tussen mannen en vrouwen in de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld en in de grootte van de tumor (14). Bij vrouwen wordt de diagnose meestal gesteld rond de

leeftijd van 30 jaar, bij mannen is dat meestal na de leeftijd van 40 jaar. De verhouding macro-/microprolactinomen bedraagt circa 1/8 bij vrouwen en 4/1 bij mannen. De gestandaardiseerde jaarlijkse incidentie van prolactinoom bedraagt 2 tot 5 nieuwe gevallen/100.000 en is 3-maal hoger bij vrouwen dan bij mannen (7, 10, 12). Volgens de meeste studies stijgt de incidentie met de leeftijd. Mogelijk is dat gewoon toe te schrijven aan het feit dat de ziekte almaar beter wordt gediagnosticeerd.

Diagnose

Klinische gevolgen van hyperprolactinemie

Bij vrouwen

Een prolactinoom bij vrouwen is meestal een microadenoom en veroorzaakt veel vaker endocriene symptomen dan symptomen als gevolg van de tumormassa, althans voor de menopauze. De klassieke symptomen bij vrouwen zijn oligoamenorroe (bij nagenoeg alle patiënten, 85-90%), galactorroe (50-70% van de gevallen) en primaire of secundaire onvruchtbaarheid (15, 16). Bijna 15% van de vrouwen met een secundaire oligoamenorroe vertoont een hyperprolactinemie en bij meer dan de helft van die vrouwen is dat te wijten aan een prolactinoom (17). De prevalentie van hyperprolactinemie bij niet-geselecteerde asymptomatische vrouwen met een probleem van onvruchtbaarheid bedraagt ongeveer 5%. Bij MRI wordt echter zelden een hypofyseadenoom vastgesteld als er geen menstruatietoornissen en/of galac-

torroe zijn (18). Recent is ontrafeld hoe hyperprolactinemie de gonadotrope as verlamt. Het gaat niet om een directe remming van de GnRH-neuronen in de hypothalamus, maar om een onderdrukking stroomopwaarts van de kiss-peptineuronen (kiss-peptide is een peptide dat GnRH stimuleert) (19).

Postmenopauzale vrouwen met een prolactinoom vertonen over het algemeen geen functionele symptomen. De diagnose wordt gewoonlijk toevallig gesteld (incidentaaloorm van de hypofyse), of in geval van symptomen van compressie door een grote tumor (hoofdpijn, gezichtsstoornissen, hypopituitarisme) (20).

Bij mannen

Zoals we al hebben vermeld, gaat het bij mannen vaker om een macroprolactinoom (2, 21). Dat de tumor bij mannen groter en agressiever is, is niet toe te schrijven aan een laatijdig stellen van de diagnose, maar aan verschillen in het intrinsieke gedrag van de tumor volgens het geslacht (waarbij met name oestrogeenreceptoren meespelen) (2, 21, 22). Ongeveer **de helft van de mannen met een prolactinoom vertoont symptomen veroorzaakt door de tumormassa en de andere helft symptomen van hypogonadisme** (verminderde libido, erectiestoornissen, gynaecomastie, onvruchtbaarheid en/of osteopenie) (21).

De plasmaconcentratie van testosteron is vaak gedaald, maar is bij ongeveer 30% van de mannen met een prolactinoom normaal (23). Na een doeltreffende behandeling van de hyperprolactinemie zal de testosteronspiegel bij 60-80% van de patiënten significant stijgen (24, 25), en als de testosteronspiegel normaal is, worden ook het volume en het aantal spermatozoa normaal, hoewel soms pas na 2 jaar (24, 26).

Massa-effecten

Macroadenomen kunnen plaatselijke massa-effecten uitoefenen zoals een **inkrimping van het gezichtsveld** door compressie van het chiasma afhankelijk van de mate van uitbreiding boven de sella turcica, en

Tabel 1:

Geraamde prevalentie van hypofyseadenomen en prolactinomen op grond van epidemiologische studies in verschillende landen (6-10, 12, 13).

Land (regio) Totale populatie	België (Luik) n = 71.972	Verenigd Koninkrijk (Banbury) n = 81.149	Zwitserland n = 54.607	Malta n = 417.600	IJsland n = 321.857	Finland n = 722.000	Argentinië n = 150.000
Referentie	6	8	9	10	12	7	13
Aantal hypofyseadenomen	68	63	44	316	372	355	101
Prevalentie van hypofyseadenomen	0,94‰	0,78‰	0,81‰	0,76‰	1,15‰	0,49‰	0,67‰
% prolactinomen	66%	57%	56%	46%	47%	51%	58%
Prevalentie van prolactinomen	63/10 ⁵	44/10 ⁵	45/10 ⁵	35/10 ⁵	54/10 ⁵	25/10 ⁵	39/10 ⁵

hoofdpijn. Hoofdpijn is een frequent symptoom en gaat vaak samen met een lateralisatie of suprasellaire uitbreiding van de tumor. Het hypopituitarisme kan te wijten zijn aan directe compressie van de hypofyse, maar is vaker te wijten aan compressie van de hypofysesteel en disfunctie van de hypothalamus. Bij alle patiënten met een macroadenoom moeten deficits van de hypofyse worden opgespoord.

Een **macroprolactinoom** kan een of beide sinus cavernosi binnendringen, maar een sinuscavernosussyndroom is zeldzaam en wordt over het algemeen enkel gezien bij een apoplexie van de hypofyse (27): een plotselinge bloeding in de tumor met plotselinge, hevige hoofdpijn en gezichtsstoornissen en/of verlamming van de oogspieren.

Een **reuzenprolactinoom** veroorzaakt endocriene symptomen (75%), gezichtsproblemen (70%) en hoofdpijn (60%), maar kan ook unieke verschijnselen teweegbrengen als gevolg van een sterke invasie van de omgevende structuren: spontaan verlies van cerebrospinaal vocht (CSV) via de neus, exoftalmie, compressie van de nervus opticus aan de apex van de oogkas, neusverstopping,

De laatste jaren zijn meerdere epidemiologische studies uitgevoerd die leren dat de prevalentie van hypofyseadenomen hoog is (circa 1/1.000) en dat het meestal (60%) gaat om een prolactinoom.

ping, hydrocefalie, unilaterale hemiparese, temporale epilepsie... (28).

Een **maligne prolactinoom** (of prolactinecarcinoom) is zeer zeldzaam en geeft cerebrospinale, meningeale en/of systemische metastasen op afstand (2, 29). Een carcinoom is goed voor slechts 0,1-0,2% van de hypofysetumoren en prolactinomen zijn goed voor ongeveer een derde van die tumoren. Ze ontstaan hoofdzakelijk bij patiënten met een prolactinoom, dat meestal jaren gele-

den is gediagnosticeerd vóór de vorming van metastasen. De mediane overleving na het diagnosticeren van metastasen is ongeveer 18 maanden. De laatste jaren is de prognose van die tumoren echter verbeterd dankzij nieuwe behandelingen (meer bepaald temolozomide, een alkyliserend middel). Bij meerdere patiënten is al een lange symptomvrije overleving gesignaleerd (29, 30). In dit overzicht zullen we het verder niet over die carcinomen hebben.

Biochemische diagnose

De prolactinespiegel correleert over het algemeen met de grootte van het prolactinoom (31, 32) (**Figuur 1**). Praktisch alle patiënten met een macroprolactinoom hebben een prolactinespiegel van meer dan 100µg/l en meestal zelfs meer dan 250µg/l. Bij een reuzenprolactinoom is de prolactinespiegel hoger dan 1.000µg/l (28). De correlatie tussen de grootte en de prolactinespiegel is minder goed bij een microprolactinoom, maar de meeste patiënten hebben toch een prolactinespiegel van 50 tot 200µg/l (1, 2, 33). Met bepaalde immunoradiometrische (IRMA) en immunochemoluminometrische (ICMA) bepalingen lijkt de prolactinespiegel bij



Tabel 2:

Belangrijkste oorzaken van hyperprolactinemie.

Fysiologisch
Zware stress, intense lichamelijke activiteit, epilepsieaanval
Stimulering van de tepels
Zwangerschap en borstvoeding
Fysiologische schommelingen van onbekende oorsprong met niet-bevestigde hyperprolactinemie
Pathologisch
Prolactinomen en gemengde adenomen van de hypofyse (prolactine + GH...)
Disconnectiehyperprolactinemie/aantasting van de hypothalamus
Suprasellaire tumoren (craniofaryngioom, meningioom, cyste van de zak van Rathke, germinoom, metastase...)
Compressie door een niet-lactotroop macroadenoom van de hypofyse of een andere massa in de sella turcica (hypofysitis...)
Infiltratieve letsels (sarcoïdose, granulomatose, histiocytose...)
Bestraling van de hypothalamus
Congenitaal hypopituitarisme met aantasting van de hypofysesteel
Het lege-sellasyndroom
Sectie/trauma van de hypofysesteel
Geneesmiddelen die het prolactinegehalte verhogen (Tabel 3)
Ernstige primaire hypothyreoïdie
Matig ernstige tot ernstige chronische nierinsufficiëntie
Leverinsufficiëntie/cirrose
Polycysteus ovariumsyndroom
Idiopathische hyperprolactinemie
Letzels van afferente zenuwen (thoraxwand, ruggenmerg)
Uitzonderlijke oorzaken
Ectopische prolactinesecretie door een tumor (ovarium-, niertumor, gonadoblastoom...)
Kiemcelmutatie van de prolactinereceptor
Artefacten
Macroprolactinemie
Behandeling met monoklonale antistoffen gericht tegen de prolactinereceptor (borstkanker, prostaatkanker)

patiënten met een zeer hoge prolactinespiegel soms normaal of slechts licht verhoogd (30-150 µg/l) als gevolg van een 'haakeffect' (34). In die omstandigheden kan het gebeuren dat een prolactinoom ten onrechte wordt beschouwd als een klinisch niet-functioneel macroadenoom met disconnectiehyperprolactinemie. Dat kan worden vermeden door de prolactinespiegel opnieuw te meten na verdunning van de stalen of met een test van de laatste generatie, die dat haakeffect gewoonlijk niet vertoont.

Een ander probleem bij bepaling van het prolactinegehalte is interferentie door 'macroprolactine' (circulerende aggregaten van prolactine met een hoog molecuulgewicht, 150 kDa, 'big-big prolactine') (35). Macroprolactine wordt in wisselende mate herkend bij alle immunologische bepalingen van prolactine (36), maar heeft in vivo weinig of geen biologische activiteit. Die vormen kunnen dus ten onrechte resulteren in een diagnose van hyperprolactinemie, echter zonder of zelden met de gebruikelijke symptomen (35-38). Macroprolactinemie wordt vaak gezien in stalen van patiënten met hyperprolactinemie in de klinische praktijk (15-30%) (38) en kan leiden tot een verkeerde diagnose, een slechte behandeling van de patiënt (met onnodige onderzoeken van de hypofyse), verspilling van middelen voor gezondheidszorg en onnodige bezorgdheid van de patiënten en de artsen. Bij detectie van een hyperprolactinemie hoort het laboratorium het serum te behandelen met polyethyleenglycol (PEG) 12,5%. De moleculen met een hoger molecuulgewicht slaan dan neer en de monomere vormen die in het supernatant zitten, kunnen dan opnieuw worden bepaald (39).

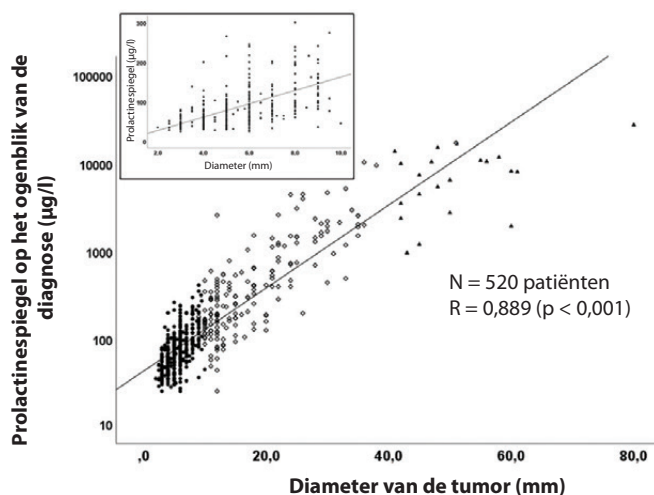
Hyperprolactinemie is het kenmerk van een prolactineadenoom, maar wordt ook gezien in andere fysiologische en pathologische situaties, waar we hier niet op ingaan, maar die toch zorgvuldig moeten worden uitgesloten voor een diagnose van prolactinoom wordt gesteld (40). Dat veronderstelt een anamnese, een zorgvuldig klinisch onderzoek, routinematige biochemische tests en evaluatie van de schildklierfunctie (1, 2) (**Tabel 2**). Vooral medicamenteuze oorzaken moeten worden uitgesloten. Veel genees-

Figuur 1:

Correlatie tussen de serumprolactinespiegel op het ogenblik van de diagnose ($\mu\text{g/l}$; normale waarden < 25 bij vrouwen en < 15 bij mannen) en de maximale diameter van het hypofyseadenoom (in mm) bij 518 patiënten met een prolactinoom (●: 388 patiënten met een microprolactinoom – 34 mannen en 354 vrouwen; ◇: 181 patiënten met een macroprolactinoom – 78 mannen en 103 vrouwen; ▲: 17 patiënten met een reuzenprolactinoom – 15 mannen en 2 vrouwen).

Bemerk de logaritmische schaal van de y-as. De correlatiecoëfficiënt berekend volgens de methode van Spearman bedraagt 0,889 ($p < 0,001$).

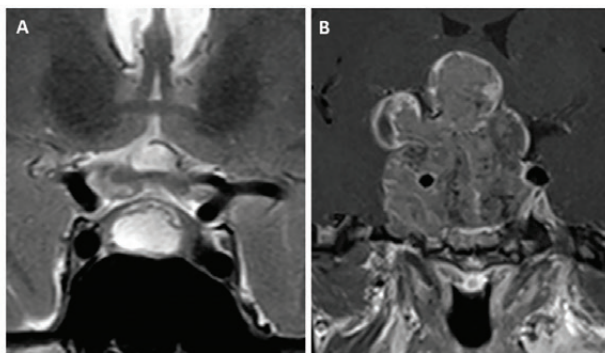
De figuur toont enkel de 388 patiënten met een microprolactinoom (diameter $< 10\text{ mm}$). In die subpopulatie variëren de prolactinespiegels meer (D. Maiter, persoonlijke gegevens).



Figuur 2:

A. Beeldvorming door magnetische kernspinresonantie (MRI) van de hypofyse, T2-gewogen coronale coupe: een hyperintens adenoorm van een centimeter overeenstemmend met een hemorragisch prolactinoom (prolactinespiegel $310\mu\text{g/l}$).

B. MRI van de hypofyse, T1-gewogen coronale coupe na injectie van contraststof: reuzenprolactinoom (diameter van 51 mm) met suprasellaire uitbreiding en compressie van de visuele banen, invasie van de twee sinus cavernosi (vooral rechts) en uitbreiding naar de sinus sphenoidalis na doorbraak door de bodem van de sella bij een 27-jarige patiënt met een initiële prolactinespiegel van $17.200\mu\text{g/l}$. De behandeling en de respons op de behandeling bij deze patiënt worden besproken in deel 2.



middelen kunnen de secretie van prolactine stimuleren via een antidopaminerge of serotoninerge werking (41) (Tabel 3).

Beeldvorming

Bij alle patiënten met een bewezen hyperprolactinemie bij wie andere voor de hand liggende oorzaken kunnen worden uitgesloten, is **beeldvorming door magnetische kernspinresonantie (MRI)** van de hypothalamus en de hypofyse vereist met minstens T2-gewogen coronale coupes en T1-gewogen coronale coupes voor en na injectie van gadolinium, tenzij er een contra-indicatie is (42). In dat laatste geval kan een CT-scan worden uitgevoerd. Op T1-gewogen MRI-beelden zijn micro- en macroprolactinomen over het algemeen hypo-intens, soms iso-intens en zelden hyperintens in geval van een bloeding (Figuur 2A). Macroprolactinomen breiden zich over het algemeen uit buiten de sella turcica, meestal naar boven naar het chiasma opticum toe en soms naar beneden naar de sinus sphenoidalis of zijwaarts naar de sinus cavernosi (Figuur 2b).

Een **valstrik** bij de evaluatie van patiënten met een lichte hyperprolactinemie is een toevallige vaststelling van een fout-positief MRI-beeld (incidentaalom van de hypofyse). Het kan gaan om een banale cyste, een niet-functioneel microadenoom of normale focale heterogeniteit in de hypofyse. Een nodulus in de hypofyse bij een patiënt met een matige hyperprolactinemie is dus niet altijd een prolactinoom. Bij twijfel kan een proefbehandeling helpen bij de differentiaaldiagnose. In geval van een niet-tumorale hyperprolactinemie met een incidentaalom van de hypofyse zal een behandeling met een dopaminerge agonist in lage dosering de prolactinespiegel snel doen dalen, echter zonder effect op beelden van de hypofyse.

Bij patiënten met een tumor die tegen het chiasma opticum ligt, is een volledig neuro-oftalmologisch onderzoek met evaluatie van het gezichtsveld vereist. Als de afstand meer dan 2 mm is, is dat niet noodzakelijk, maar toch nuttig, al was het maar voor de latere follow-up.



Tabel 3:

Belangrijkste geneesmiddelen die hyperprolactinemie kunnen veroorzaken*.

Type geneesmiddel	Frequentie/intensiteit van het effect
Geneesmiddelen die inwerken op het centrale zenuwstelsel	
Antipsychotica/neuroleptica	
Typisch: fenothiazines, butyrofenonen en thioxanthenen	+++
Benzamides: sulpiride en amisulpride	+++
Atypisch: risperidon, paliperidon > arsenapine > olanzapine, quetiapine	+++ / ++ / +
Antidepressiva	
Tricyclisch (climipramine, amitriptyline, desipramine)	+ / ±
SSRI (fluoxetine, paroxetine > sertraline > citalopram)	+ / ±
Monoamino-oxidaseremmers	+
Andere	
Morfine, opiaten, cocaïne, methadon	+ (tijdelijk)
Geneesmiddelen voor het maag-darmstelsel	
Anti-emetica	
Metoclopramide, domperidon, alizapride	+++
H₂-antihistaminica	
Cimetidine (intraveneus)	+
Ranitidine	+
Geneesmiddelen voor het hart- en vaatstelsel	
Verapamil	++
Alfamethyldopa	++
Reserpine	+
Labetalol	±
Andere	
Oestrogenen	±

* Naar de referenties 40 en 41. Voor de verschillende geneesmiddelen die tot die klassen behoren, verwijzen we de lezer naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (<https://www.bcfi.be/nl/start>).

Conclusies

De voorbije twintig jaar is er veel epidemiologisch onderzoek verricht en is de diagnostiek van een prolactinoom sterk verbeterd. Volgens recente epidemiologische studies bedraagt de prevalentie ongeveer 50 per 100.000 en de incidentie 3-5 nieuwe gevallen/100.000/jaar. We weten nu via welke mechanismen hyperprolactinemie een hypogonadotroop hypogonadisme veroorzaakt. Er blijken tussen mannen en vrouwen aanzienlijke verschillen in het natuurlijke verloop, de gevolgen en de complicaties van een prolactinoom te zijn.

Dankzij technologische aanwinsten inzake de bepaling van prolactine en beeldvorming van hypofysetumoren kan een prolactinoom nu veel beter worden gediagnosticeerd (hoewel het niet altijd mogelijk is een zekerheidsdiagnose te stellen). Een mogelijke valstrik is o.a. interferentie door macroprolactine of het haakeffect.

Referenties

- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101290.
- Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In: Melmed S, editor. *The Pituitary*. 4th ed. London, UK: Elsevier; 2017. p. 467-514.
- Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:543-254.
- Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:667-675.
- Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, et al. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clinical Endocrinology* 2017;86:60-67.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-4775.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4268-4275.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377-382.
- Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. *Rev Med Suisse* 2009;5:2172-2174.
- Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013;16:545-553.
- Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol* 2014;171:519-526.
- Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015;173:655-664.
- Day PF, Loto MG, Gleason M, et al. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:554-561.
- Maiter D. Prolactinomas in men. In: Tritos NA, Klibanski A, editors. *Prolactin disorders From basic science to clinical management*. Springer Nature Switzerland AG: Humana Press; 2019. p. 189-204.
- Lamba N, Noormohamed N, Simjian T, et al. Fertility after transsphenoidal surgery in patients with prolactinomas: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;176:53-60.
- Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci* 2015;22:1562-1567.
- Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:213 e1-e5.
- Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;94:1159-1162.
- Sonigo C, Bouilly J, Carré N, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest* 2012;122:3791-3795.
- Santharam S, Tampourlou M, Art W, et al. Prolactinomas diagnosed in the postmenopausal period: Clinical phenotype and outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:508-514.
- Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-2107.
- Wierincx A, Delgrange E, Bertolino P, et al. Sex-Related Differences in Lactotroph Tumor Aggressiveness Are Associated With a Specific Gene-Expression Signature and Genome Instability. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:706.
- Shimon I, Benbassat C. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. *Pituitary* 2014;17:246-250.
- Colao A, Vitale G, Cappabianca P, 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;89:1704-1711.
- Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, et al. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3053-3057.
- De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:621-625.
- Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev* 2015;36:622-645.
- Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R213-227.
- Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3649-3660.
- Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018; 178:G1-G24.
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265-273.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-288.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534.
- Binart N, Young J, Chanson P. Prolactin assays and regulation of secretion: animal and human data. In: Tritos NA, Klibanski A, editors. *Prolactin disorders From basic science to clinical management*. Springer Nature Switzerland AG: Humana Press; 2019. p. 55-78.
- Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: the macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:725-742.
- Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5410-5415.
- Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:581-588.
- Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:633-643.
- Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, McKenna TJ. Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:279-289.
- Maiter D. Hyperprolactinémie en pratique courante: ce n'est pas si souvent un prolactinome ! Mises au point Cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolisme 2015 (Paris), pp 61-72.
- Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:281-297.
- Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol* 2005;15:543-548.