

Hiperprolactinemia

REVISION DEL TEMA

GUIDO LASTRA L. *

INTRODUCCION

La Prolactina (HPr) constituye, junto con la Hormona de Crecimiento (GH) y el Lactógeno Placentario (HPL) el conjunto hormonal de las Somatomamotrofinas.

El parentesco estructural y especial de estas tres hormonas polipeptídicas, fabricadas dos de ellas (HPr y GH) en las células lactotrofas y somatotrofas hipofisarias y la otra por la placenta (HPL) permiten suponer la existencia de una hormona ancestral común debido al gran porcentaje de identidad de sus residuos de aminoácidos (1), hecho que a la vez explica la superposición de acciones por ellas desarrolladas; aun cuando cada una de ellas posee su acción fundamental y característica.

ASPECTOS HISTORICOS

El primer indicio de que la adenohi-

pófisis estaba comprometida en la lactancia se obtuvo en 1.928 (2) cuando Stricker y Grueber demostraron que la inyección de extractos hipofisarios crudos inducía lactación en animales de experimentación.

Riddle (3) en 1.933 pudo demostrar la acción de preparaciones impuras de adenohipófisis utilizando su efecto lactogénico sobre el buche de la paloma y acuñó el término de prolactina que prevaleció en el tiempo sobre otros nombres propuestos: galactina, lactógeno, mamotrofina, luteotrofina.

El sistema del buche de paloma para medir la actividad biológica de la prolactina tuvo amplia aplicación a pesar de algunas críticas sobre si este efecto sobre las aves podía ser extrapolado a los mamíferos y la controversia con Evans (4) quien trabajaba por la misma época sobre la hormona de crecimiento constituyen parte memorable de la historia de la Endocrinología.

En las personas normales la pobla-

* Facultad de Medicina Universidad Nacional, Hospital San Juan de Dios, Sección de Endocrinología.

ción de lactotrofos constituye cerca de una tercera parte del total de células hipofisarias (5) no obstante el contenido total de HPr es relativamente pequeño (135 ug/glándula) (5) lo cual representa una centésima parte del contenido de GH (5), este hecho impidió por mucho tiempo obtener preparaciones puras de HPr para proceder a su identificación e individualizarla de la GH. Durante el embarazo la hipófisis duplica su volumen debido principalmente a un incremento en el tamaño y el número de los lactotrofos; por efecto estrogénico que estimula la hipertrofia y la mitosis de los lactotrofos (6).

La prueba más convincente sobre la individualidad de la HPr fue presentada en 1.960 por Brauman y colaboradores, quienes incubando pituitarias fetales humanas demostraron un aumento de la secreción de HPr al medio, al tiempo que la concentración de GH disminuía (7). En 1.970 (8, 9) fue posible desarrollar una técnica biológica in vitro para su cuantificación en sangre y por este método se pudieron apreciar sus niveles en diversos estados fisiopatológicos y diferenciarla aún más de la acción somatotrofa de la GH. Con la introducción de un método de radioinmuno análisis en 1.971 (10) disponemos en la actualidad de una técnica que nos permite estudiar con precisión sus alteraciones.

ESTRUCTURA

La estructura primaria de la HPr descifrada en 1.977 (11) mostró que

esta hormona consta de 198 residuos de aminoácidos, con Leucina al extremo NH₂ terminal, posee seis cisteínas que forman tres puentes de disulfuro. La forma molecular circulante de la HPr varía desde monómeros en estado de estimulación hasta polímeros en estado basal, hecho probablemente relacionado con la actividad de la molécula (12).

NIVELES SERICOS

La secreción de HPr obedece a un ritmo circadiano (13). Durante el día los niveles oscilan, sin exceder en general los 25 ng/ml. (Fig. No. 1). Los niveles más altos se encuentran durante el sueño usualmente entre las 3 y 5 A.M. La pérdida del ritmo puede ser el fenómeno más precoz que muestre la patología en la secreción de HPr. Durante el embarazo, por efecto de los estrógenos, se encuentran niveles 10 a 20 veces superiores, los cuales durante la lactancia pueden permanecer elevados. (Fig. No. 1) Niveles bajos de HPr se encuentran en el hipopituitarismo, también han sido descritos en el pseudohipoparatiroidismo.

Aun cuando la principal producción de HPr está a cargo de las células lactotrofas de la hipófisis anterior, también se ha detectado alguna producción por ciertas áreas cerebrales, por la placenta y por algunos tipos de tumores.

ACCION DE LA PROLACTINA

En los vertebrados se han demostrado cerca de 85 acciones mediadas

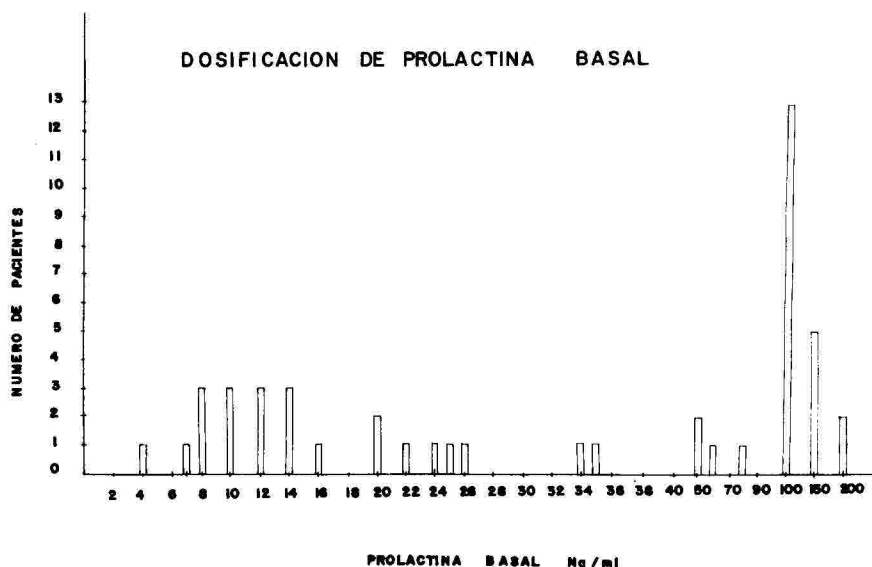


Fig. No. 1. DOSIFICACION BASAL DE PROLACTINA EN MUJERES

Niveles de 4-- 16 ng/ml. se encontraron en personas normales. En 13 gestantes los valores estuvieron cercanos de 100 ng/ml. En casos de sospechosos de microadenomas los valores variaron entre 50 y 80 ng/ml. En casos de prolactinomas comprobados se observaron valores entre 150 y 200 ng/ml.

por la prolactina con lo cual puede pensarse que esta hormona se ha especializado poco a través de la evolución.

En la mujer la acción más conocida de la HPr se refiere a su papel coadyuvante en el desarrollo de la glándula mamaria, actuando sinérgicamente con otras hormonas: estrógenos, progesterona, hormonas tiroideas, corticoides e insulina. La HPr es igualmente necesaria para el mantenimiento de la lactancia; su ausencia en la necrosis hipofisaria postparto es responsable de la agalaxia observada en este síndrome.

Otras acciones de la HPr como aquellas sobre el comportamiento materno de algunas aves, la metamorfosis etc., si bien son claras en animales de experimentación, no se ha podido esclarecer su importancia en el ser humano; posiblemente ellas estarían en relación con las llamadas endorfinas a través de la circulación hipofisaria retrógrada. Las altas concentraciones de HPr en el líquido amniótico han llevado a pensar que esta hormona puede jugar un papel osmorregulador durante la fase acuática de la ontogénesis humana (14). Su intervención en el control de procesos metabólicos sigue siendo igualmente misteriosa.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

A diferencia de otras hormonas hipofisiarias la HPr carece de retroregulación por hormonas periféricas inducidas por ésta (Fig. No. 2). La secreción de HPr está bajo el control tónico inhibitorio de un factor hipotalámico (PIF) el cual parece corresponder a la Dopamina (DA) (16, 17), aún cuando no se han podido excluir en forma concluyente la existencia de otras sustancias liberadas por estimulación dopaminérgica (Fig. No. 3). La HPr parece obedecer en su control a un esquema simple de

regulación aminérgica con exclusión de la participación de una neurona peptidérgica intermediaria, como las utilizadas para el control de la secreción de gonadotrofinas, ACTH, TSH y GH.

La HPr por otro lado ejerce un retrocontrol de asa corta positivo sobre la síntesis hipotalámica de DA (18), probablemente através de la circulación retrógrada (19) que de la hipófisis regresa al hipotálamo hecho que también podría estar asociado al papel de endorfina que se atribuye a la HPr.

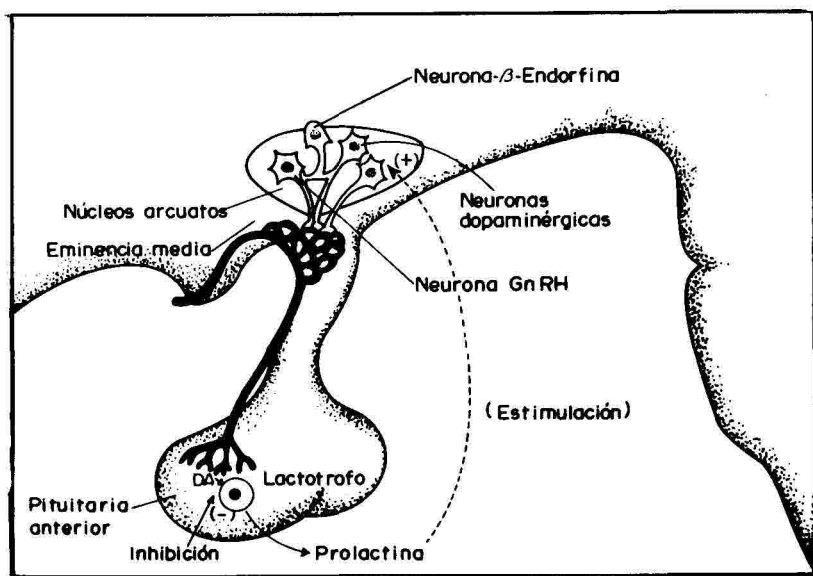


Fig. No. 2 CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Las neuronas dopaminérgicas ejercen inhibición tónica sobre la secreción de prolactina. La Dopamina (DA) vertida al sistema porta hipofisiario actuando sobre los lactotrofos. La prolactina a través de la circulación retrógrada estimula la síntesis o liberación de DA a nivel hipotalámico estableciendo un retrocontrol.

SINTESIS DE DOPAMINA

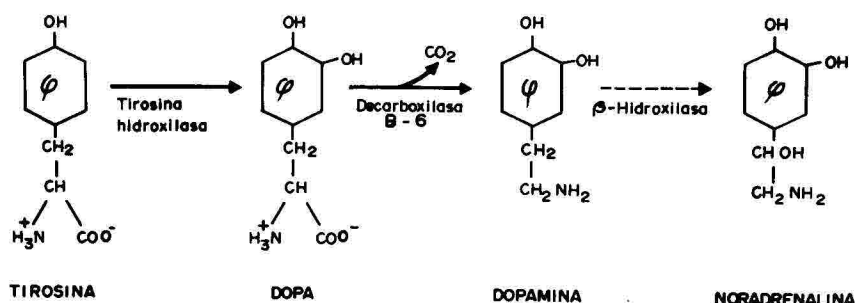


Fig. No. 3. ESQUEMA DE LA SINTESIS DE DOPAMINA

La hormona liberadora de TSH, el tripéptido TRH, es al menos farmacológicamente, un potente estimulador de la secreción de HPr (20), no obstante es posible que exista un factor fisiológico de la liberación de HPr (Fig. No. 1). Durante el sueño la secreción de HPr parece obedecer a un estímulo serotoninérgico-colinérgico (21) el cual puede bloquearse con ciproheptadina. La manipulación del seno mediada por fibras sensitivas aferentes al SNC, aumenta la liberación de HPr. Ha sido documentada (22) la elevación de la prolactinemia en situaciones de stress, estímulo mediado por la serotonina.

Los estrógenos aumentan la secreción del HPr probablemente relacionados con la proliferación hipofisiaria de células lactotrofas (23), igualmente se ha mencionado la posibilidad de una disminución en la síntesis de DA en favor de la Noradrenalina tal vez por acción directa

sobre la beta hidroxilasa o por competencia de los catecolestrogenos (Fig. No. 5) (24, 25) con la DA. En las mujeres que reciben anticonceptivos la posibilidad de desarrollar un prolactinoma parece depender de una anomalía preexistente la cual es desenmascarada por el efecto estrogénico (26).

En general los fármacos que depletan la DA o que antagonizan su unión a los receptores, aumentan la secreción de HPr (27), por el contrario los agonistas de la DA inhiben la secreción de HPr (28).

SINDROME
GALACTORREA-AMENORREA

El conocimiento del cuadro clínico de galactorrea y amonorreia que acompaña a los adenomas hipofisarios productores de HPr ha precedido en varios lustros a nuestros conocimientos fisiológicos y bioquí-

micos sobre la HPr; ya en 1.852 Chiari y colaboradores (29), luego Fronmel en 1.882 (30), describieron el cuadro de lactancia persistente con amenorrea y atrofia ovárica

post-parto. Por un tiempo, no obstante, se consideró la galactorrea como una característica de la acromegalia, hasta la publicación de Krestin en 1.932 (31) de dos casos de galactorrea-amenorrea en jóvenes nulíparas y no acromegálicas. Igualmente Argonz y Del Castillo en 1.953 (32) demostraron la existencia de este síndrome sin que mediara embarazo. En 1.954 Forbes y Albright (33, 34) describieron el síndrome en ocho pacientes quienes presentaban además tumor hipofisario, igualmente sin signos de hipersomatotrofismo.

Los nombres de estos investigadores han quedado ligados al síndrome de galactorrea-amenorrea: Chiari-Fronmel, galactorrea post-parto. Argonz-Del Castillo, galactorrea-amenorrea sin parto previo. Forbes-Albright, galactorrea-amenorrea asociadas a tumor hipofisario.

Estos epónimos en la actualidad tienden a desaparecer con la demostración inmediata, o luego de algunos años de seguimiento, del adenoma hipofisario. La historia natural de estos tumores debe implicar en primera instancia una patología en el control por los neurotransmisores, con compromiso de la llegada de la DA a los lactotrofos, compromiso que puede ir desde el caso obvio de una lesión tumoral cualquiera que comprima el tallo hipofisario hasta una posible malformación vascular del sistema porta hipofisario (Fig. No. 6). Otra posibilidad es la pérdida de receptores lactotrofos a la DA.

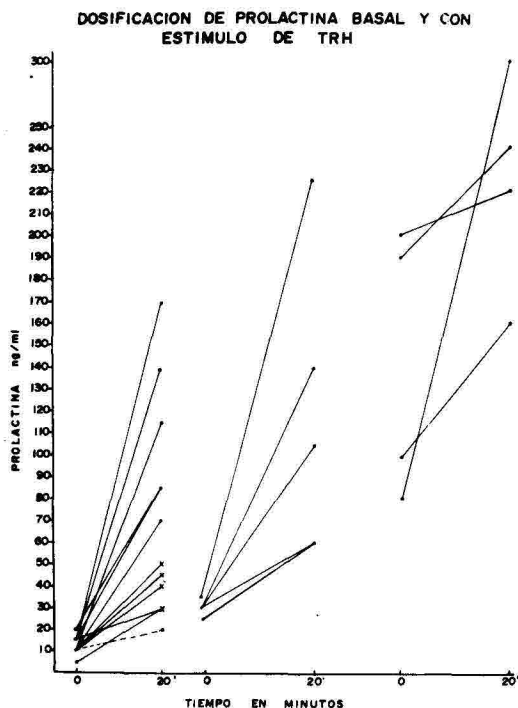
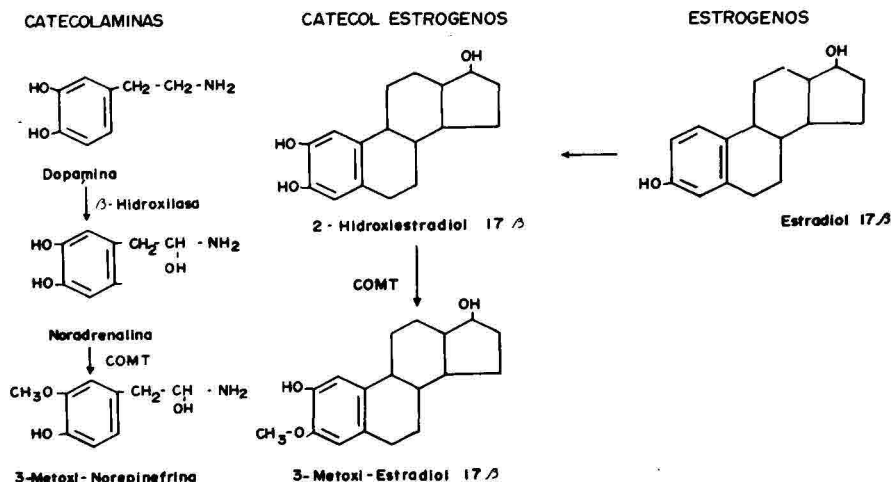


Figura No. 4
ESTIMULO DE LA SECRECION DE
PROLACTINA CON TRH.

De izquierda a derecha: Controles normales, pacientes hipotiroideos, pacientes con tumor hipofisario. Valores basales y a los 20 minutos después de aplicación IV de 500 ug de TRH.



Similaridad estructural entre catecol estrógenos, catecolaminas y estrógenos. La misma enzima catecol-o-metil transferasa (COMT) inactiva catecolaminas y catecol estrógenos.

Fig. No. 5.

ESQUEMA DE LA SIMILITUD ESTRUCTURAL ENTRE CATECOLESTROGENOS Y CATECOLAMINAS.

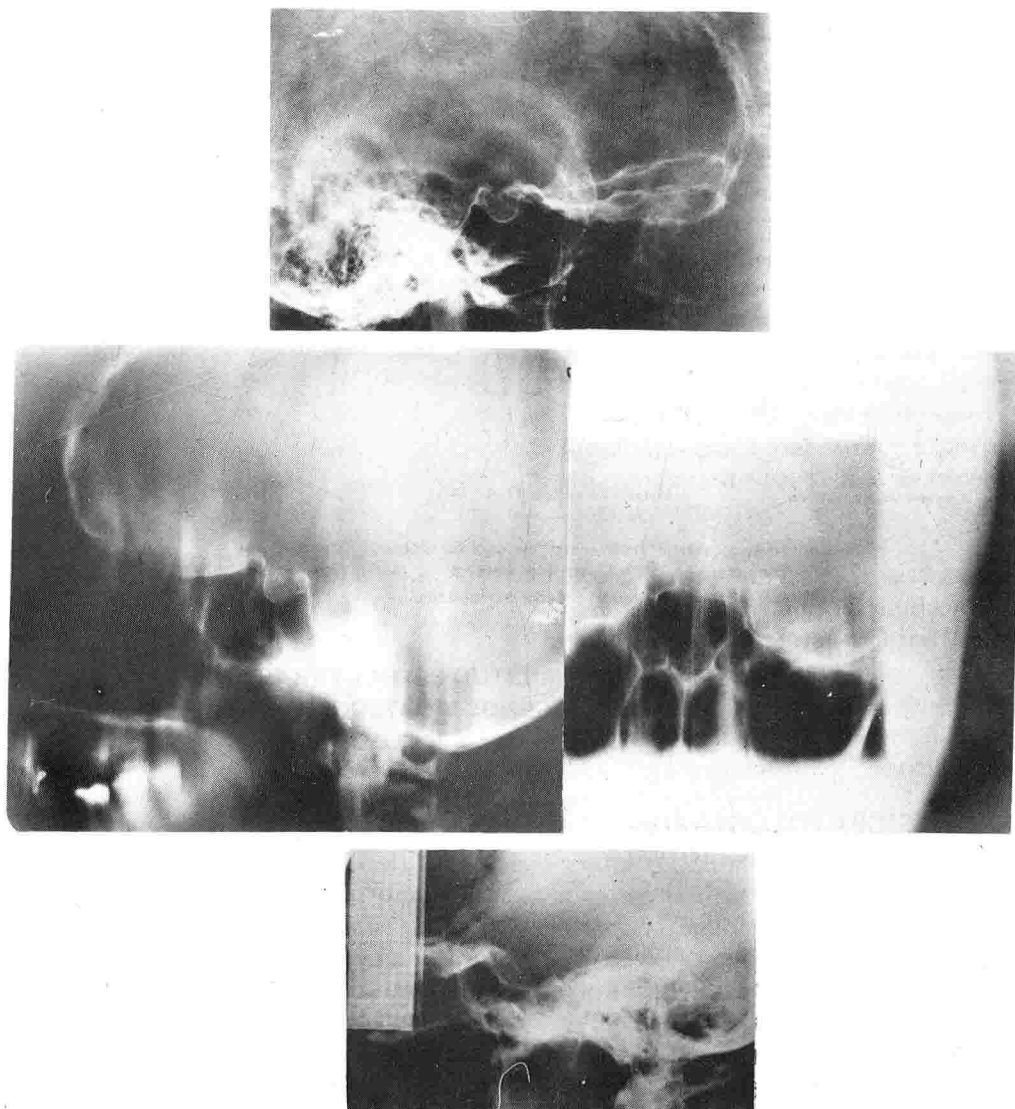
Competencia por la COMT.

FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Las investigaciones de hoy en día tienden a encontrar la explicación fisiopatológica de la amenorrea, la esterilidad y el hirsutismo que acompañan a la hiperprolactinemia. En efecto la demostración de receptores de HPr en cápsulas suprarrenales (35) y la presencia de elevados niveles de Dehidroepiandrosterona (DHEA) en los cuadros de hiperprolactinemia (36) parecen sugerir que esta última puede interferir la esteroidogénesis suprarrenal con desviación de la síntesis hormonal hacia una mayor producción de corticoides androgénicos (Fig. No. 7).

A nivel central, el aumento de los niveles de HPr estimula la síntesis de DA como parte del sistema de retro-control, sin embargo la DA por razones en muchos casos desconocidas, no ejerce su control inhibitorio sobre los lactotrofos, aunque si reprimen la síntesis o liberación de la hormona hipotalámica (Gn RH) estimulante de FSH y especialmente de LH (37) (Fig. No. 8).

En apoyo de lo anterior están algunas experiencias que muestran un aumento en las cifras de LH al aplicar antagonistas de la DA como es la Metoclopramida (38) en mujeres hiperprolactinémicas.



C.J.G. Paciente de 27 años de edad con 17 meses de amenorrea y un año de galactorrea, inicialmente recibió estrógenos. A) La Radiografía panorámica de Silla Turca aparece normal. B) Corte tomográfico correspondiente al lado izquierdo mostrando erosión de la parte posterior del piso. C) Corte tomográfico AP, el lado izquierdo del piso de la silla se encuentra inclinado hacia abajo y afuera. Diagnóstico radiológico: Microadenoma de localización posterior izquierdo. Reasumió menstruaciones normales y desaparición de la galactorrea después de dos meses de tratamiento con Bromocriptina.

G.R.C. Paciente de 43 años de edad quien presentaba galactorrea de 20 años de evolución, amenorrea de 9 años, desde hacía 6 meses compromiso importante de la visión. Hipofisectomizada. D) La Silla Turca muestra aumento en la dimensión AP, destrucción total del dorso y de las clinoides posteriores, el fondo se encuentra muy adelgazado. Continuó con galactorrea postquirúrgica que cedió al tratamiento con Bromocriptina.

FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

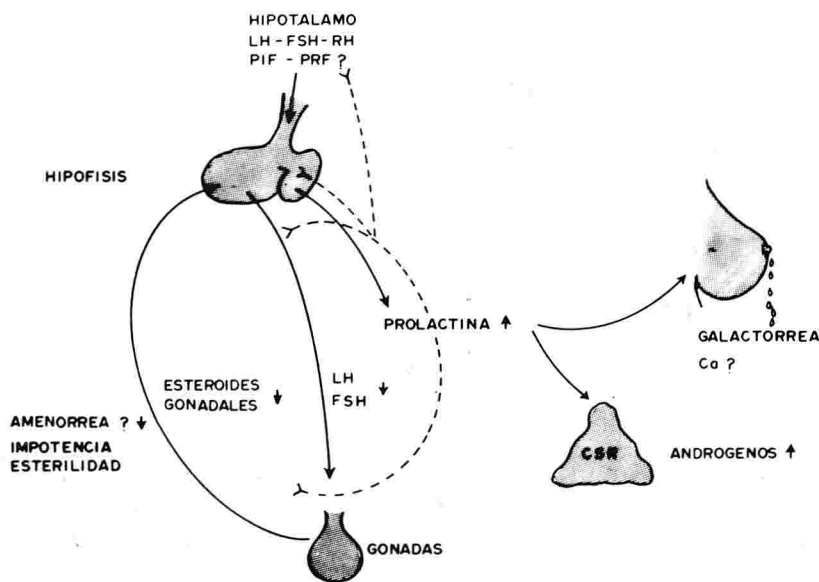


Fig. No. 7. FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

A nivel periférico la alta tasa de HPr interfiere con la esteroidogénesis ovárica, encontrándose bajos niveles circulantes de estrógenos y de progesterona (39). McNatty (40) ha demostrado baja secreción de progesterona por células de la granulosa cultivadas en presencia de altas concentraciones de HPr. Este efecto parece depender de la disminución en el número de receptores para LH (41). Un efecto semejante parece ocurrir con respecto a la esteroidogénesis testicular asociada a bajas cifras de testosterona en presencia de un exceso de prolactina circulante.

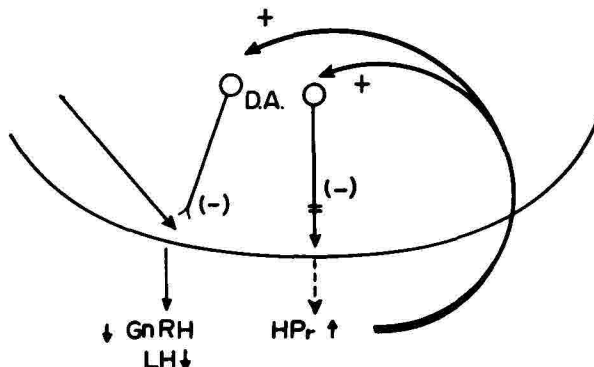
El sinergismo de estos factores: Bajos niveles de estrógenos, progestágenos y LH, junto con una resistencia ovárica por disminución de los recep-

tores para LH contribuyen a la aparición de la amenorrea, la esterilidad y la atrofia gonadal observada en los estados de hiperprolactinemia.

ASOCIACION HIPERPROLACTINEMIA HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo acompañando a la hiperprolactinemia fue descrito por primera vez por Jackson (42) en 1.956. Desde entonces han sido publicados muchos informes al respecto. Suter (43) demostró hiperprolactinemia en 41 niños con hipotiroidismo primario y en 28 con hipotiroidismo hipotalámico. Kleimberg (44) también evidenció la asociación entre hipotiroidismo e hiperprolactinemia en su estudio de 235 casos.

ESQUEMA ILUSTRATIVO DEL RETROCONTROL DE LA HPr SOBRE LA SINTESIS DE D. A.



La interrupción del eje hipotálamo-hipofisiario dopaminérgico permite aumento en la secreción de HPr, la cual estimula las células dopaminérgicas. El aumento de dopamina inhibiría la liberación de GnRH.

Fig. No. 8. Esquema de la alteración del retrocontrol por la hiperprolactinemia ocasionando bajos niveles de GnRH y LH.

Onishi (45) encontró 5 casos de galactorrea, 3 de amenorrea y 2 de oligomenorrea en 16 casos de hipotiroidismo primario. El TSH estuvo alto en todos y 10 de los 16 tenían HPr alta. La administración de hormona tiroidea produjo un descenso en los niveles de TSH así como de HPr.

La hiperprolactinemia del hipotiroidismo primario se ha explicado en base al exceso de TRH y a un aumento en la sensibilidad de las células lactotrofas (44, 45, 46). El hipotiroidismo hipotalámico es una entidad diferente en la cual parece coexistir una carencia de TRH, NA y DA a nivel hipotalámico (47).

El hirsutismo, la infertilidad y los

trastornos de los ciclos menstruales son componentes del cuadro de hipotiroidismo, estos mismos elementos se suelen encontrar en los estados de hiperprolactinemia.

La asociación hipotiroidismo-hiperprolactinemia parece ser una entidad muy frecuente y la inter-relación posiblemente pueda encontrarse en trastornos comunes de los neurotransmisores (48) (Fig. No. 9). En efecto la administración de DA disminuye niveles de TSH y de HPr al estímulo con TRH e inversamente la Reserpina, droga que depleta los depósitos de catecolaminas tiene el efecto sorprendente de bloquear la ovulación, disminuir la función tiroidea y aumentar la secreción de HPr.

DIAGNOSTICO

La hiperprolactinemia constituye, tal vez, el signo más frecuente de las enfermedades hipotálamo-hipofisarias de la práctica clínica. (Fig. No. 10).

La incidencia de hiperprolactinemia en mujeres con amenorrea secundaria, sin evidencia de lesión radiológica de la silla turca varía entre 13 y 30% (49).

Estudios practicados en 235 pacientes de ambos sexos con galactorrea mostraron que el 20% presentaba evidencia radiológica de tumor hipofisario. Cuando se encontró amenorrea asociada al porcentaje fue

del 34% (44). Torner demostró una incidencia de galactorrea del 30% en pacientes de ambos sexos con hiperprolactinemia.

Otros estudios (51) en pacientes con tumor hipofisario muestran hiperprolactinemia en el 90% de los hombres aún cuando solo se detectó galactorrea en un 10%. Debe tenerse en cuenta que cerca de un 20% de los pacientes con microadenomas secretantes de HPr pueden tener una silla turca normal a las radiografías panorámicas, demostrándose las anomalías de ésta en los estudios tomográficos seriados o a la tomografía axial computarizada (52). Inversamente un examen post mortem de 1000 pituitarias mostró que cerca

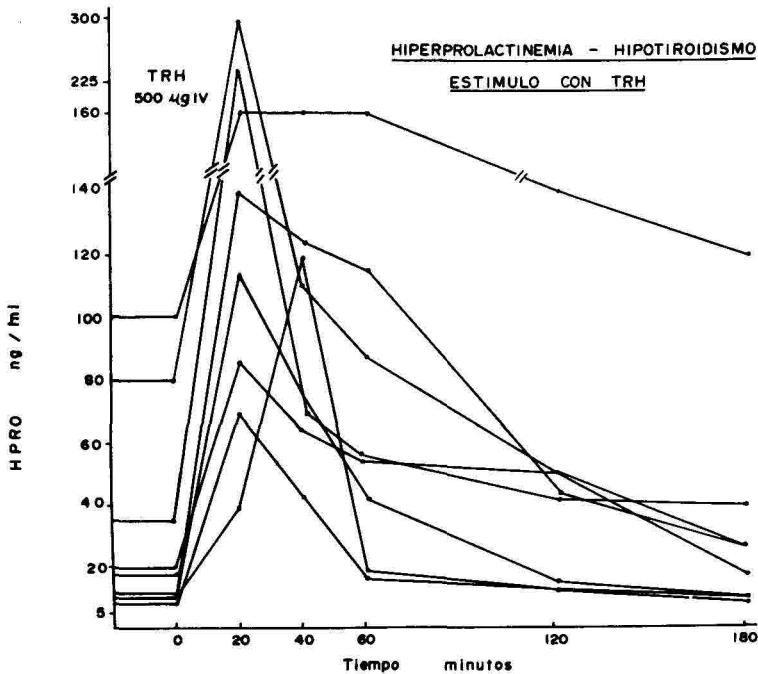


Fig. No. 9. Estímulo con TRH en pacientes hipotiroideos mostrándose hipersecreción de Prolactina.

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

DISMINUCION DE LA SINTESIS O LA ACCION DE NEUROTRANSMISORES

Neurolépticos (Fenotiazinas, sulpiride)
 Antihipertensores (Reserpina, α metildopa)
 Antagonistas de la dopamina (Metoclopramida)
 Bloqueadores H_2 (Cimetidina)
 Opiáceos (Morfina, metadona)

INTERRUPCION DEL EJE HIPOTALAMO - HIPOFISIS

(Gliomas , craneofaringiomas , granulomas)

TUMOR PITUITARIO NO SECRETANTE DE HPr CON EXTENSION SUPRASELAR Prolactinoma

SECUNDARIAS

Hipotiroidismo
 Addison
 Ovario poliquístico
 Secreción ectópica de HPr
 Estrógenos (Anticonceptivos)

Fig. No. 10. Clasificación de las causas de Hiperprolactinemia.

del 30% de las personas normales pueden presentar microadenomas (53).

Los microadenomas pueden expandirse en el transcurso del tiempo ocasionando destrucción de la silla turca y lesión de las vías ópticas. De acuerdo con estos datos la dosificación basal de HPr en pacientes con galactorrea, amenorrea, infertilidad, impotencia parece indispensable.

La radiografía de la silla turca y posteriormente las tomografías en casos dudosos son armas de gran ayuda (52, 54). La utilización de pruebas dinámicas de estimulación con clorpromazina ó TRH ó de frenación con L-Dopa, DA ó Bromocriptina son métodos diagnós-

ticos los cuales junto con determinaciones seriadas de niveles basales de HPr permiten un estudio más preciso de la función hipotálamohipofisiaria y la detección temprana de microadenomas antes de que aparezcan lesiones importantes (55).

TRATAMIENTO

La normoprolactinemia puede obtenerse por medios quirúrgicos (56) con la resección del adenoma o microadenoma para lo cual se utilizan las vías de abordaje transfrontal o transesfenoidal, ésta última parece ser la vía de elección especialmente cuando se trata de adenomas pequeños. En general la menstruación reaparece después del tratamiento quirúrgico aún cuando los niveles

de HPr no hayan aún descendido a las cifras basales normales en un 50% de los pacientes; en estas condiciones puede presentarse embarazo aún con niveles de HPr entre 30 y 100 ng/ml. (57). El tratamiento quirúrgico se impone en presencia de destrucción de la silla turca y compromiso de la visión. El tratamiento médico de la hiperprolactinemia se hace en base a los agonistas de la DA como la 2 alfa bromoergocriptina, derivado del ácido lisérgico con un sustituyente de bromo en el carbono 2. Con dosis que oscilan entre 2.5 y 7.5 mg/día se observa desaparición de la galactorrea, normalización de las menstruaciones y en algunos casos gestación. Algunos informes han mostrado regresión de pequeños tumores hipofisarios (58). Sin embargo con la discontinuación de la droga en un seguimiento de 265 pacientes (57) se observó recurrencia de la hiperprolactinemia en un 85% de los casos aún después de cuatro años de tratamiento. Considerando el costo del tratamiento, algunos efectos secundarios de la droga como la hipotensión ortostática, los trastornos gastrointestinales y el pequeño porcentaje de curación (15%), la resección transesfenoidal practicada por manos hábiles, con una recurrencia de 7% en seis años (59), técnica sin mortalidad asociada, que no compromete otras funciones antehipofisarias, puede ofrecer un

tratamiento más definitivo, mientras que el tratamiento médico parece ser en gran medida paliativo y no curativo.

Existen algunos interrogantes sobre la teratogenicidad de la droga y sobre la evolución del prolactinoma durante el embarazo. En cuanto a esto último existe el peligro, por lo menos teórico de un desarrollo acelerado del tumor durante la gestación y una mayor propensión ¿(Riesgo - diátesis)? a presentarse isquemia hipofisaria intra-parto por el aumento del volumen pituitario (50, 60). No obstante los compromisos posibles del prolactinoma parecen depender del grado de desarrollo del mismo. Como medida preventiva se puede controlar durante el embarazo la evolución de los campos visuales y revisar radiológicamente la silla turca después del parto.

En cuanto a la teratogenicidad de la droga se ha podido observar que la incidencia de malformaciones en 1.000 niños de madres que recibían Bromoergocriptina durante el embarazo fue porcentualmente semejante a las de las madres controles con preñez normal (61). Debido a que la droga cruza la barrera placentaria y podría afectar los receptores dopaminérgicos del feto, se aconseja suspender la medicación durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. Niall, H.D., Hogar, M. L., Saner, R. et al. Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormone, evolution from a primordial peptide by gene reduplication. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 68 : 866 (1.971).
2. Stricker, P., Grueber, R. Action du lobe De L' Hypophyse sur la montée laiteuse. *Compt Rend. Soc. Biol.* 99 : 1978 (1.928).
3. Riddle, O., Bates R.N., Dykshorn, S.W. The preparation, identification and assay of prolactin a hormone of the anterior pituitary. *A.M.J. Physiol* 105 : 191 (1.933).
4. Evans, H.M. The hypophyseal growth hormone, its separation from the hormones stimulating the thyroid, gonads adrenal cortex and mammary glands. *Ass. Res. Nervous Mental Diseases* 17 : 175 (1.938).
5. Zimmerman, E.A., Defendini, R., Frantl, A.G. Prolactin and Growth hormone in patients with pituitary adenomas: A correlative study of hormones in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmune assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:577 (1.974).
6. Erdheim F., Stumme, E. Libere die schwangerschafts weranderung der hypophyse. *Beitraege zur Pathologischen Anatomie* 46, 1 (1.909).
7. Brauman, S.H., Brawman, H., Pasteels, J.L. Immunoassay of growth hormone in cultures of human hypophysis by the method of complement fixation: Comparison of growth hormone secretion and the Prolactin Activity. *Nature* 202:1116 (1.964).
8. Frantz, A.G., Kleimberg, D.L. Prolactin: Evidence that is separate from growth hormone in human blood. *Science* 170: 745 (1.970).
9. Kleimberg, D.L., Frantz, A.G. Human prolactin measurement in plasma by in vitro-bioassay. *J. Clin. Invest.* 50:1557 (1.971).
10. Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H. A radio immunoassay for human prolactin. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 68:1902 (1.971).
11. Shome, B., Parlow, A.F., Human pituitary prolactin (h PRL) the entire linear amino-acid sequence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:1112 (1.977).
12. Suh, H.K., Frantz, A.G. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31:928 (1.974).
13. Sassin, S.F., Franty, G., Kapen, S., Weitzman, G.D. The nocturnal rise of human prolactin, its dependence of sleep. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37:436 (1.973).
14. Joseinovich, J.B., Merisko, K., Boccella, L. Amniotic prolactin control over amniotic and fetal extracellular fluid water and electrolytes in the rhesus monkey. *Endocrinol Day* 100:564 (1.977).
15. Macleod, R.M., Kimura, H., Login, I. Inhibition of prolactin secretion by dopamine and piribedit (Et 495). Growth hormone and related peptides. pag. 443 Muller A. Editor Elsevier N.Y. (1.976).
16. Ben-Jonathan, N., Oliver, C., Weiner, H.J., Mical, R.S., Porter, J.C. Dopamine in hypophyseal portal plasma of the rat during the oestrus cycle and throughout pregnancy. *Endocrinology* 100:452 (1.977).
17. Leblanc, H., Jachelin, G.L., Abu-Fadil, S., Yen, S.S.C. Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:668 (1.976).
18. Advis, J.P., Hall, T.R., Nodson, C.A., Mueller, G.P., Meites, J. Temporal relationships and role of dopamine in "Short Loop" feedback of prolactin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 155:567 (1.977).
19. Oliver, C., Mical, R.S., Porter, J.C. Hypotalamic-Pituitary Vasculature: Evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk. *Endocrinology* 101:598 (1.977).

20. Jacobs, L. S., Snyder, D.J., Wilber, J.F., Utiger, R.D., Daughaday, W.H. Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:996 (1971).
21. Clemens, J.A., Sawyer, B.D., Cirembele, B. Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. *Endocrinology* 100:692 (1977).
22. Noel, G.L., Suh, H.K., Frantz, A.G. Human Prolactin and growth hormone release during surgery and conditions of stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35:840 (1972).
23. Coulan, C.B., et al Pituitary adenoma and oral contraceptives a case control study. *Fertil.* 31:25 (1979).
24. Fishman, J. The catechol estrogens. *Neuroendocrinology* 4:363 (1976).
25. Paul, S.M., Axelrod, J. Catechol estrogens: Presence in Brain and Endocrine Tissues. *Science* 197:657 (1977).
26. Lloyd, A.M., Meares, J.D., Jacobi, J. Effects of oestrogens and bromocryptine on in vivo secretion and mitosis in prolactin cells. *Nature* 255:497 (1975).
27. Kleimber, D.L., Noel, G.L., Frantz, A.G. Chlorpromazine stimulation and L-Dopa suppression of plasma prolactin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:873 (1971).
28. Del Pozo E., Vargas, L., Wyss, H., Tolis, G., Friesen, H., Wenner, R., Vetter, L., Uettwiler, A. Clinical and hormonal response to Bromocriptin (C B 154) in the galactorrhoea syndromes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39:18 (1974).
29. Chiari, J., et al. In klinik der geburtshilfe und Gynaekologie. Pag. 362 (1.855).
30. Frommel, R.Z. *Tschr Geburtsh Gynaek.* 7:305 (1.882).
31. Krestin, D., Spontaneous lactation with enlargement of pituitary. A report of two cases. *Lancet* 1:928 (1.932).
32. Argonz, J., Del Castillo, E.B. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 17:79 (1.953).
33. Forbes, A.P., Henneman, P.H., Griswold, G.C. et al. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary gonadotrophins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13:79 (1.953).
34. Forbes, A.P., Henneman, P.H., Griswold, G.C., Albright, F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary and normal lactation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 14:265 (1.954).
35. Shiu, R.P.C., Friesen, H.G. Properties of a prolactin receptor from the rabbit mammary gland. *Biochem. J.* 140:301 (1.974).
36. Carter, J.N., Tyson, J.E., Warne, G.L., McNeilly, A.S., Faiman, C., Friedsen, H.G. Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:1973 (1.977).
37. Ahren, K., Fuxe, K., Hamberger, L., Hokfelt, T. Turnover changes in the tubero-infundibular dopamine neurons during the ovarian cycle in the rat. *Endocrinology* 88:1415, (1.971).
38. Quigley, M.E., Judd, S.J., Guilloiland, G.B., Yev, S.S.C. Effects of dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:717 (1.979).
39. McNatty, K.P., Sawers, R., McNeilly, A.S. A possible role of prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature* 250:653 (1.974).
40. McNatty, K.P., Sawers, R.S. Relationships between the endocrine environment within the graafian follicle and the subsequent secretion of progesterone by human granulosa cells in culture. *J. Endocrinol.* 66:391, (1.975).
41. Holt, J.A., Richardes, J.S., Midgley, A.R., Reichert, L.E. Effect of prolactin in LH receptors in rat luteal phase. *Endocrinology*, 98:1005, (1.976).

42. Jackson, W.P.U. **Post thyroidectomy hypothyroidism.** Hypoparathyroidism, exophthalmus and galactorrhea with normal menstruation: Metabolic response to prebenecid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 16-9:1215, (1.956).
43. Suter, S.N., Kaplan, S.L., Aubert, M.L., Graumbach, M.M. **Plasma prolactin and thyrotropin and the response to thyrotrophyn releasing factor in children with primary and hypothalamic hypothyroidism.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47:1015, (1.978).
44. Kleimberg, D.L., Gordon, L.N., Frantz, A.G. **Galactorrhoea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors.** *N. Eng. J. Med.* 296:589, (1.977).
45. Onishi, T.K., Miya, T., Aono, T., Shioji, T. T., Yamamoto y Okada, Kumahara, Y. **Primary hypothyroidism and galactorrhoea.** *Am. J. Med.* 63:373, (1.977).
46. Foley, T.P., Jacobs, L.S., Hoffman, W., Daughday, W.H., Blizzard, R.M. **Human prolactin and thyrotropin concentrations in the serums of normal and hypopituitary children before and after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man.** *J. Clin. Invest.* 51:2143, (1.972).
47. Costom, B.H., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L. **Effects of thyrotropin releasing factor on serum thyroid stimulating hormone and approach to distinguishing hypothalamic from pituitary forms of idiopathic hypopituitary dwarfism.** *J. Clin. Invest.* 50:2219, (1.971).
48. Lastra, G., Reyes-Leal, B., Hernandez C. **Hipotiroidismo e hiperprolactinemia.** Congreso Colombiano de Endocrinología, Cartagena, Colombia, (1.979).
49. Franks, S., Murray, M.A.F., Jequier, A.M. et al. **Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhea.** *Clin. End. Metab. (Oxford)* 4:597 (1.975).
50. Thorner, M.O. **Prolactin** *Clin. End. Metab. (Oxford)* 6:201, (1.977).
51. Antunes, J.L., Housepian, E.M., Frantz, A.G. et al. **Prolactin secreting pituitary tumors.** *Ann. Neurol.* 2:148, (1.977).
52. Vezina, J., Sutton, T.J. **Prolactin secreting microadenomas Roentgenologic Diagnosis.** *Am. J. Roentgenology* 120:46, (1.974).
53. Costello, R.T. **Subclinical adenoma of the pituitary gland.** *Am. J. Pathol.* 12:205, (1.936).
54. Melancon, D., Bedard, F., Belanger, G., Ethier, R. **Radiological assessment of the pituitary fossa** *Clinical Neuroendocrinology.* Pag. 407 Tolis, G. et al Eds. Reven Press. N.Y., (1.979).
55. Lastra, G., Reyes-Leal, B., Hernandez, C. **Hiperprolactinemia exploración del eje hipotalamo-hipofisiario.** Congreso Colombiano de Medicina Interna. Cali, Colombia, (1.978).
56. Hardy, J. **Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary.** *Clin. Neurosurg.* 16:185 (1.969).
57. Tolis, G. **Prolactin Physiology and Pathology Neuroendocrinology.** Pag. 321 Krieger, D.T., Hughes, J.C. Editors Sinaver Ass. Inc. Publishers, Sumerland, Mass. (1.980).
58. Wass, J.A. et al. **Reduction of pituitary tumor size in patients with prolactinomes and acromegaly treated with bromocriptine or without.** *Lancet* 2:66, (1.979).
59. Tolis, G., Fanks, S. **Physiology and Pathology of Prolactin Secretion.** *Clinical Neuroendocrinology a Pathophysiologic Approach.* Pag. 291, Tolis, G. et al Eds. Reven Press N.Y., (1.979).
60. Frantz, A.G. **Prolactin.** *N. Eng. J. Med.* 298, No. 4., 201. (1.978).
61. Griffith, R.W., Turkaly, I., Braunn, P. **Outcome of pregnancy in mother given bromocriptine.** *Br. J. Clin. Pharmacol.* 5:227, (1.978).