

# Hyperprolaktinemi hos barn

Pétur B. Júlíusson<sup>1</sup> og Robert Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland Sykehus, 5021 Bergen

Hyperprolaktinemi opptrer relativt sjelden hos barn og unge. Tilstanden kan imidlertid gi så vidt alvorlige symptomer som pubertetsarrest, amenorri og galaktorre, og dersom årsaken er et prolaktinproduserende hypofyseadenom, kan destruksjon av nærliggende strukturer også medføre synsfeil og hypofysesvikt. Det er derfor viktig å huske symptomatologi og funn ved hyperprolaktinemi slik at etiologisk diagnose stilles og barnet får korrekt behandling uten unødig spill av tid.

## Normal fysiologi

Prolaktin er et peptidhormon på 199 aminosyrer som er strukturelt beslektet med veksthormon og placentære laktogener (1-4). Hormonet ble først identifisert av franske forskere i 1928, mens genet, som hos mennesket finnes på kromosom 6, ble klonet i 1984 (4,5). Prolaktin produseres i all hovedsak i adenohipofysen, og sekresjonen står under tonisk inhibitorisk kontroll fra prolaktin inhiberende faktorer i hypothalamus, bl.a. dopamin og gammaaminobutyrat (3,4,6). Det er i år også karakterisert et hypothalamisk prolaktinfrigjørende hormon som modifierer sekresjonen av prolaktin fra hypofysen (7). Thyreotropin-frigjørende hormon (TRH) og vasoaktivt intestinalt peptid stimulerer også utskillelsen av prolaktin (3,4). I tillegg til adenohipofysens produksjon av prolaktin produseres også hormonet bl.a. i fibroblaster, blodceller og hjerneceller, og i disse vevene virker trolig hormonet parakrint og autokrint (4).

Prolaktinreseptoren er som veksthormonre-

septoren medlem av klasse 1 cytokin reseptor superfamilien, og reseptorer finnes i de fleste av kroppens vev (3). Hvert prolaktinmolekyl har to bindingssteder, og aktivering av intracellulær signaloverføring krever binding av et prolaktinmolekyl til to reseptorer (reseptor homodimerisering).

Prolaktin finnes hos alle pattedyr, og det er rapportert over tre hundre ulike biologiske effekter av hormonet særlig knyttet til reproduksjon, vekst og utvikling, regulering av endokrine og metabolske responser, vann- og elektrolyttbalanse, immunfunksjon, samt hjernefunksjon og adferd (se oversikter i (3,4)). I 1997 ble det konstruert en såkalt prolaktin "knock-out" mus (med null mutasjon av prolaktin genet), og dette har bidratt ytterligere til å kartlegge noen av prolaktinets effekter hos pattedyr (8). Hos mus som er heterozygot for mutasjonen utvikles ikke mamma kjertelen normalt, mens homozygot hunnmus er sterile med dysplastiske mammae uten evne til laktasjon. Homozygot hannmus har nedsatt fertilitet.

Serumkonsentrasjonen av prolaktin hos ikke-gravide fertile kvinner ligger mellom 50 og 600-700 mIE/l litt avhengig av hvilken målemetode som benyttes. Prolaktin er imidlertid avgjørende for laktasjonen, og serumkonsentrasjonen av hormonet øker således gradvis gjennom svangerskapet. Nivået av sirkulerende prolaktin stiger også kraftig i forbindelse med amming (9). Serumkonsentrasjonen av prolaktin hos barn og voksne menn ligger mellom 50 og 400-450 mIE/l, mens den hos fostere og nyfødte i første leveuke kan være over 10 ganger høyere enn ellers i barnealderen (10).

## Årsaker til hyperprolaktinemi

Tabell 1 gir en oversikt over årsaker til hyperprolaktinemi. Den vanligste årsak til forhøyet

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:

Overlege Pétur B. Júlíusson

Seksjon for endokrinologi og metabolisme

Barneklubben, Haukeland Sykehus

5021 Bergen

Tlf: 55 97 52 00

Fax: 55 97 51 47

**Tabell 1.** Årsaker til hyperprolaktinemi.

Stress	redsel, sinne, hypoglykemi, hypotensjon, traumer, operative inngrep
Medikamenter	metyldopa, reserpin, klorpromazin, phenothiaziner, metoklopramid
Prolaktinom i hypofysen	
Skader i hypothalamus	tumor, histiocytose, stråleskader
Makroprolaktinemi	aggregater av glykosylert prolaktin (big/big-big prolaktin)
Primær hypothyreose	TRH stigning
Andre sjeldne <sup>1</sup>	

<sup>1</sup>: Se oversikt i (3).

S-prolaktin hos barn er stress i prøvetakingssituasjonen. Kraftig angst og sinne kan øke serumkonsentrasjonen klart, men det er sjelden at nivåene stiger over 1000 mIE/l på grunn av dette. Derimot kan stresset ved alvorlig hypoglykemi, hypotensjon, store traumer og operative inngrep gi høyere verdier (11). Flere medikamenter som påvirker lagringen (for eksempel metyldopa og reserpin) og sekresjonen (for eksempel klorpromazin) av hormonet kan forårsake hyperprolaktinemi, slik også medikamenter med dopamin reseptor blokkerende effekt (for eksempel phenothiaziner og metoklopramid) gjør det (3).

Dersom stress og medikamenter er utelukket, er prolaktinomer i hypofysen den vanligste årsak til hyperprolaktinemi (12). Prolaktinomer utgjør trolig 35-45% av alle hypofyseadenomer hos barn (13-15), og de er vanligst forekommende hos eldre barn og ungdom, selv om prolaktinom har vært beskrevet ned til 6 års alder. Prolaktinproduserende hypofyseadenomer opptrer mer enn dobbelt så ofte hos jenter som hos gutter (15), og det er beskrevet enkelte familiære tilfeller (16). De fleste prolaktinomer er mikroadenomer (< 10 mm i diameter). Serumkonsentrasjonen av prolaktin er gjennomgående høyere ved prolaktinomer enn ved andre årsaker til hyperprolaktinemi. Den mest sannsynlige årsak til S-prolaktin > 2000 mIE/l er således en prolaktin produserende tumor, og ved nivåer > 8000 mIE/l er årsaken alltid et makroadenom (>10 mm i diameter), gjerne med symptomer på lokal kompresjon eller destruksjon (15,17).

Isolerte hypothalamusskader kan medføre redusert produksjon av prolaktin inhiberende faktorer og gi hyperprolaktinemi (3). Slike skader kan være forårsaket av kraniofaryngiomer, germinomer, histiocytose eller stråleskader. Hyperprolaktinemi kan ellers ses ved uttalt primær hypothyreose og Nelson's syndrom (3).

Makroprolaktinemi ble erkjent som årsak til hyperprolaktinemi for vel 20 år siden (18,19). Tilstanden er karakterisert av tilstedeværelse og overvekt av stormolekylære glykosylerte former (big-prolaktin > 50.000 dalton; big-big-prolaktin > 150.000 dalton) av prolaktin, til forskjell fra det monomere ikke-glykosylerte prolaktin (molekylvekt 23.000 dalton) som vanligvis finnes og dominerer hos friske så vel som hos pasienter med hyperprolaktinemi (20,21). Det er mye som tyder på at makroprolaktinemi også kan skyldes anti-prolaktin autoantistoffer som gir dannelse av store aggregater av glykosylert prolaktin og antistoff som fanger bioaktivt prolaktin og hindrer det fra å nå sine målceller (22,23). I tillegg til nedsatt biologisk tilgjengelighet er det også indikasjoner på at big-prolaktin har nedsatt affinitet for prolaktin reseptoren (24). De stormolekylære formene av prolaktin har altså vanligvis mindre biologisk aktivitet enn det monomere prolaktin, og de første og fleste tilfellene av makroprolaktinemi er beskrevet hos kvinner med hyperprolaktinemi, men med normale menstruasjoner og bevart fertilitet (18,19). I noen tilfeller kan imidlertid makroprolaktinemi være assosiert med kliniske symptomer (se under). Tilstanden er også beskrevet hos et fåtall menn (25,26), og så vidt vi kjenner til bare hos seks barn (24,27,28).

Vi har de siste årene diagnostisert makroprolaktinemi hos to jenter som ble henvist til oss med spørsmål om pubertas precox (Júlfusson og Bjerknes, manuskript under utarbeidelse, 1998). Hos den ene jenten var tilstanden asymptomatisk, mens den andre etter hvert utviklet menstruasjonsforstyrrelser og amenor-rhe som ble behandlet med bromokriptin. De to jentene hadde totalprolaktin på rundt henholdsvis 2500 mIE/l og 5500 mIE/l, og hos begge ble stormolekylære former av prolaktin (molekylvekt mellom 150.000 og 170.000 dalton)

påvist etter at andre årsaker til hyperprolaktinemi var utelukket.

## Klinikk

Hyperprolaktinemi hos barn presenterer seg gjerne som forsinket pubertet eller primær så vel som sekundær amenorroe (3,15,17,29,30). Spesielt skal man overveie hyperprolaktinemi ved pubertetsarrest, det vil si tilfeller der jenter får brystutvikling og pubesbehåring som ikke etterfølges av menarche, og tilfeller der gutter får begynnende testikkelvekst, men bare ufullstendig virilisering (29). Hos gutter og menn vil hyperprolaktinemi kunne gi impotens. Mekanismene for hvordan høye konsentrasjoner av prolaktin gir hypogonadisme er bare delvis avklart, men involverer både dysregulering av gonadotropinsekresjonen og direkte effekter på gonadene (3,31).

Ved prolaktinomer kan symptomatologien preges av lokal tumorvekst, med hodepine, synsforstyrrelser eller hjernenerveutfall (13-15). I tillegg vil rundt 30% av barna kunne utvikle utfall av andre hypofysehormoner og for eksempel presentere seg med vekstretardasjon på grunn av veksthormonmangel (3,32). Gynekomasti og galaktorre kan forekomme ved hyperprolaktinemi, men dette opptrer sjelden før puberteten.

Ved alvorlig primær hypothyreose vil det foreligge høye verdier av TRH som kan lede til økt sekresjon av prolaktin (3). De store mengdene av TRH vil også kunne stimulere til utskillelse av gonadotropiner og spesielt FSH slik at guttene får testikkelvekst og jentene isolert brystutvikling uten at de normale perifere

manifestasjoner av androgenpåvirkning opptrer (33,34). Det er også observert testikkelvekst uten andre tegn til pubertet hos gutter med hyperprolaktinemi uten påvisbar hypothyreose, men mekanismen for dette er uavklart (35).

## Utredning

Tabell 2 gir en oversikt over undersøkelser som kan være aktuelle ved hyperprolaktinemi. Det skal tas opp en nøyaktig anamnese der spesielt medikamentbruk, vekst og pubertet kartlegges. Ved den kliniske undersøkelsen måles barnet, det tegnes vekstkurve, pubertetsstadium bestemmes, samtidig som det gjøres en generell undersøkelse. Ved påvist forøkt S-prolaktin bør funnet i første omgang kontrolleres, og det bør da spesielt noteres hvorvidt barnet er engstelig eller stresset ved prøvetakingen. Ved gjentatt høy verdi uten kliniske symptomer på hyperprolaktinemi, og spesielt dersom S-prolaktin er lavere enn 1000 mIE/l - 1500 mIE/l, bør man overveie å gjøre en hyperprolaktinemi hvilettest for å avkrefte stress induisert hyperprolaktinemi (Tabell 3) (36). I litteraturen beskrives det ellers at responsen ved TRH test er lavere ved prolaktinomer enn det som ses hos friske, men i enkelte tilfeller kan S-prolaktin stige klart etter TRH også hos barn med prolaktin produserende adenomer slik at nytten av denne testen er liten.

Ved bekreftet hyperprolaktinemi gjøres det øyelegeundersøkelse med bl.a. bestemmelse av synsfelt. Det tas MR av hypothalamus og hypofyse, og i tillegg undersøkes det om barnet kan ha utfall i andre hypofysehormoner (Tabell 2). Ved verifisert hyperprolaktinemi uten

**Tabell 2.** Undersøkelser som kan være aktuelle ved utredning av hyperprolaktinemi.

Anamnese og klinisk undersøkelse:	Spesielt vekst, pubertet og medikamenter
Dokumentere hyperprolaktinemi:	S-prolaktin (repeterte prøver) Hyperprolaktinemi hvilettest (se tabell 3) (TRH test)
Dokumentere årsak til hyperprolaktinemi:	MR hypofyse / hypothalamus Makroprolaktiner (big/big-big prolaktin)
Dokumentere komplikasjoner til hyperprolaktinemi eller prolaktinom:	TSH, F-T4, LH, FSH, Testosteron, Østradiol, ACTH, Kortisol, Veksthormon, IGF-I, IGFBP-3, LHRH test, Arginin-insulin test Øyeundersøkelse

**Tabell 3.** Hyperprolaktinemi hvilettest<sup>1</sup>

<b>Indikasjon:</b>	Påvist hyperprolaktinemi i minst to ulike prøver. Testen kan hjelpe til å skille stress-indusert hyperprolaktinemi fra andre årsaker.
<b>Utførelse:</b>	Barnet plasseres liggende i et avskjermet og stille rom sammen med en pårørende. Det legges inn venflon i en perifer vene som er stor nok til å tillate blodprøvetaking. Pasienten ligger rolig på benken gjennom testen.
<b>Blodprøver:</b>	Etter innleggelse av venflon tas det umiddelbart blodprøve til bestemmelse av prolaktin. Deretter tas det prøver etter 30 min, 60 min og 90 min.
<b>Tolkning:</b>	De fleste pasienter med stressindusert hyperprolaktinemi vil ha normal serumkonsentrasjon av prolaktin ved avsluttet test. Ved prolaktinom kan det også ses en viss reduksjon av S-prolaktin ved hvile i rolige omgivelser, men prolaktinverdiene blir ikke normaliserte ved denne tilstanden.

<sup>1</sup>: Modifisert fra (36).

påvisbart hypofyseadenom, og spesielt dersom barnet ikke har symptomer av sin økte S-prolaktin, bør det undersøkes om barnet har makroprolaktinemi. Analyser av big-prolaktin og big-big-prolaktin utføres ved Hormonlaboratoriet, Aker sykehus, Oslo.

## Kasuistikk

En jente ble 13 år og 6 måneder gammel henvist på grunn av kortvoksthet. Hun var tidligere frisk og kom fra en familie der mor var 157 cm og far var 178 cm høy (midtførelde høyde 161 cm). En voksen søster var 162 cm. Foreldrene visste ikke om noen i nær familie som hadde vært spesielt tidlige eller sene med puberteten. Puberteten hadde startet med brystutvikling da jenta var ca. ti og et halvt år gammel. Pubesbehåring kom ca. et halvt år deretter. Det siste året hadde det kun vært minimal progresjon av pubertetstegnene, og jenta hadde ikke fått menarche.

Ved undersøkelsen var det normal generell status, B3 og P2-3. Høyden var 139,0 cm (5,2 cm under 2,5 percentilen) (Figur 1), og vekten var 36 kg (i overkant av 75 percentilen for lengden). Supplerende undersøkelser viste normal hematologisk status, ingen tegn til malabsorpsjon og normal thyreoideafunksjon. FSH, LH og østradiol var normale for alder og pubertetsstadium, og kromosomanalyse viste karyotype 46,XX. Veksthormon spotprøve var normal, mens IGF-1 var i nedre normalområde for alder. S-prolaktin var imidlertid 2460 mIE/l (50-415 mIE/l). Skjelettalder ble vurdert til å være 13 år, noe som gav predikert sluttøyde på 145,1 cm.

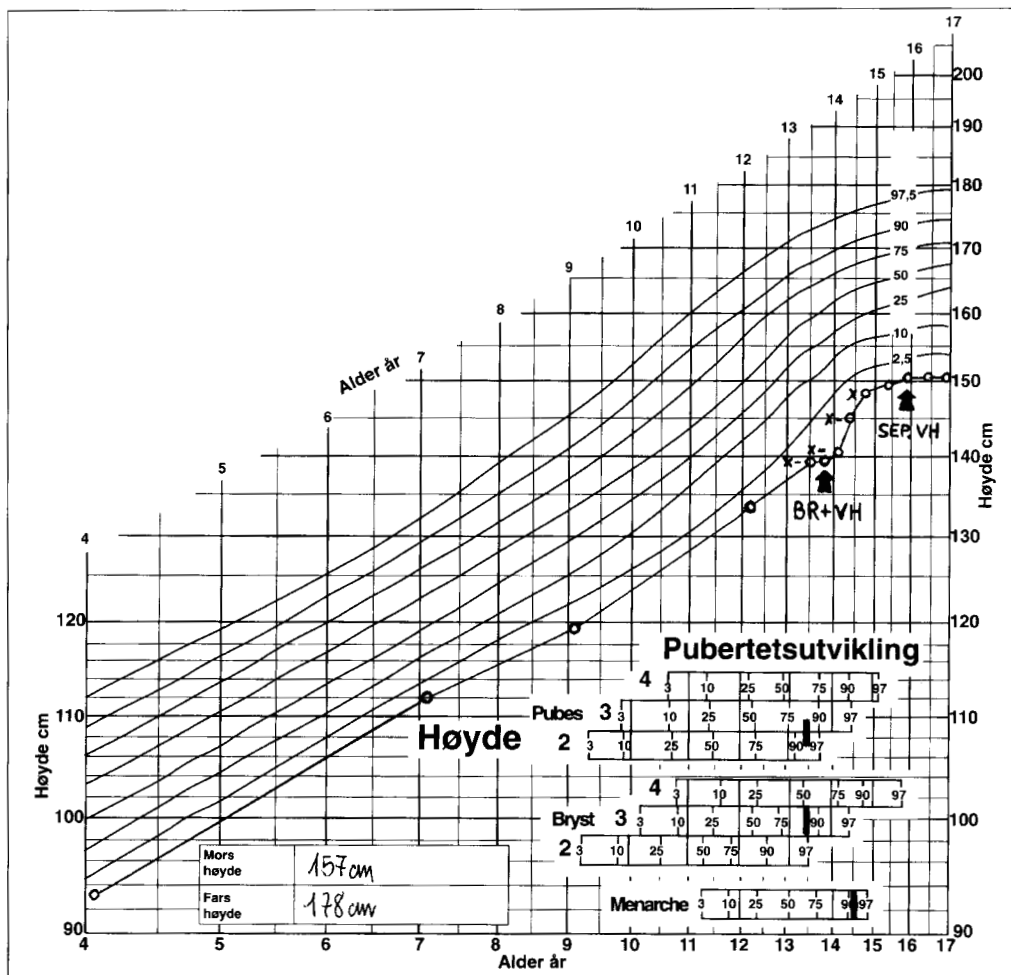
S-prolaktin ble målt på nytt seks dager etter primærundersøkelsen og var da 2680 mIE/l. Etter dette ble det utført en hyperprolaktinemi hvilettest (Tabell 3) der S-prolaktin ikke falt under 2290 mIE/l. Dette sammen med at CT av hypofyse og hypothalamus påviste en tumor i hypofysen på 5 x 8 mm gjorde at pasienten fikk diagnosen hyperprolaktinemi på grunn av mikroadenom i hypofysen.

Pasienten ble behandlet med bromokriptin i økende doser til 17,5 mg/døgn, og etter to måneder var S-prolaktin normalisert. I løpet av det neste året tilkom det tydelig progresjon av de kliniske pubertetstegn, og etter 13 måneders behandling fikk jenta menarche. Ved kontroll MR av hypofysen ett år etter oppstart av bromokriptin kunne hypofysetumor ikke påvises.

På grunn av den svært dårlige vekstprognosen ble det gjort utredning med tanke på veksthormonmangel. Ved kombinert arginin-insulin test (med adekvat fall i blod-sukker og normal kortisolrespons) var høyeste veksthormonverdi 8,0 mIE/l (normalt > 20 mIE/l). På bakgrunn av dette fikk jenta behandling med veksthormon (4 IE/døgn) samtidig med bromokriptin. Pasienten fikk veksthormon i til sammen to år, og oppnådde en sluttlengde på 151,0 cm (Figur 1). Behandlingen med bromokriptin ble kontinuert uendret gjennom puberteten og til jenta var utvokst. Senere er dosen gradvis redusert, og i disse dager planlegges det et seponeringsforsøk. Etter seponering vil klinikk og S-prolaktin bli fulgt nøye.

## Behandling

Prolaktinomer ble tidligere oftest behandlet kirurgisk, enten med transfrontal eller transphenoidal fjernelse av tumor (13-15,17). Hypofysesvikt var en svært vanlig komplikasjon og residivfrekvensen var ikke ubetydelig (13-15,29). Med årene, og spesielt etter introduksjon av bromokriptin, har derfor behandlingsstrategien blitt mer og mer konservativ. Behandling med bromokriptin er nå førstevalg ved prolaktinomer hos både barn og voksne, og kirurgi er i de fleste tilfeller bare aktuelt dersom man ikke får fullstendig tilbakegang av adenomet på medikamentell behandling (29,30). Bromokriptin er vanligvis svært effektivt, med rask normalisering av S-prolaktin og skrumping av selv store makroadenomer. Flere



**Figur 1.** Vekstkurven til en jente med hyperprolaktinemi og veksthormonmangel på grunn av et prolaktin produserende hypofyseadenom. Aktuell høyde (o) og korresponderende skjelettalder (x) er angitt. Pilene indikerer henholdsvis start av kombinasjonsbehandling med bromokriptin (BR) og veksthormon (VH) og seponering av veksthormon.

studier har vist at 80-85% av makroadenomer skrunpet minst 50% i størrelse i løpet av 12 måneders behandling med bromokriptin, og at de fleste da ikke lenger har utbredelse utover sella turcica (29,37). Skrumpning av makroprolaktinomer hindrer videre trykk på synsnervene og hypofysen, og dette kan være ledsaget av såvel normalisering av synsfeltutfall som hypopituitarisme (30). Fallet i S-prolaktin opphever barnas hypogonadisme slik at puberteten starter og progredierer normalt. Likevel får noen pasienter vedvarende hypopituitarisme som krever substitusjonsbehandling, og oftest dreier det seg da om veksthormonmangel. Hos voks-

ne behandles mikroadenomer vanligvis i noen år før seponering av bromokriptin forsøkes. Adenomet må da ikke lenger være påvistbart og S-prolaktin må ha holdt seg normal over tid på lave doser bromokriptin. Etter prøveseponering følges klinikk og S-prolaktin nøye. Makroprolaktinomer kan kreve livslang behandling med bromokriptin. Imidlertid responderer ikke alle prolaktinomer på bromokriptin (38), og dersom kirurgi ikke er effektivt eller det er snakk om svært store prolaktinomer, kan strålebehandling forsøkes (29). Hos noen pasienter med prolaktinom assosiert med veksthormonmangel og svært dårlig vekstprog-

nose, er det valgt primær kombinasjonsbehandling med bromokriptin og veksthormon med godt resultat (39) (se også kasuistikken over).

Stressindusert hyperprolaktinemi og medikamentelt indusert hyperprolaktinemi skal ikke behandles med bromokriptin. I tilfeller med hypothalamusskade må tumores og histiocytose behandles, mens hyperprolaktinemi etter hypothalamiske stråleskader behandles dersom

den blir symptomgivende. Makroprolaktinemi skal ikke behandles så lenge barnet ikke har symptomer på hyperprolaktinemi. En av våre pasienter utviklet imidlertid sekundær amenor-rhe mens hun ble fulgt opp for sin makroprolaktinemi (Júlíusson og Bjerknes, manuskript under utarbeidelse, 1998). Hun ble behandlet med bromokriptin med godt resultat.

---

## Referanser

1. Lewis UJ, Singh RN, Seavey BK. Human prolactin: Isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;44:1169-76.
2. Goffin V, Shiverick KT, Kelly PA, Martial JA. Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen and related proteins in mammals. *Endocr Rev* 1996;17:385-410.
3. Yazizgi RA, Quintero CH, Salameh WA. Prolactin disorders. *Fertil Steril* 1997;67:215-25.
4. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19:225-68.
5. Truong AT, Duez C, Belayew A, Renard A, Pictet R, Bell GI, et al. Isolation and characterization of the human prolactin gene. *EMBO J* 1984;3:429-37.
6. Foord SM, Peters JR, Dieguez C, Scanlon MF, Hall R. Dopamine receptors in intact pituitary cells in culture: Functional association with the inhibition of prolactin and thyrotropin. *Endocrinology* 1983;112:1567-77.
7. Hinuma S, Habata Y, Fujii R, Kawamata Y, Hosoya M, Fukusumi S, et al. A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature* 1998;393:272-6.
8. Ormandy CJ, Camus A, Barra J, Damotte D, Lucas BK, Buteau H, et al. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes Dev* 1997;11:167-78.
9. Frantz AG, Wilson JD. Endocrine disorders of the breast. I: Wilson JD, Foster DW, red. *Williams textbook of endocrinology*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992:953-75.
10. Fisher DA. Endocrinology of fetal development. I: Wilson JD, Foster DW, red. *Williams textbook of endocrinology*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992:1049-77.
11. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-34.
12. Cunnah D, Besser M. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991;34:231-5.
13. Richmond IL, Wilson CB. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Neurosurg* 1978;49:163-8.
14. Maira G, Anile C. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Can J Neurol Sci* 1990;17:83-7.
15. Dissaneevate P, Warne GL. Hyperprolactinaemia and pituitary adenomas in adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:531-41.
16. Berezin M, Karasik A. Familial prolactinoma. *Clin Endocrinol* 1995;42:483-6.
17. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:731-53.
18. Whittaker M, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:863-6.
19. Andersen AN, Pedersen H. Djursing H, Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 1982;38:625-8.

20. Garner PE, Aubert ML, Kaplan SL, Grumbach MM. Heterogeneity of pituitary and plasma prolactin in man: Decreased affinity of "big" prolactin in a radioreceptor assay and evidence for its secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1273-81.
21. Brue T, Caruso E, Morange I, Hoffmann T, Evrin M, Gunz G, et al. Immunoradiometric analysis of circulating human glycosylated and non-glycosylated prolactin forms: Spontaneous and stimulated secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1338-44.
22. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1226-9.
23. Brue T, Rossi E, Caruso E, Morange I, Gunz G, Priou A, et al. Hyperprolactinemia with predominant high molecular weight immuno-reactive prolactin variants: A study of 20 patients and review of literature. *Exp Clin Endocrinol* 1993;12:201-13.
24. Fabre-Brue C, Roth E, Simonin G, Palix C, Martin PM, Brue T. Macroprolactinemia: A cause of hyperprolactinemia in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:411-7.
25. Wortsman J, Carlson HE, Malarkey WB. Macroprolactinemia as the cause of elevated serum prolactin in men. *Am J Med* 1989;86:704-6.
26. Tritos NA, Guay AT, Malarkey WB. Asymptomatic "big" hyperprolactinemia in two men with pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 1998;138:82-5.
27. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Persistence of large molecular weight prolactin secretion during pregnancy in women with macroprolactinemia and its presence in fetal cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1046-50.
28. Weill J, Petit S, Stuckens C, Descamps Y, Racadot A, Boersma A, et al. Macroprolactinémie chez un enfant. *Arch Fr Pediatr* 1990;47:595-6.
29. Howlett TA, Wass JAH, Grossman A, Plowman PN, Charlesworth M, et al. Prolactinomas presenting as primary amenorrhoea and delayed or arrested puberty: Response to medical therapy. *Clin Endocrinol* 1989;30:131-40.
30. Tyson D, Reggiardo D, Sklar C, David. Prolactin-secreting macroadenoma in adolescents. Response to bromocriptine therapy. *Am J Dis Child* 1993;147:1057-61.
31. Evans WS, Thorner MO. Mechanisms for hypogonadism in hyperprolactinemia. *Semin Reprod Endocrinol* 1984;2:9-22.
32. Mindermann T, Wilson CB. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:79-83.
33. Castro-Magana M, Angulo M, Canas A, Sharp A, Fuentes B. Hypothalamic-pituitary gonadal axis in boys with primary hypothyroidism and macroorchidism. *J Pediatr* 1988;112:397-402.
34. Pringle PJ, Stanhope R, Hindmarsh P, Brook CG. Abnormal pubertal development in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988;28:479-86.
35. Ruvalcaba RH, Castro-Magana M, Angulo M. Macrotestes associated with hyperprolactinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:617-22.
36. Muneyyirci-Delale O, Goldstein D, Reyes FI. Diagnosis of stress-related hyperprolactinemia: Evaluation of the hyperprolactinemia rest test. *NY State J Med* 1989;89:205-8.
37. Bevan JS, Adams CBT, Burke CW, Morton KE, Molyneux AJ, Moore RA, et al. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including preoperative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol* 1987;26:541-6.
38. Cheyne KL, Lightner ES, Comerchi GD. Bromocriptine-unresponsive prolactin macroadenoma in a prepubertal female. *J Adolesc Health Care* 1988;9:331-4.
39. Oberfield SE, Nino M, Riddick L, Pang S, Nagel M, Khandji A, et al. Combined bromocriptine and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient children with macroprolactinoma in situ. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:87-90.