

PROLACTINOMAS

Aspectos neurocirúrgicos

Oswaldo Inácio Tella Jr¹, Marco Antonio Herculano², Rosana Delcello³, Paulo Henrique Aguiar⁴

RESUMO – Relatamos nossa experiência com 38 casos de prolactinomas. Os adenomas foram divididos em três grupos. Os adenomas mono-hormonais tendem a ser microadenomas e manifestam-se com as alterações típicas deste tipo de tumor. Os bi-hormonais, em que a prolactina se associa principalmente ao GH ou sub unidade alfa tendem a apresentar sintomas visuais, assim como os pluri-hormonais. O tratamento dos prolactinomas é inicialmente clínico e a indicação cirúrgica está relacionada com intolerância a medicação ou a alterações visuais. O resultado cirúrgico com ressecção total do tumor foi possível em 50% dos casos.

PALAVRAS-CHAVE: prolactinomas, adenomas, amenorréia, galactorrêa, transeptoesfenoidal.

Prolactinomas: neurosurgical aspects

ABSTRACT - We report our experience with 38 cases of prolactin secreting pituitary adenomas. The adenomas were divided in three different groups. The adenomas producing only prolactin tend to be microadenoma and they show the typical alterations of this type of tumor. The GH-PRL, GH-alpha subunit, the other combinations, and the pluri hormonal adenomas tend to present with visual symptoms. The treatment of the prolactinomas is initially clinical and the surgical indication for this type of adenomas is related to intolerance to the medication or to visual alterations. Surgical result with total resection of the tumor was possible in 50% of the cases.

KEY WORDS: prolactinomas, adenomas, amenorrhoea, galactorrhea, transsphenoidal.

A prolactina (PRL) é hormônio secretado pelas células lactotróficas da adeno-hipófise. As células produtoras de PRL estão situadas na porção lateral da glândula e representam 20% da sua celularidade. Esse hormônio foi distinto do hormônio do crescimento (GH) apenas em 1970, por Frantz e Likeinberg¹ e a sua positividade na imuno-histoquímica foi descrita por Hwang, Guyda e Friezen² em 1971. A síntese da PRL ocorre nos ribossomos do retículo endoplasmático e é armazenada no aparelho de Golgi. Aparecem na microscopia eletrônica como grânulos densamente ou esparsamente distribuídos. A prolactina é o único hormônio hipofisário com secreção espontânea na ausência de estímulo hipotalâmico, sendo sua quantidade modulada por estrógeno, cortisol e tiroxina ou por mecanismo de "bio-feedback". A dopamina é o fator inibidor da PRL, sendo secretada pelo hipotálamo. O ácido gama aminobutírico (GABA), a somatostatina e o hormônio liberador gonadotrófico (GnRH) também exercem efeitos inibitórios. Segundo Arafah, Kailani e Selman³ o TRH (hormônio

liberador do TSH), o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e a serotonina são estimuladores de sua produção. Os prolactinomas são os mais frequentes dos adenomas hipofisários com incidência de 30 a 40% acometendo principalmente o sexo feminino na idade reprodutiva. Alguns autores como Fine e Frohman⁴, Bression, Brandi e Martes⁵, e Spada, Nicosia e Cortelazzo⁶, acreditam que esses tumores originam-se de uma desordem hipotalâmica enquanto outros, como Molitch e Herman et al.^{7,8} dizem que o tumor aparece por uma alteração intrínseca da hipófise.

Os prolactinomas manifestam-se clinicamente por sintomas relacionados a hiperprolactinemia. No sexo feminino pode ocorrer amenorréia e galactorrêa (síndrome de Forbes-Albrigh), irregularidade menstrual, infertilidade e hirsutismo e, no masculino, impotência, perda da libido, oligospermia e, mais raramente, ginecomastia e galactorrêa. Em ambos os sexos, pelo hipogonadismo prolongado, pode aparecer osteoporose prematura. Quando estes tumores atingem tamanho maior, podem comprimir estru-

Disciplina de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo SP, Brasil: ¹Professor Adjunto Livre Docente da Disciplina de Neurocirurgia da UNIFESP; ²Professor Assistente da Disciplina de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina de Jundiaí; ³Professora Assistente da Disciplina de Anatomia Patológica da UNIFESP; ⁴Professor Assistente de Neurocirurgia da Universidade de São Paulo.

Recebido 12 Março 2001, recebido na forma final 5 Setembro 2001. Aceito 24 Setembro 2001.

Dr. Oswaldo Inácio de Tella Jr. - Disciplina de Neurocirurgia, UNIFESP - Rua Napoleão de Barros 626 - 04024-002 São Paulo SP - Brasil. FAX: 011 5573 6920. E-mail: detella.ncir@epm.br

turas vizinhas, causando alterações visuais e mesmo distúrbios de nervos cranianos. Pelo efeito compressivo, no restante da glândula, um estado de pan-hipopituitarismo pode se estabelecer⁹. O diagnóstico é confirmado pela dosagem de PRL no sangue, embora o teste de estimulação com o TRH e a avaliação da atividade glandular, como um todo, sejam geralmente realizados. Para níveis de PRL inferiores a 200 ng/ml, impõem-se o diagnóstico diferencial com tumores que comprimem a haste hipofisária ou alteram a circulação portal da região como os craniofaringeomas e outros macroadenomas. A insuficiência renal pode ser acompanhada do aumento de PRL. Os fenotiazínicos, reserpina, antidepressivos tricíclicos, estrógenos, verapamil e outras substâncias podem causar hiperprolactinemia³. Pela tomografia computadorizada de crânio (TC) e pelo exame de ressonância magnética de sela turca (RM) o tumor é delineado, assim como sua relação com as estruturas vizinhas.

Spark et al.¹⁰ afirmam que a abordagem terapêutica inicial é clínica, empregando-se agonistas dopaminérgicos, em particular a bromocriptina, um alcalóide derivado do ergot, com vida média de 8 a 12 horas, que atua inibindo a síntese e a secreção da prolactina. De acordo com Dananberg e Dalkin¹¹, em pequenos adenomas, com níveis de prolactina inferiores a 100 ng/mL, podemos conseguir cura com o tratamento clínico. Em relação aos microadenomas a conduta cirúrgica está indicada quando a paciente deseja engravidar, nos casos de amenorréia primária, ou por escolha pessoal do paciente. Para os macroadenomas, podemos utilizar a bromocriptina para reduzir o tamanho tumoral e, a seguir, ressecção cirúrgica como é preconizado por Cunnah e Besser¹². Landolt e Osterwalder¹³ acreditam que o uso de bromocriptina pode induzir fibrose e dificultar o ato cirúrgico. Os prolactinomas representam 30% dos tumores hipofisários e segundo Pernicone e Scheithauer¹⁴ são invasivos em 52% dos casos.

É nosso propósito relatar nossa experiência com 38 casos de prolactinomas tratados cirurgicamente

e fazer uma revisão da literatura em relação à indicação cirúrgica para este tipo de adenoma.

MÉTODO

Foram estudados 38 pacientes operados no Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, Hospital São Paulo e Hospital Samaritano, no período de 1990 a 2000. Do ponto de vista clínico, foram analisados idade, sexo, alteração de campo visual, acuidade visual, exame de fundo de olho e alterações endócrinas. A avaliação endócrina foi realizada pelo endocrinologista que nos encaminhou o paciente. Todos os pacientes foram submetidos a TC e ou RM da região da sela turca e classificados de acordo com a escala de Hardy-Vezina e Wilson (Quadro 1).

Os pacientes foram operados pela via transeptoeseftoidal, no início por incisão sublabial e, a partir de 1997, por via transnasal com auxílio de endoscopia. O acesso transcraniano foi subfrontal ou pterional. O resultado foi considerado satisfatório quando o paciente não necessitou reposição hormonal, a dose de bromocriptina foi diminuída ou suspensa, ou houve melhora visual quando pré-existente.

Para o estudo imuno-histoquímico utilizamos o método da avidina-biotina-peroxidase¹⁵, sendo pesquisados os seguintes hormônios: PRL, GH, ACTH, TSH, LH, FHS e sub-unidade de alfa, nos cortes de parafina de quatro micras. Como controle positivo foram usadas adenohipófises de cadáveres.

Para análise de nossos resultados os pacientes foram divididos em três grupos: mono-hormonais (PRL), 24 casos, bi-hormonais 11 casos e pluri-hormonais três casos.

RESULTADOS

Em nosso estudo houve predomínio significativo do sexo feminino (26:12). A faixa etária mais acometida foi a quarta década; 14 casos e 81,5 % dos pacientes tinham menos que 40 anos (Tabelas 1 e 2).

Do ponto de vista neuro-oftalmológico as alterações do campo visual foram observadas em 18 pacientes, sendo hemianopsia bitemporal o achado mais frequente (31,5%). Ao exame de fundoscopia a atrofia primária de papila foi verificada em 2% (Tabela 3).

Do ponto de vista endócrino o achado mais frequente foi amenorréia e galactorréia (50%). Impos-

Quadro 1. Escala de Hardy-Vezina e Wilson.

Grau	Estádio
1 sela praticamente normal	0 restrito à sela
2 sela alargada ou assimétrica, sem erosão óssea	A ocupa a cisterna supra-selar
3 sela aumentada ou não, mas com assoalho erodado	B oblitera o recesso do terceiro ventrículo
4 erosão difusa das paredes selares	C oblitera o terceiro ventrículo e pode atingir o forame de Monro
	D crescimento para-selar
	E extensão parasselar extradural

*Os graus I e II estão relacionados com adenomas circunscritos e os III e IV são invasivos.

tência e perda da libido foram observadas em 8 pacientes. Em dois casos de prolactinomas bi-hormonais (PRL-GH), os achados típicos de acromegalia estavam presentes (Tabela 4).

Do ponto de vista radiológico os achados estão descritos nas Tabelas 5 e 6, notando-se predomínio de adenomas circunscritos (52,5%) e nos estádios 0 e A, 15,7 e 26% respectivamente (Fig 1). Interessante notar que os adenomas bi-hormonais apresentaram-se em estádios mais avançados.

A abordagem cirúrgica transeptoefenoidal foi usada em 31 casos, sendo necessária, em três casos, a abordagem transcraniana; em quatro um acesso combinado. A ressecção foi considerada total em 19 (50%) (Fig 1), subtotal em 7 (18,4 %) e parcial em 12 (31,6 %) (Tabelas 7 e 8).

A complicação cirúrgica mais frequente foi a fistula liquórica, presente em seis pacientes e em uma associada a pneumoencéfalo.

DISCUSSÃO

Os adenomas produtores de PRL foram mono-hormonais em 24 casos, bi-hormonais em 11, sendo a combinação mais frequente com a subunidade alfa e GH, e associado com vários hormônios em três pacientes. Ao estudo pela hematoxilina e eosina, verificamos maior presença de células acidófilas, de distribuição difusa, com incidência de pleomorfismo baixo, assim como baixo grau de invasividade, achados estes referidos e confirmados por Delcello¹⁶. Os mono-hormonais apresentaram-se como microadenomas em 12 casos e como macro em 12, predomi-

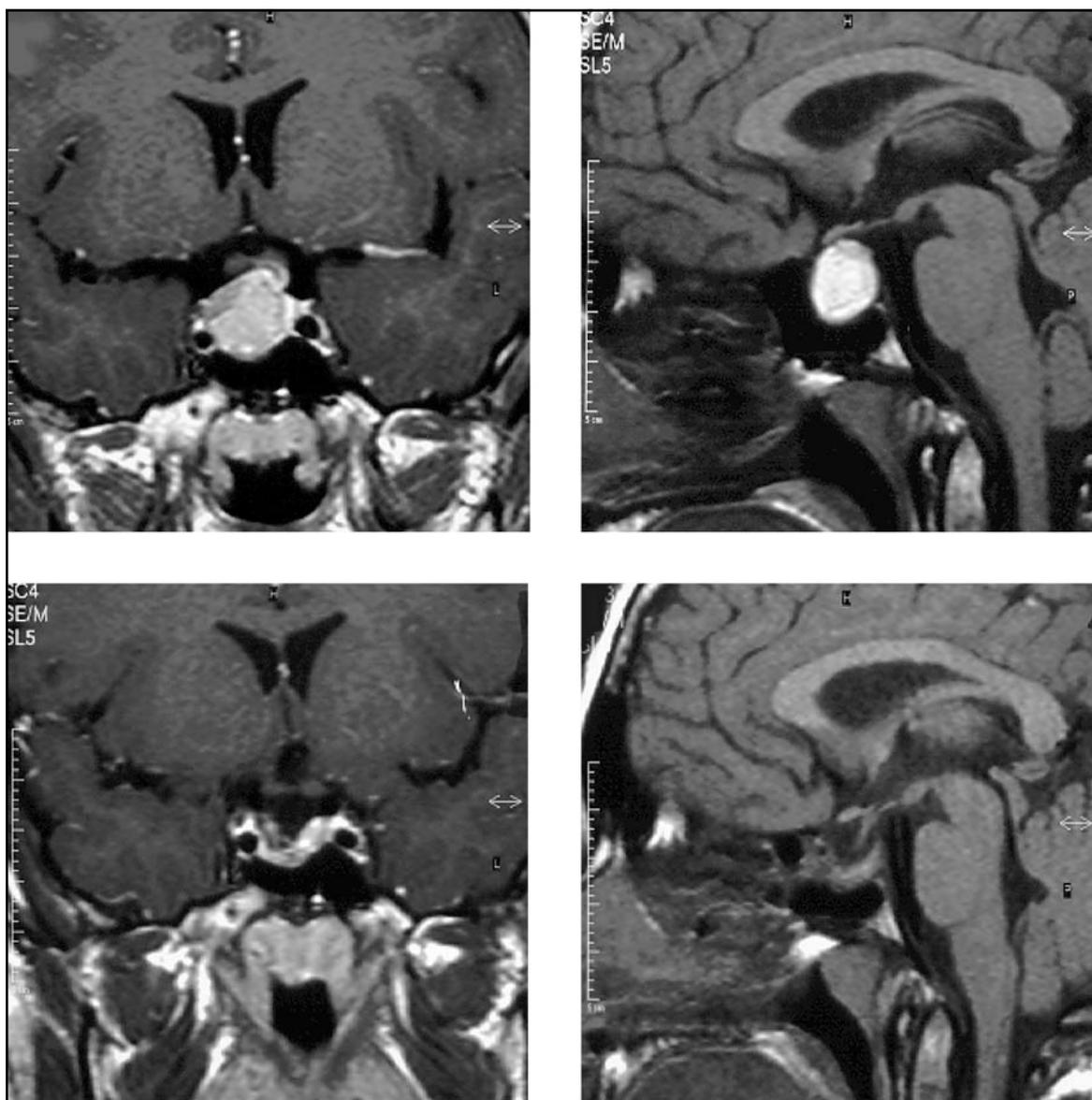


Fig 1. Adenoma produtor de PRL, RM cortes coronais e sagitais, pré e pós-operatório.

Tabela 1. Distribuição da casuística de acordo com a faixa etária.

Faixa etária (anos)	Adenoma		
	PRL	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
11 – 20	3	-	-
21 – 30	8	4	2
31 – 40	12	2	
41 – 50	1	4	-
51 – 60	-	1	1
Total	24	11	3

Tabela 2. Distribuição da casuística de acordo com o sexo.

Sexo	Adenoma		
	PRL	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Masculino	7	4	1
Feminino	17	7	2
Total	24	11	3

Tabela 3. Distribuição da casuística de acordo com a alteração visual.

Alteração visual	Adenoma		
	PRL	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Amaurose unilateral	2	2	1
Hemianopsia bitemporal	5	6	1
Quadrantoanopsia	-	1	
Total	7	9	2

Tabela 4. Distribuição da casuística de acordo com a alteração endócrina.

Alteração endócrina	Adenoma		
	PRL	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Acromegalia	-	2	-
Amenorréia e galactorréia	17	2	-
Galactorréia	-	1	-
Galactorréia e acromegalia	-	-	1
Hipertireoidismo	-	1	-
Impotência e perda da libido	6	1	-
Perda da libido	-	1	1
Total	23	8	2

nando o estadio A. A dosagem de prolactina pré-cirúrgica correlacionou-se com o resultado cirúrgico, conforme descrito por Wilson¹⁷. As alterações visuais predominaram no sexo masculino por serem macroadenomas e diagnosticados tardiamente. O achado de amenorréia e galactorréia foi comum, sendo a amenorréia primária encontrada em apenas dois casos.

O tratamento dos microprolactinomas por cirurgia ou com medicamentos, resulta em 80 a 90% de cura segundo Hardy, Beauregard e Robert¹⁷. Nossa

conduta para estes microadenomas tem sido tratamento clínico; reservamos a cirurgia para quando o paciente não tolera o medicamento, ou opta pela mesma, após curto tempo com bromocriptina. Wilson recomenda cirurgia para os microprolactinomas em casos de amenorréia primária, quando a paciente deseja engravidar, em pacientes do sexo masculino e por opção própria do paciente¹⁷. O mesmo autor correlaciona cura com o tamanho do tumor (menor que 2 cm) e relata resultado satisfatório em 64% dos seus casos, salientando um melhor prog-

Tabela 5. Distribuição da casuística de acordo com o Grau de Hardy.

Grau de Hardy	Adenoma		
	PRL	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
1	12	0	0
2	8	3	2
3	0	0	1
4	4	8	0
Total	24	11	3

Tabela 6. Distribuição da casuística de acordo com o estágio.

Estádio	Adenoma		
	PRL	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
0	6	0	0
A	10	0	1
B	3	3	0
C	3	3	2
D	-	5	0
E	2	0	0
Total	24	11	3

Tabela 7. Distribuição da casuística de acordo com a abordagem cirúrgica.

Abordagem cirúrgica	Adenoma		
	PRL	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Transcraniana	-	3	-
Transepto-esfenoidal	23	5	3
Ambas	1	3	-
Total	24	11	3

Tabela 8. Distribuição da casuística de acordo com a ressecção cirúrgica.

Abordagem cirúrgica	Adenoma		
	PRL	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Total	16	2	1
Subtotal	3	2	2
Parcial	5	7	0
Total	24	11	3

nóstico quando a paciente tinha história de gravidez anterior ou uso de contraceptivo oral. Massoud et al.¹⁹ estudaram 64 mulheres com microprolactinomas tratadas cirurgicamente. No seguimento médio de 12 anos não houve aumento da prolactina sérica em 50% dos casos, no restante houve ligeiro aumento do hormônio, tendo manifestações clínicas em apenas 15 pacientes. Nossos poucos casos de microprolactinomas tratados cirurgicamente permanecem assintomáticos, sendo o maior seguimento de oito anos.

A grande dificuldade reside em acharmos a melhor forma para conduzirmos os macroprolactinomas. Verlaet et al.²⁰ trataram 19 pacientes com dose de 10 a 20 mg de bromoergocriptina em pacientes com adenomas acima de 2 cm e conseguiram resultado satisfatório com redução significativa da prolactina plasmática e redução expressiva do tamanho do tumor em mais de 75% dos casos, salientando melhora espontânea do hipogonadismo, hipotireoidismo e hipocortisolismo em alguns dos pacientes. Wilson recomenda para os macroprolactinomas não

invasivos tratamento inicial com bromoergocriptina, para redução da massa tumoral e a seguir cirurgia¹⁷. Para outros autores, nível pré-operatório acima de 200 ng/mL tem índice de recorrência acima de 50%, mesmo quando se pressupõe extirpação total como afirma Thorner, 20 e 70% quando a prolactina excede 250 ng/mL segundo Adams²². Couldwell, Simard e Weiss²³ obtiveram cura em 49% dos adenomas menores que 20 mm. Do ponto de vista prático, cura cirúrgica química pode ser inferida quando a primeira dosagem de prolactina no pós-operatório for igual ou inferior a 5 ng/mL.

Os objetivos do tratamento clínico dos macroprolactinomas visam redução da massa tumoral, correção do estado de hiperprolactinemia e, se possível, preservação de função da hipófise anterior e, a seguir, conduta cirúrgica. Exceção a esta conduta são os tumores císticos em que o farmacoterápico não irá agir²³.

Prolactinomas invasivos, com dosagem de prolactina acima de 2000 ng/mL foram observados em três de nossos casos, sendo todos tratados cirurgicamente e recebendo tratamento complementar com bromoergocriptina. Um dos pacientes apresentou quiasmopexia após tratamento com bromoergocriptina de depósito, sendo a medicação suspensa. Os outros dois foram mantidos com dose baixa de bromoergocriptina, chamando atenção para um caso que apresenta evolução bastante satisfatória há dez anos. Murphy et al.²⁴ descrevem dois casos de prolactinomas gigantes com grande destruição óssea da base do crânio, tratados com cito-redução cirúrgica e radioterapia. Apenas houve diminuição da prolactina depois de cinco anos quando a bromoergocriptina foi adicionada ao tratamento. Um caso de prolactinoma invasivo para a base do crânio, em um paciente de 53 anos, que apresentava comprometimento do décimo segundo nervo bilateralmente, foi descrito por Witrack, Zlonis e Larson²⁵, que salientaram o diagnóstico diferencial com cordoma e carcinoma da nasofaringe. O diagnóstico inicial de cordoma foi aventado para um de nossos primeiros casos de macroprolactinoma gigante. Davis, Sheppard e Heath²⁶, revendo nove casos de prolactinomas invasivos em que não houve resultado satisfatório com bromoergocriptina, referem este fato como uma regulação anormal para o gene da prolactina.

Em nossa casuística não consta nenhum prolactinoma maligno ou carcinoma, experiência esta descrita por Popovic et al.²⁷ que coletaram oito casos descritos na literatura.

Cook e Besser²⁸ descreveram o caso de um rapaz de 16 anos com macroprolactinoma causando obstrução nasal e perda da visão, tratado cirúrgica e quimicamente. Em nossos três casos de pacientes na segunda década, dois nos procuraram por amenorréia primária e um por perda visual, justamente o paciente mais jovem desta série.

Kocijancic et al.²⁹ descrevem oito pacientes com macroprolactinomas tratados com bromoergocriptina de depósito, relatando as complicações sistêmicas como náuseas, obstipação e tonturas e avaliaram a sensibilidade ao tratamento crônico com esta droga, obtiveram redução tumoral e normalização da prolactina em três pacientes e resultado clínico satisfatório em todos e concluíram que a bromoergocriptina de depósito aplicada mensalmente é uma forma prática de tratamento para esta patologia. Em nossa instituição (UNIFESP-EPM) as complicações deste medicamento foram fístula liquórica espontânea (1) e hemorragia intratumoral (1), nos 12 pacientes tratados, intercorrências estas observadas por Bronstein et al.³⁰. Uma paciente em que foi possível apenas biópsia para imuno-histoquímica, a bromoergocriptina promoveu grande redução da massa tumoral e preenchimento da sela turca com líquido, o que explicou a abertura da aracnóide logo no início da cirurgia. Em outro caso, a cirurgia foi indicada em paciente com fístula liquórica espontânea, que estava sendo tratada com bromoergocriptina.

Rush et al.³¹ estudaram 21 pacientes subdivididos em dois grupos, por um período de 13 anos, e referem que obtiveram normalização da prolactina apenas no grupo submetido a cirurgia, radioterapia e quimioterapia e enfatizam o fato que quanto maior o nível de prolactina no pré-operatório, mais difícil a cura endócrina. Em nossos casos não utilizamos a radioterapia como tratamento complementar.

Os prolactinomas são tumores friáveis, esbranquiçados e liquefeitos e são curetados do interior de sua pseudocápsula. Em nossa experiência chama a atenção o fato de que quanto maior o tumor maior o sangramento, este apenas diminui quando extirpamos sua maior parte. Landolt, Keller e Froesch³² relatam sua experiência no tratamento cirúrgico de pacientes que receberam bromoergocriptina, achando que o tumor adquire consistência fibrosa, o que certamente piora o resultado cirúrgico. Este fato foi por nós observado em apenas um de nossos casos.

Os prolactinomas bi-hormonais foram associados principalmente com o GH e subunidade alfa. Para Wilson¹⁷ o achado mais frequente foi a associação com GH. Em nossos casos chama atenção o tama-

nho do tumor, geralmente invasivo quando analisado pela RM e/ou TC. Os adenomas pluri-hormonais com PRL, em nossa casuística, apresentaram associação maior com a subunidade alfa, sendo dois casos em estadio C com alteração visual.

Frankel e Tindall⁹ propõem o tratamento cirúrgico por acesso transeptoesfenoidal para: 1. pacientes que apresentam intolerância à bromocriptina; 2. pacientes que não aceitam tomar medicação por tempo prolongado; 3. prolactina sérica entre 150 e 500 ng/mL; 4. prolactinoma com grandes cistos ou em casos de apoplexia; 5. prolactinomas com efeito de massa causando sintomas visuais ou pan-hipopituitarismo, mesmo após tratamento clínico por uma ou duas semanas; 6. recorrência do prolactinoma após tratamento clínico ou radioterapia; 7. pacientes com fístula líquórica após tratamento com bromocriptina; 8. mulheres com prolactinoma que desejam engravidar; 9. mulheres grávidas com prolactinoma que iniciam perda visual; 10. prolactinomas que não respondem ao tratamento clínico.

A história natural de pacientes com hiperprolactinemia e microadenoma não é bem conhecida. Sisam, Sheehan e Sheeler³³ relatam a involução espontânea de alguns tumores, mesmo sem tratamento, não sendo observada progressão para macroadenoma. Tella³⁴ propõe, em pacientes com alterações visuais, a conduta cirúrgica de início. Wesley e Becker³⁵ descrevem cirurgia para os macroprolactinomas invasivos, após tratamento com bromocriptina para reduzir o tamanho do tumor.

CONCLUSÕES

Para os microprolactinomas a cirurgia é indicada, geralmente por intolerância à medicação ou a pedido do paciente.

Para os macroprolactinomas optamos por tratamento cirúrgico quando o paciente apresenta alteração visual.

REFERÊNCIAS

- Frantz G, Likeinberg DL. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science* 1970;170:745-746.
- Hwang P, Guyda H, Friesen H. A radio-immunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1971;68:1902-1906.
- Arafah BM, Kailani S, Selman WR. Physiology and pathophysiology of prolactin secretion. In Barrow DL & Selman W (eds). *Concepts in neurosurgery: neuroendocrinology*. Vol 5. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:95-112.
- Fine SA, Frohman LA. Loss of central nervous system component of dopaminergic inhibition of prolactin-secretion in patients with prolactin secreting pituitary tumors. *J Clin Invest* 1978;61:973-980.
- Bression D, Brandi AM, Martes MP. Dopaminergic receptors in human prolactin-secreting adenomas: a quantitative study. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1037-1048.
- Spada A, Nicosia S, Cortelazzo L. In vitro studies on prolactin release and adenylate cyclase activity in human prolactin secreting adenomas: different sensitivity of macro and microadenomas to dopamine and vasoactive intestinal polypeptide. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1-10.
- Molitch M. Pathogenesis of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1987;16:503-527.
- Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1427-1433.
- Frankel RH, Tindall GT. Prolactinomas. In Krisht AL, Tindall GT (eds). *Pituitary disorders*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:199-208.
- Spark RF, Baker R, Bienfang DC, Bergland R. Bromocriptine reduces pituitary tumor size and hypersecretion. *JAMA* 1982;247:311-316.
- Dananberg J, Dalkin AC. Medical treatment of pituitary adenomas. In Lloyd RV (ed). *Surgical pathology of the pituitary gland*. 1.Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:211-234.
- Cunnah D, Besser M. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991;34:231-235.
- Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis and prolactinomas: is it increased with bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1179-1183.
- Pernicone PJ, Scheithauer BW. Invasive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. In Lloyd RV (ed). *Surgical pathology of the pituitary gland*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993:121-136.
- Hsu DW, Raine J, Fanger H. A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. *Am J Clin Pathol* 1981;75:734-738.
- Delcello R. Adenomas hipofisários: aspectos histopatológicos e imunohistoquímicos. Tese, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1994.
- Wilson CB. Role of surgery in the management of pituitary tumors. In Rosenblum ML (ed). *Neurosurgery clinics of North America*. Vol 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:139-160.
- Hardy J, Beauregard H, Robert F. Prolactin-secreting pituitary adenomas: transsphenoidal microsurgery treatment. *Clin Neurosurg* 1980;27:38.
- Massoud F, Serri O, Hardy J, Somma M, Beauregard H. Transsphenoidal adenectomy for microprolactinomas: 10 to 20 years of follow-up. *Surg Neurol*, 1996;45:341-346.
- Verlaet JW, Crougts RJM, Hendriks MJ, Bosma NJ. Results of primary treatment with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension. *Can J Neurol Sci* 1990;17:71-73.
- Thorner MO. Prolactinoma. In Bardin CW (ed). *Current therapy in endocrinology and metabolism*. Philadelphia: B.C. Decker, 1991:35-38.
- Adams CBT. The management of pituitary tumors and post-operative visual deterioration. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;94:103-116.
- Couldwell WT, Simard MF, Weiss MH. Surgical management of growth hormone-secreting and prolactin-secreting pituitary adenomas. In Schmidek HH, William H (eds). *Sweet operative neurosurgical techniques*. 3.Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:843-850.
- Murphy FY, Vesely DL, Jordan RM, Flanagan S, Kohler PO. Giant invasive prolactinomas. *Am J Med* 1987;83:995-1002.
- Witrack GA, Zlonis MS, Larson DM. A fatal invasive prolactin-producing pituitary adenoma causing hypoglossal nerve paresis. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:1188-1189.
- Davis JRE, Shepard MC, Heath DA. Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *Q J Med* 1990;275:227-238.
- Popovic EA, Vattuone JR, Siu KH, Busmanis I, Pullar MJ, Dowling J. Malignant prolactinomas. *Neurosurg* 1991;29:127-130.
- Cook RJ, Besser M. A 16 year old boy with poor vision and nasal obstruction. *Aust N Z J Surg* 1987;57:485-488.
- Kocijancic A, Prezelj J, Vrhovec I, Lancranjan I. Parlodel LAR in the treatment of macroprolactinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;122:272-276.
- Bronstein MD, Musolino NR, Benabou S, Marino R Jr. Cerebrospinal fluid rhinorrhea occurring in long-term bromocriptine treatment for macroprolactinomas. *Surg Neurol* 1989;32:346-349.
- Rush S, Donahue B, Cooper P, Lee C, Persky M, Newall J. Prolactin reduction after combined therapy for prolactin macroadenomas. *Neurosurg* 1991;28:502-505.
- Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER. Bromocriptine: does it jeopardize the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 1982;2:657-658.
- Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril* 1987;48:67-71.
- Tella Jr OI. Adenomas hipofisários. *Rev Neurociências* 1995;3:71-75.
- Wesley AK, Becker DP. The transsphenoidal approach to pituitary macroadenomas with cavernous sinus extensions. In AL-Mefty O, Origitano TC, Harkey HL (eds). *Controversies in neurosurgery*. New York: Thieme 1995:15-20.