Prolaktin – hormon med många effekter

Prolaktin är hypofysens mest mångfasetterade hormon, med effekt på bröstutveckling, laktation, steroidproduktion, psykisk hälsa samt fett-, kolhydrat- och proteinomsättning. Det beror bland annat på att hormonet uppträder i ett flertal varianter. Här ges glimtar från de senaste årens studier av prolaktin och en hjälpreda för utredning av prolaktinöverskott.

Vårt syfte med den här artikeln är att informera om de senaste årens studier av prolaktin och att underlätta den polikliniska utredningen när man konstaterat förhöjd halt av prolaktin i serum. Inom endokrinologi, gynekologi och andrologi är misstankarna på rubbad prolaktinsekretion relativt vanliga. Det visas bland annat av att enbart vid 18 större sjukhus i Sverige utförs årligen drygt 40 000 prolaktinanalyser. För närvarande används sju olika bestämningsmetoder, som anger prolaktinkoncentrationen i µg/l eller mIE/l. Metodernas angivna omräkningsfaktorer för omvandling från µg/l till mIE/l varierar mellan 21,2 och 36.

Författare

SIGBRITT WERNER
lektor, Huddinge sjukhus

BENGT-ÅKE BENGTSSON
professor

BJÖRN PETRUSON
docent; båda Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

ANDERS KARLSSON
professor

HANS BOLANDER
docent; båda Akademiska sjukhuset, Uppsala

MARGARETA BRAMNERT
Med dr, Malmö Allmänna Sjukhus

STIG VALDEMARSSON
docent, Universitetsjukhuset i Lund

OLOF BYNKE
docent

PETER ÖHMAN
med dr; båda Universitetssjukhuset i Linköping

TOMMY OLSSON
docent

TORGNY RASMUSON
docent; båda Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

ANDERS ÄNGGÅRD
docent, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Hyperprolaktinemi föreligger när serumbestämningar klockan 8–9 på morgonen visar prolaktin >25 µg/l hos kvinnor i fertil ålder och >15 µg/l hos övriga kvinnor och alla män. Särskilda provtagningsritualer som provtagning efter klockan 10.00 eller i avstressad miljö för att undvika falskt förhöjda serumprolaktinvärden behövs inte. Prolaktinpulsatiliteten utgör, även vid provtagningsstress, några få mikrogram per liter (Figur 1). Prolaktinantikroppar kan ge falskt förhöjda prolaktinvärden i serum [1]. Tillståndet är ovanligt och patienten saknar de sedvanliga symtomen på hyperprolaktinemi (Ruta).

Prolaktinproduktion större än produktion av tillväxthormon

I snart 25 år har vi kunnat mäta prolaktin i serum hos människa och studera dess förändringar under fysiologiska och patologiska tillstånd. Prolaktin insöndras kontinuerligt i ett oscillerande mönster under hela dygnet och allra mest nattetid timmarna efter insomnandet. Dygnsproduktionen av prolaktin är hos män och kvinnor under hela livet betydligt större än produktionen av den närbesläktade peptiden tillväxthormon (Figur 1). Kvinnor visar under fertil ålder något högre prolaktinkoncentrationer i serum än män.

Den fysiologiskt viktigaste regleraren av hypofysens prolaktincell är hypotalamiskt bildat dopamin som hämmar såväl produktion som frisättning av prolaktin. Många prolaktinstimulerande substanser är också kända, men deras fysiologiska betydelse är inte klarlagd. Dessa är östradiol, TRH (thyrotropin releasing hormone), VIP (vasoaktiv intestinal peptid), PHI (peptid histidin isoleucin), vasopressin, oxytocin, serotonin, β-endorfin samt kolecystokinin [2]. Prolaktin frisätts i likhet med katekolaminer, glukagon, ACTH (kortikopropin) och tillväxthormon också under fysisk ansträngning och vid insulininducerad hypoglykemi.

Prolaktin upptäcktes i djurhypofyser för 70 år sedan [3, 4] Det produceras av de laktotropa (prolaktin) och de laktosomatotropa (prolaktin + tillväxthormon) cellerna [5]. Prolaktinets primärstruktur liknar den hos tillväxthormon och placentalaktogen och tros ha uppkommit via en genduplikation av ett gemensamt arkaiskt laktogent protein för mer än 500 miljoner år sedan [6].

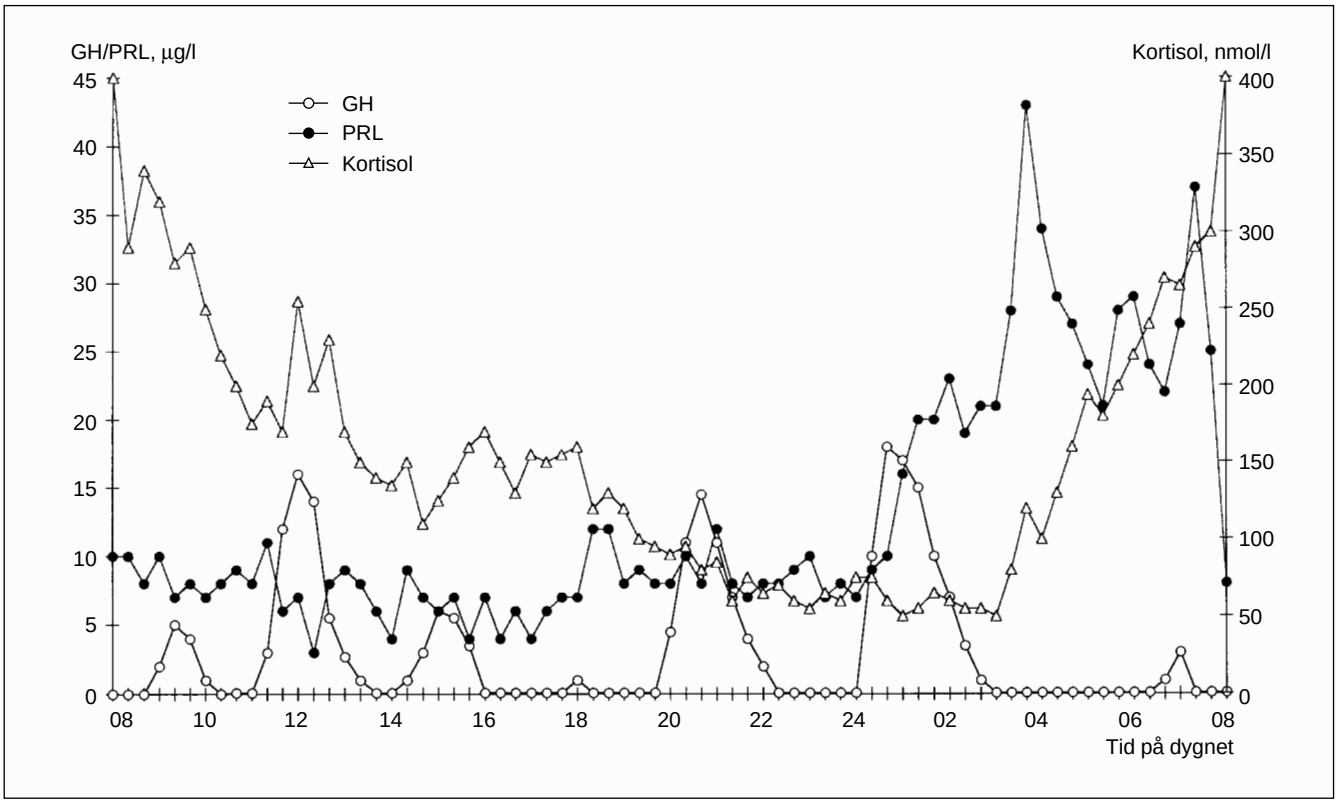
Studierna av prolaktins fysiologi har försvårats av minst tre anledningar: Vi saknar ännu experimentella modeller som saknar genen för prolaktin eller dess receptorer; tillväxthormon och prolaktin kan utöva effekter via varandras receptorer; vi saknar bestämningsmetoder för alla de olika prolaktinvarianter och prolaktinbindningsproteiner som förekommer i kroppsvävnaderna.

Redan under 1930-talet påvisades kopplingen mellan vaginocervikal stimulering och induktion av prolaktin och reproduktion [7]. Genom åren stadfästes specifika neuroendokrina mönster för prolaktinfrisättning. Vaginocervikal sti-

Symtom vid prolaktinöverskott

Symtom vid hyperprolaktinemi, av alla orsaker, som för patienten till läkare. Symtomen ordnade i fallande frekvens:

1. Hypogonadism: sänkt libido, impotens, oligo-amenorré, infertilitet, osteoporos
2. Neurasteni, oro, ängslan, dåligt minne, dålig koncentrationsförmåga, låg vitalitet
3. Svullnadskänsla, vätskeretention
4. Spända bröst, gynekomasti, spontan eller provocerbar galaktorré
5. Huvudvärk och synpåverkan beroende på tryck från hypotalamus–hypofystumör



Figur 1: Serumprofiler under dygnet av tillväxthormon (GH), prolaktin (PRL) och kortisol hos en 30-årig frisk, normalviktig, dagsarbetande, nattsovande man. Notera att majoriteten av GH-analyserna visar icke detekterbara värden, <0,2µg/l.

mulering medför exempelvis hos råtta, under de följande 10–13 dagarna, två insöndringstoppar dagligen, som optimerar befruktningen, medan en neuroendokrin stimulering via diande utlöser endast en omedelbar, snabbt övergående oxytocin–prolaktinfrisättning [8].

Prolaktin produceras också extrahypofysärt: i människans moderkaka, livmoder, hjärna, lymfocyter, bröstkörtlar, binjurar, ovarier, testiklar, prostata, tår- och svettkörtlar, pankreasöar och tarm [9].

Prolaktinets samspel med prostatakörteln och eventuella betydelse för utveckling av benign prostatahyperplasi har studerats länge och på senare tid också i transgena möss, som överuttrycker prolaktingenen [10]. Djuren utvecklade en uttalad prostatahyperplasi och visade sig producera stora mängder av både prolaktin och testosteron samt måttligt förhöjda mängder IGF-I (insulin like growth factor).

Strukturella modifieringar av prolaktin

Sedan prolaktinets primärstruktur beskrevs hos får 1970 [11], har ytterligare ett trettiotal djurs prolaktin studerats. Peptiderna är uppbyggda av 177–204 aminosyror. Humant prolaktin har 199 aminosyror, sedan det spjälkats från ett prohormon på 227 aminosyror [12]. Hjärnprolaktin-mRNA är identiskt med hypofysprolaktin-mRNA [13], medan vårt lymfocyt- och deciduacellsprolaktin-mRNA är större [14]. Vårt vanligaste prolaktin med 199 aminosyror, och med en molekylvikt på cirka 23 000, har i hypofys och serum också sällskap med mindre prolaktinfragment, med molekylvikten 16 000–20 000, som produceras genom alternativ mRNA-spjälkning eller genom proteolytisk klyvning [9].

Att dessa varianter av prolaktin är fysiologiska stöds av fyndet att bearbetningen av dem är vävnadsspecifik [15], att den kan vara könsspecifik [16], att den kan ses under serumfria in vitro-situationer [17] samt att fragmenten kan frisättas på ett sätt som skiljer sig från det intakta prolaktinet [18]. Utöver dessa spjälkningsformer blir också prolaktinmolekylen glykosylerad, fosforylerad, deamiderad, sulfaterad, dimeriserad, polymeriserad samt uppbunden till prolaktinspecifika bärarproteiner [19].

I likhet med tillväxthormon associerar också prolaktin specifikt till immunglobuliner, vilket medför att dessa laktogener förmår stimulera tillväxt bland annat av lymfocyter [20]. Prolaktinets betydelse för immunkompetensen förmodades redan i slutet av 1970-talet [21, 22]. En aktuell studie visar exempelvis att prolaktinvariantproduktionen i cirkulerande mononukleära celler är förhöjd hos patienter med systemisk lupus erythematosus jämfört med friska kontroller [23].

De olika prolaktinvarianterna bundna till sina olika prolaktinbindarproteiner möter sedan cellväggarnas PRL-receptorer som föreligger i flera isoformer, varav varianterna med 291 aminosyror respektive 592 aminosyror är mest studerade. Receptorerna tillhör den stora cytokinreceptorfamiljen, dit också receptorerna för tillväxthormon, erytropoietin och interleukiner hör [24]. Receptorisoformerna har vävnadsspecificitet och oberoende reglering, vilket antyder specifika biologiska funktioner för var och en av dem.

Dessa strukturella modifieringar av prolaktin kan möjliggöra biologiska effekter som moderprolaktinet inte har. En glykosylering kan avgöra var en proteolytisk klyvning av prolaktin kan ske, varefter fragmentet visar sig kunna inhibera proliferation hos kapillära endotelceller, något som moderprolaktinet inte kan åstadkomma [25, 26]. Ett annat exempel är att i lever, hjärna och njure finns receptorer som specifikt binder det mindre prolaktinet med molekylvikt 16 000 [27]. Kliniska data när det gäller cirkulerande prolaktinvarianter är ännu få. En ovanlig grupp patienter med hyperprolaktinemi, bestående av stora glykosylerade polymerer av prolaktin, molekylvikt >100 000, har rapporterats och betecknats makroprolaktinemi [28, 29]. Patienter med reumatoid artrit och med cirkulerande prolaktin inom normalvärdesområdet visar variationer i prolaktinets bioaktivitet, som kan vara förhöjd eller sänkt beroende på sjukdomsaktiviteten [30].

Prolaktinöverskott

De kliniska symtomen vid prolaktinöverskott (Ruta) är lika vare sig hyper-

prolaktemin orsakas av prolaktinsekretion från ett hypofysadenom, är sekundär till farmaka eller vissa sjukdomar, eller beror på andra patologiska processer i hypofysregionen, som blockerar kommunikationen mellan hypotalamus och hypofys (Ruta). När differentialdiagnoserna är uteslutna är det indikation för magnetisk resonanstomografi och senare eventuell ögonundersökning.

Farmaka kan medföra prolaktinförhöjningar upp till flera hundra mikrogram per liter. Vid primär hypotyreos, kronisk njursvikt och svår leverskada är hyperprolaktinemin relaterad till tillståndens svårighetsgrad; ju svårare sjukdom desto högre prolaktinnivåer. Vanligen ligger de under 100 mikrogram per liter.

När farmaka och de nämnda differentialdiagnoserna är uteslutna, innebär ett serumprolaktinvärde >200 mikrogram per liter att prolaktinom är den troligaste diagnosen. Ju lägre prolaktinnivåer desto mer måste man misstänka stjälkpåverkan av hormonellt inaktiv tumör (tidigare kallat kromofobt adenom), kraniofaryngeom, cysta, meningeom, gliom eller granulom. Det gäller särskilt vid makroadenom med serumprolaktinvärde <100 mikrogram per liter. Samtidig överproduktion av prolaktin ses hos 30 procent av tillväxthormonproducerande tumörer, hos cirka 25 procent av ACTH-producerande tumörer och hos majoriteten av rariteten tumörer som producerar TSH (tyroideastimulerande hormon). Vid tumörer med blandad hormonproduktion kan patientens hyperprolaktinemi vara allt från subtil till mycket uttalad, med prolaktinvärden >1 000 mikrogram per liter.

Galaktorré vid prolaktinom varierar i frekvens i olika material, från 30 till 80 procent hos kvinnor och från 10 till 20 procent hos män. Det beror på hur intensivt man efterforskar galaktorrén, exempelvis via anamnes enbart eller genom att klämma på vårtgårdar och bröstvårtor. Det är också viktigt att man makroskopiskt stadfäster att det rör sig om en galaktorré och inte utgör annat sekret från körtelgångarna, exempelvis från ektasier, cystor eller cancer, vars sekret ofta är blodtingerat. Symtomet galaktorré hos män och hos icke gravida kvinnor bör alltid föranleda analys av prolaktin i serum.

Hjälpreda vid utredning av hyperprolaktinemi

1. Uteslut graviditet och laktation.
2. Uteslut lakrits och farmaka, främst dopaminantagonister, fentiaziner, haloperidol, motilitetsstimulerande medel (som metoklopramid och cisaprid), metyldopa, opiater, cimetidin, imipramin, MAO-hämmare, mianserin, verapamil.
3. Uteslut med anamnes, och vid behov med laboratoriedata, andra tillstånd med hyperprolaktinemi:
   - primär hypotyreos (TSH – tyroideastimulerande hormon, fritt T4 – tyroxin
   - kronisk njursvikt (kreatinin, urea)
   - svår leverskada (γ-GT–gamma-glutamyltransferas, ALAT–alanin-aminotransferas, ALP – alkaliska fosfataser)
   - polycystiskt ovariesyndrom (LH – luteiniserande hormon, FSH – follikelstimulerande hormon, testosteron, SHBG – sexualhormonbildande globulin
   - Tillväxthormon – ACTH-, TSH-producerande hypofystumörer med samtidig produktion av prolaktin (IGF-1 – dU-kortisol respektive TSH, T4, T3 – trijodtyronin
   - påverkan av interkostalnerver efter trauma eller herpes zoster
4. Bedöm gonadaxeln (LH, FSH, östradiol respektive testosteron)
5. Bedöm binjureaxeln: Om anamnes och klinik ger hållpunkter för ACTH-kortisolsvikt och S-kortisol kl 08.00–09.00 är <400 nmol/l, stadfästes kortisolsvikten polikliniskt genom ACTH-belastning, som kan utföras när som helst under dagen. Normalt skall S-kortisol 30 minuter efter 250 µg ACTH (Synacthen) intravenöst överstiga 550 nmol/l.
6. Om utredning enligt ovan misstänkliggör eller inte kan utesluta hypofysadenom görs MRT, magnetisk resonanstomografi. Vid mikroadenom, tumördiameter <1 cm, är MRT normal eller visar mikroadenomet. Vid makroadenom, tumördiameter > 1cm, är adenomet väl synligt på MRT, som också skall ange tumörens extrasellära växt – uppåt, nedåt, framåt, bakåt och ut mot sidorna till vänster och höger om sella turcica. För den neuroradiologiska karakteriseringen finns nu en gemensam skandinavisk klassifikation, SIPAP [37].
7. Ögonstatus skall inkludera eventuell synfältspåverkan, synnedsättning, optikusatrofi och ögonmuskelpares orsakad av den enligt MRT påvisade patologin i hypotalamus–hypofysområdet. Vid intrasellära mikroadenom är ögonundersökning inte nödvändig.

Behandling av prolaktinom

Vid misstänkt prolaktinom är primärbehandlingen i dag dopaminagonister peroralt oavsett prolaktinnivåer, tumörstorlek eller invasivitetsgrad. Det kliniska svaret, reduktion av tumörstorlek, normaliseringen av prolaktinvärden och gonadfunktion, får avgöra om det är ett prolaktinom eller ej. Biopsi används inte i dag för att stadfästa diagnosen prolaktinom före den medicinska behandlingen. Övriga hypofystumörer opereras primärt, även blandtumörer med prolaktinkomponent.

Bromokriptin är förstahandsmedlet; cirka 95 procent av alla prolaktinom kan behandlas framgångsrikt med bromokriptin. Man inleder med en halv tablett Pravidel à 2,5 mg tillsammans med kvälls/middagsmaten. Om hyperprolaktinemi föreligger efter 1–2 månader, ökas dosen med en halv tablett. Man fortsätter med en halv tabletts ökning var 1–2 månad tills normoprolaktinemi föreligger och inväntar därefter den normaliserade gonadfunktionen inom 3–4 månader. När dessa behandlingsmål nåtts, försöker man efter några månader att minimera dosen genom att minska med en halv tablett Pravidel. Vanlig underhållsdos är 2,5–7,5 mg/dygn fördelad på två doser.

Patienter som inte tål Pravidel, främst på grund av yrsel, illamående och nästäppa, kan vara hjälpta av Norprolac (kinagolid) eller Dostinex (kabergolin). Nyligen visades att Dostinex kunde normalisera prolaktinnivån och minska tumörvolymerna, där Pravidel och Norprolac fallerat [31-33].

Patienter med makroadenom som lett till tumörgenombrott till sfenoidalsinus skall informeras om att likvorläckage kan uppträda när tumören krymper.

Är tumören resistent mot dopaminagonister remitteras patienten vanligen till operation. Transsfenoidal kirurgi är framför allt andrahandsval vid tumörprogress, kvarstående optikuspåverkan och/eller invasiv tumörväxt.

Prolaktinom som tillväxer trots dopaminagonistbehandling och kirurgi kan bli föremål för extern strålbehandling, vanligen 40–50 Gy (Grey) via flerfältsteknik under fem veckor med 1,8 Gy/behandlingsdag. Syftet med en sådan strålbehandling är att bromsa tumörtillväxten. Normalisering av prolaktinstegring uppnås endast i undantagsfall även efter många års observationstid. Däremot medför strålbehandlingen oftast hypofysinsufficienser. Strålbehandling bör därför främst reserveras för patienter med tillväxande tumör efter genomförd medicinsk och kirurgisk behandling.

Vid uppföljning av tumörregress under dopaminagonistbehandling görs vanligen magnetisk resonanstomografi av tumören 6–12 månader efter insatt dopaminagonistbehandling. Vid chiasmasymtom följs patienter med ögonundersökning för att klarlägga regress

av chiasmasymtomet, som oftast föregår påvisandet av en tumörregress med magnetisk resonanstomografi. Medicinsk behandling kan pågå under många år. Senkomplikationer har inte kunnat påvisas. Vid seponering av den medicinska behandlingen återkommer tumörvolym och prolaktinhypersekretion i majoriteten av fallen.

Gynekologiska aspekter

Om ingen önskan om graviditet finns, kan patienten använda det antikonceptionsmedel som passar bäst, inklusive p-piller.

Vid önskan om graviditet hos patient med mikroadeom, inled Pravidelbehandling och låt patienten bli gravid, när hon önskar. När graviditet konstaterats, sätt ut Pravidel och utför ögonstatus, som upprepas två gånger med 4–5 veckors intervall. Serumprolaktin behöver inte följas under graviditeten. Normalt stiger prolaktin successivt under hela graviditeten till nivåer mellan 100 och 300 µg/l vid partus. Därefter sjunker prolaktinnivåerna successivt under de närmaste veckorna, men varje amning utlöser en insöndringstopp. Dessa är störst veckorna efter partus och avtar successivt genom amningsmånaderna. När patienten avslutat amningen, kontrollera tumören med ny magnetisk resonanstomografi. Risken för symtomgivande tumörprogress vid ett mikroadenom har angetts till <1 procent.

Vid önskan om graviditet hos patient med makroadenom, försök hålla patienten normoprolaktinemisk med normala menstruationer minst ett år före graviditeten för att minimera tumörtillväxt under graviditeten. När graviditet konstaterats, seponera Pravidel, följ ögonstatus enligt ovan och fortsätt ögonkontroll cirka var sjätte vecka graviditeten ut. Vid invasiva makroadenom, behåll Pravidel i en låg dos, 1 tablett 2 gånger dagligen, graviditeten och amningen ut. Serumprolaktin behöver inte följas under graviditeten om patienten mår bra. Pravidel återinsätts eller ökas vid tecken på tumörtillväxt, huvudvärk eller optikuspåverkan.

Operation av prolaktinom under graviditeten är endast indicerad vid allvarlig progredierande synpåverkan under bromokriptinbehandling. Transsfenoidal kirurgi under sådana omständigheter genomförs med subtotal tumörexstirpation för att inte äventyra framlobsfunktionen.

Även patienter som före graviditet haft Norprolac eller Dostinex bör under graviditet behandlas med Pravidel, det enda preparatet som man hittills visat inte är menligt för fostret. Patienter med makroadenom bör skötas på specialmödravårdscentraler.

Nettoresultatet av upprepade graviditeter och amningar hos kvinnor med prolaktinom är paradoxalt nog oförändrade eller minskade tumörvolymer. Symtomgivande tumörvolymsökning är ovanlig men kommer tidigt i graviditeten, därav de täta ögonundersökningarna då. När symtom på tumörprogress kommer sent i graviditeten, rör det sig oftare om feldiagnostiserade, hormonellt inaktiva adenom eller kraniofaryngeom. I sällsynta fall kan tumörprocessen sent i graviditeten bero på apoplexi i prolaktinomet.

Prolaktinbrist

Den enda störning vi idag kan få fram, anamnestiskt eller kliniskt, hos människor som saknar prolaktin är oförmåga att amma. Sådan prolaktinbrist uppträder akut i anslutning till hypofysinfarkt, som uppträder till följd av en hypotension i samband med en allvarlig blödning under förlossning, Sheehans syndrom, eller i anslutning till infarkt eller blödning i ett hypofysadenom. Prolaktinbrist ses också vid långsamt insättande panhypopituitarism i anslutning till hypotalamus–hypofyssjukdomar, vanligen hypofysadenom. Prolaktinbristen vid nämnda tre situationer är då ett delfenomen till de samtidiga bristerna på kortisol, sköldkörtel, köns- och tillväxthormon.

Människor som saknar prolaktingenen är ännu inte beskrivna, men några få fall av isolerad prolaktinbrist med nära nog icke detekterbara, icke stimulerbara prolaktinnivåer är beskrivna. Det har varit kvinnor som diagnostiserats efter att ha visat oförmåga att bilda mjölk efter en eller upprepade förlossningar [34, 35].

En kongenital, samtidig brist på prolaktin-, tillväxthormon- och TSH-produktion diagnostiseras däremot allt oftare sedan dess orsak blivit känd, en mutation i PIT-1-genen, som medverkar i utmognaden av dessa tre cellslag. Dessa patienter kan substitueras framgångsrikt för sin hypotyreos och tillväxthormonbrist. Fertiliteten är låg, men kan induceras hos båda könen. Mot oförmågan att bilda mjölk har vi ännu ingen behandling.

Prolaktin har sålunda visat sig vara det hormon i hypofysframloben som har de mest skiftande cellulära effekterna. Mer än 100 sådana är dokumenterade. Prolaktin är till exempel involverat i fåglars bobyggande, amfibiers metamorfos och fiskars vandringsbeteende samt i människans bröstutveckling, laktation, steroidproduktion, psykiska hälsa och en mångfald fett-, kolhydrat- och äggviteomsättningar [36]. Några förklaringar till prolaktins olika effektmönster är att hormonet uppträder i ett flertal molekylära varianter, produceras i många olika cellsystem och via isoformer av prolaktinreceptorer signalerar till celler via olika intracellulära signalsystem till olika målgener.

Författarna är medlemmar i Svenska hypofysgruppen, som bildades 1989, och arbetar för att förbättra diagnostik, behandling och forskning kring patienter med hypofyssjukdomar. Gruppen är en av Medicinska Forskningsrådets planeringsgrupper.

Referenser

1. Lindstedt G, Edén S. Antikroppar mot prolaktin – »Ny» orsak till hyperprolaktinemi. Läkartidningen 1994; 91: 2833-4.
8. Erskin M. Prolactin release after mating and genitosensory stimulation in females. Endocrine Reviews 1995;10: 508-28.
9. Sinha YN. Structural variants of prolactin: Occurrence and physiological significance. Endocrine Reviews 1995; 16: 354-69, .
10. Wennbo H, Kindblom J, Isaksson OGP, Törnell J. Transgenic mice overexpressing the prolactin gene develop dramatic enlargement of the prostate gland. Endocrinology 1998; 138: 4410-5.
13. Wilson III DM, Emanuele NV, Halloran MM, Tentler JJ, Lawerence AM, Kelley MR. Prolactin message in brain and pituitary of adult male rats is identical. PCR cloning and sequencing of hypothalamic prolactin cDNA from intact and hypophysectomized adult male rats. Endocrinology 1992; 131: 2488-90.
14. Gellersen B, DiMattia GE, Friesen HG, Bohnet HG. Prolactin (PRL) mRNA from human decidua differs from pituitary PRL mRNA but resembles the IM-9-P3 lymphoblast PRL transcript. Mol Cell Endocrinol 1989; 64: 127-30.
19. Postel-Vinay MC, Kayser C, Kelly PA, Djiane J. Identification of prolactin and growth hormone binding proteins in rabbit milk. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 6687-90.
23. Larrea F, Martinez-Castillo A, Cabrera V, Alcocer-Varela J, Quiepo G, Carino C et al. A bioactive 60-kilodalton prolactin species is secreted in cultures of mitogen-stimulated and nonstimulated peripheral blood mononuclear cells from subjects with systemic lupus erythematosus. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3664-9.
24. Cosman D, Lyman SD, Idzerda RL, Beckmann MP, Park LS, Goodwin RG et al. A new cytokine receptor superfamily. Trends Biochem Sci 1990; 15: 265-70.
28. Carlson HE, Markoff E, Lee DW. On the nature of serum prolactin in two patients with macroprolactinemia. Fertil Steril 1992; 58: 78-87.
31. Colao AM, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 876-83.
32. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari C, Ismail J, Scanlon M. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994; 331: 904-9.
34. Kauppila A, Chatelain P, Kirkinen P, Kivinen S. Isolated PRL deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 309-12.
37. Edal AL, Skjödt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP – a new MR classification for pituitary adenomas. Acta Radiol 1997; 38: 30-6.

En fullständig referenslista kan erhållas från Sigbritt Werner, Huddinge sjukhus, M63 CME,