

SÍNDROME DE SHEEHAN

NILA GODINHO, JOÃO MADEIRA LOPES, VITOR VIEIRA AUGUSTO, TERESA ELISEU,
P. MARQUES DA SILVA, HORACIO BASTOS, F. LACERDA NOBRE
Serviço de Medicina. Hospital de Santa Marta. Lisboa.

RESUMO

Os autores descrevem um caso de síndrome de Sheehan surgido na sequência de complicação hemorrágica grave por interrupção voluntária tardia de gravidez sublinhando a infrequência de alterações lipídicas no contexto desta afecção. A pretexto deste exemplo particular de hipopituitarismo sublinham conceitos fundamentais sobre a fisiopatogenia, diagnóstico, terapêutica e complicações decorrentes de uma entidade nosológica cada vez mais rara nos tempos actuais.

SUMMARY

Sheehan's Syndrome

The authors describe a case of Sheehan's Syndrome that followed hemorrhagic complications due to late abortion, and emphasise the infrequency of changes in plasma lipid levels in this disease. They report a particular case of hypopituitarism and point out the main concepts of pathophysiology, diagnosis, therapeutics and complications that follow this increasingly rarer condition.

INTRODUÇÃO

O hipopituitarismo pós-parto, descrito inauguralmente em 1937 por Sheehan, vinte e três anos depois de Simmonds se ter notabilizado com a descrição da insuficiência hipofisária anterior, caracteriza-se por níveis de gravidade diversos de necrose e disfunção pituitárias causadas por episódios de hemorragia ou choque de natureza obstétrica¹⁻³.

Os sintomas e sinais da doença dependem das deficiências hormonais subjacentes sendo clássica a descrição de insuficiência supra-renal, hipotiroidismo, amenorreia, agalactia e involução mamária a que se pode associar, raramente, diabetes insípida⁴⁻⁶.

O síndrome de Sheehan representa uma doença de carácter crónico⁵ que se pode manifestar imediatamente ou longos anos após o evento obstétrico causador, dependendo do grau de destruição tissular resultante⁴.

A terapêutica substitutiva assenta na utilização de esteróides (hidrocortisona/prednisona e hormonas sexuais) e tiroxina, que levam à franca melhoria da sintomatologia. Deve ser judiciosa e vitalícia, criteriosamente adaptada às circunstâncias de cada doente e eventuais intercorrências ou ainda às complicações de índole iatrogénica.

CASO CLÍNICO

Mulher, 42 anos, raça caucasiana, internada por anemia, cólica abdominal e febre.

Recebido para publicação: 28 de Julho de 1995

Aparentemente saudável até há cerca de 2 anos, altura em que iniciou queixas de astenia progressiva, intolerância ao frio, amenorreia, diminuição generalizada da pilosidade e alopecia.

Recorreu ao Serviço de Urgência por cólica abdominal, localizada à fossa ilíaca esquerda, com dois dias de evolução, aliviando com a ingestão de ácido acetilsalicílico, sem sintomatologia acompanhante. Os exames então realizados evidenciaram moderada anemia normocítica normocrômica e ligeira elevação das transaminases (*Quadro I*).

História ginecológica e obstétrica, com menarca aos 13 anos; G VIII P VII e uma interrupção voluntária de gravidez aos 7 meses de gestação dois anos antes deste internamento, complicada de hemorragia grave e instabilidade hemodinâmica, paragem cardiorespiratória e apoio ventilatório com internamento em Unidade de Cuidados Intensivos. Nesta altura não foi avaliada eventual disfunção hormonal, tendo efectuado apenas terapêutica de suporte.

Antecedentes familiares irrelevantes.

Exame objectivo com lentificação do discurso, razoável estado geral e de nutrição, palidez da pele e mucosas, pele seca, descamativa, fina e flácida, alopecia, rarefacção pilosa generalizada e do terço externo das sobrancelhas (*fig. 1, 2 e 3*) e xantelasmas. Hipotensão arterial (80/60 mm Hg) com pulso radial amplo, rítmico e regular de 68 p.p.m. Hepatoesplenomegália indolor. Restante observação sem alterações.

Quadro 1 – Valores de análises hematológicas e bioquímicas

	Admissão 94/01/11	Alta 94/02/09	Última consulta 94/05/24	Valores de referência
Hemoglobina (Hb)	10,7	10,2	12,4	12,0 – 15,0 g/dl
Volume globular médio (VGM)	94,1	96,5	88,9	76 – 96 fl
Hemoglobina globular média (HGM)	31,4	32,5	30,0	27 – 31 pg
Concentração de hemoglobina globular média (CHGM)	33,3	33,7	33,8	32 – 36%
Velocidade de sedimentação (V.S.)	74	40	35	< 20 mm/1 ^a h
Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	346	102	22	10 – 42 U/l
Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	222	77	17	10 – 60 U/l
Creatina-fosfoquinase (CK)	239	647	56	26 – 140 U/l
Desidrogenase láctica (LDH)	584	459	278	266 – 500 U/l
Colesterol total	325	300	259	< 200 mg/dl
HDL-colesterol	18	39	38	35 – 60 mg/dl
Triglicéridos	258	183	236	35 – 135 mg/dl

Os exames complementares de diagnóstico (*Quadro 1*) no internamento mostraram anemia normocítica normocrômica, elevação da V.S. (74 mm/1^a hora), aumento das transaminases, CPK e LDH e hiperlipidemia mista. *Escherichia coli* na urinocultura, sensível ao cotrimoxazol.

ECG com microvoltagem, bradicardia sinusal e aplanamento das ondas T. Ecografia abdominal confirmou hepatoesplenomegália moderada e homogênea. Estudo hormonofuncional com diminuição da T3 e T4 com TSH



Fig. 1



Fig. 2

subnormal e diminuição do cortisol plasmático, com cortisol urinário não doseável; função hipofisária com decréscimo global acentuado dos valores de secreção basal (*Quadros II e III*).

Estudo radiológico da sela turca sem alterações, nomeadamente ao nível do seu pavimento e contorno externo.

Ressonância magnética nuclear (RMN) mostrou sela turca vazia com hipófise de reduzidas dimensões, particularmente ao nível da adenohipófise, compatível com hipotética necrose hipofisária; a discreta hiperintensidade difusa em T2 foi relacionada com alterações isquémicas prévias resultantes de deficiente perfusão.

Perante os dados clínicos, os doseamentos hormonais basais e os achados neuroradiológicos, admitimos o diagnóstico de hipopituitarismo num contexto de síndrome de Sheehan. Iniciámos terapêutica hormonal substitutiva com hidrocortisona e tiroxina com melhoria clínica e laboratorial (*Quadros I, II e III*), não tendo sido atingida a dose óptima de manutenção por abandono da doente do acompanhamento ambulatório programado.

DISCUSSÃO

O síndrome de Sheehan, uma das múltiplas etiologias do hipopituitarismo, obedece à particularidade de se



Fig. 3

Quadro II – Valores de análises da função tiroideia

	94/01/29	94/03/23	94/05/24	Valores de referência
Triiodotironina (T3)	39	78	126	86 - 187 ng/dl
Tiroxina (T4)	< 1	2,8	6,5	4,5 - 12,5 µg/dl
Tiroestimulina (TSH)	0,8	3,9	< 0,15	0,3 - 5,0 µU/ml

Quadro III – Valores de outras análises endocrinológicas

	94/02/01	Valores de referência
Corticotrofina (ACTH)	9	9 - 52 pg/ml
Cortisol sérico	1,8	5 - 25 µg/ml
Cortisol urinário	Não doseável	10 - 80 pg/ml
17-cetosteróides	18,7	4 - 16 mg/24h
17-hidroxi-corticosteróides	3,9	2 - 7 mg/24h
Prolactina	0,9	0 - 5 ng/ml
Hormona de crescimento (GH)	Não doseável	< 4 µg/ml
Horm. foliculo-estimulante (FSH)	5,5	41 - 124 µU/ml
Horm. luteo-estimulante (LH)	0,7	> 14 µU/ml
Estradiol	1,4	Não doseável a 14 pg/ml
Testosterona	0,02	0,06 - 0,86 ng/ml

associar à necrose hipofisária motivada por hemorragia pós-parto⁴ ou surgir na sequência de choque hipovolêmico obstétrico moderadamente grave⁵⁻⁷. A glândula pituitária duplica o seu tamanho durante a gravidez devido à hiperplasia dos lactotrofos pelo que os episódios hipotensivos ocorridos como uma complicação pós-parto podem facilitar a ocorrência de um infarto hipofisário, ainda que a extensão da destruição glandular não seja proporcional ao grau de perdas hemáticas⁵.

Nesta doente, e apesar de se tratar de uma interrupção voluntária da gravidez, há relato de perda sanguínea abundante motivadora de imediata instabilidade hemodinâmica, internamento em U.C.I. e sinais de isquemia difusa cerebral, documentados tardiamente pela RMN encefálica.

O diagnóstico de necrose hipofisária pode ser estabelecido imediatamente ou após um intervalo de tempo muito variável, o qual, segundo séries estudadas, se pode situar, em média, entre 6,8 e 10,5 anos⁶. No caso desta doente este período de tempo foi de 2 anos. Não existe uma aparente correlação entre o período de latência e a gravidade do síndrome⁶; sugere-se mesmo que a duração da fase subclínica depende da reserva corticotrófica existente⁶.

Na ausência de uma história de hemorragia obstétrica, deve ser colocada a hipótese de hipofisite linfocitária da gravidez^{4,6}, patologia infiltrativa linfoplasmocitária, causada de insuficiência hipofisária anterior do pós-parto, que se acompanha habitualmente de sintomatologia própria de tumor hipofisário⁶ e, nalguns doentes, de evidência de outra qualquer endocrinopatia autoimune associada⁴.

A patogénese do síndrome de Sheehan prende-se com a necrose da adenohipófise iniciada aquando do colapso circulatório grave ocorrido no pós-parto. O espasmo arterial local seguido de trombose intravascular (fenómeno

de Schwartzman) condicionam o fenómeno de isquémia e a morte celular observada 12 horas após o parto⁵. Segundo Sheehan e Whithead, em cerca de 90% dos doentes estudados existe igualmente atrofia do lobo posterior da hipófise e dos núcleos supraóptico e paraventricular hipotalâmicos, apesar da diabetes insípida concomitante ser uma raridade⁷.

As manifestações clínicas deste síndrome dependem do tipo e do grau de deficiência hormonal e da rapidez da sua instalação, assim como das intercorrências médicas e/ou cirúrgicas, desestabilizadoras do eventual equilíbrio das condições de secreção basal.

A constelação de sintomas e sinais é, com raras exceções, semelhante à observada nas insuficiências primárias das glândulas-alvo⁴.

O défice de corticotrofina (ACTH) provoca fadiga, astenia, anorexia, cefaleias, náuseas e vômitos, dor abdominal e alterações mentais (apatia e depressão). Objectivamente determina diminuição do pigmento melânico⁵, nomeadamente a nível areolar (ao contrário da hiperpigmentação da disfunção supra-renal primária), além de hipotensão arterial ortostática e perda da pilosidade axilar e púbica. Pode notar-se ausência de crescimento dos pêlos púbicos se previamente foi efectuada tricotomia na altura do parto⁵.

A disfunção tirotrófica (TSH) inclui fadiga, astenia, incapacidade de perda ou ganho ponderal, obstipação, intolerância ao frio, rarefacção pilosa supraciliar e demência. O exame físico revela, nestas circunstâncias, pele cérea, edema periorbitário, bradicardia e atraso na fase de relaxamento dos reflexos aquilianos⁴.

A secreção deficiente de gonadotrofinas (LH e FSH) implica alterações da função menstrual abrangendo oligo-amenorreia ou ciclos regulares anovulatórios^{4,8}, o que

não exclui extensa destruição do eixo hipotálamo-hipófise⁸. A administração precoce de contraceptivos orais pode, porém, mascarar a amenorreia⁶. Paralelamente surgem afrontamentos, diminuição da libido e dispareunia. O exame físico mostra persistência da distribuição pilosa, excepto quando coexiste uma insuficiência supra-renal, envelhecimento aparente com pregas faciais acentuadas^{4,5}, atrofia genital e rápida involução uterina⁵. A deficiência da hormona do crescimento (GH) induz adinamia, intolerância ao esforço e aumento da gordura corporal com desenvolvimento de pregas faciais.

Por último o défice de prolactina provoca agalactia.

Igualmente, no caso da nossa doente, os sintomas e sinais explicam-se à luz da deficiente secreção das hormonas da adenohipófise.

Apesar da já referida descrição clássica de Sheehan e Whithead incluir, em mais de 90% dos doentes, atrofia do lobo posterior da hipófise e dos núcleos hipotalâmicos, raramente se registam sinais de insuficiência da neurohipófise^{7,9}. O síndrome poliúrico-polidipsico é um fenómeno infrequente, precoce e transitório⁶, distinguível da diabetes insípida, relacionada com uma etapa mais tardia da necrose pós-parto. Trata-se de uma manifestação que recupera em alguns dias ou semanas, já que o decréscimo de actividade da vasopressinase com a gravidez, persiste apenas durante as primeiras 4 a 6 semanas após o parto havendo paralelamente recuperação neurofuncional dos núcleos supraópticos e paraventricular hipotalâmicos³. A forma de apresentação subclínica de diabetes insípida, detectável pelo doseamento sérico e urinário da vasopressina, pela incapacidade de concentração da urina após teste de privação hídrica ou pela resposta diminuída a um estímulo hiperosmolar, leva à conclusão de que, em doentes com síndrome de Sheehan, a ocorrência de diabetes insípida parcial é mais frequente que o habitualmente suposto^{3,7,9-11}. Em suma, a poliúria sintomática ocorre apenas quando existe destruição de 80 a 90% da capacidade secretora da vasopressina³.

Dada a inexistência de clínica compatível com diabetes insípida não se efectuou investigação laboratorial específica já que não acarretaria benefícios adicionais à doente.

Laboratorialmente salientam-se como elementos de diagnóstico no síndrome de Sheehan a anemia normocítica normocrómica (TSH e ACTH), a eosinofilia (ACTH) e a hiponatremia (TSH) ausente na nossa doente^{4,12}. Esta última é fundamentalmente devida à diminuição da depuração da água livre¹².

Como regra geral da avaliação endócrina deve ser atendida a necessidade de quantificação das hormonas hipofisárias em conjunto com as hormonas-alvo. De igual modo, como complemento dos valores basais, deve recorrer-se a testes dinâmicos, face a resultados duvidosos ou a diagnósticos de deficiências parciais. Entre estes contam-se os testes da hipoglicémia e da metapirona no estudo integral do eixo hipófise-hipotálamo-supra-renal, o teste de estimulação com CRH e ACTH (função corticotrófica) e os testes de TRH, GHRH e GnRH, apesar de se admitir que a melhor prova de deficiência gonadotrófica na mulher pré-menopáusicas é a sua história menstrual⁴. O estudo hormonal efectuado foi compatível com a

admissão diagnóstica de falência ante-hipofisária e das células-alvo respectivas, o que torna dispensável o recurso a testes de provocação.

Os dados electrocardiográficos com alterações difusas da repolarização ventricular, microvoltagem e bradicardia e os dados imagiológicos observados foram concordantes com os habitualmente referidos na literatura.

A radiografia simples da sela turca é normal na maioria dos casos^{4,6,12}. A TAC deve ser realizada em cortes de incidência coronal com secções de 1,5 mm de espessura, com contraste endovenoso e pode mostrar sinais de enfarte e redução do volume da hipófise⁴. A RMN é o exame de eleição, realizada com gadolínio, e fornece informações anatómicas precisas⁴.

O síndrome de Sheehan necessita de tratamento substitutivo crónico visando a melhoria sintomática e a normalização dos níveis circadianos das hormonas deficitárias⁴. A insuficiência supra-renal deve ser medicada com hidrocortisona (20 mg de manhã e 10 mg à noite) ou prednisona (5 mg de manhã e 2,5 mg à noite), enquanto a tiroxina (75-150 µg por dia) pode ter toma única diária atendendo à sua fraca variação secretória circadiana. A vigilância clínico-laboratorial deve presidir ao acompanhamento destes doentes confirmando as concentrações, séricas e urinárias, do cortisol e o doseamento de T4, livre e total. Na mulher pré-menopáusicas deve ser instituído tratamento com estrogéneo e progestagéneo mimetizando o perfil fisiológico, ou em alternativa, um contraceptivo oral⁴. Nesta situação, uma vez que a doente não era histerectomizada, um possível esquema de substituição hormonal envolveria a administração de estradiol, 3 semanas em cada mês, com pequena dose de progestagénio na terceira semana. Com este esquema de terapêutica hormonal de substituição pode ser obtida uma melhoria de qualidade de vida com manutenção da sua função sexual, uma redução de perda óssea e um reequilíbrio do risco cardiovascular associado à privação hormonal precoce. A eficácia da terapêutica estroprogestagénica é avaliada pela presença de ciclos menstruais e pela ausência de sintomas menopáusicos⁴.

Na nossa doente, assistiu-se a um benefício sintomático significativo durante o decurso da terapêutica (5 mg diários de hidrocortisona com aumento progressivo de 5 mg cada 6 semanas até dose de 15 mg por dia e 25 µg diários de levotiroxina com incrementos de 25 µg cada 3 semanas até 150 µg por dia). Protelou-se a introdução de estroprogestagénios a fim de verificar o eventual reaparecimento de ciclos menstruais sob efeito do esquema instituído à data.

Nas insuficiências supra-renais de origem hipofisária não é recomendável a substituição de mineralocorticóides. O ACTH desempenha um papel minor na regulação da aldosterona⁶, pese embora a hipofunção da zona glomerulosa no hipopituitarismo de longa duração³. Ao contrário do tratamento glucocorticóide, o qual não exerce qualquer efeito benéfico a este nível, a tiroxina eleva os níveis de aldosterona até valores fisiológicos^{6,10}.

Uma palavra final para a discussão da dislipidémia no contexto do síndrome de Sheehan. O panhipopituitarismo tem sido aceite como uma causa possível de dislipidémia

secundária, habitualmente de tipo misto¹³⁻¹⁵. Alguns autores consideram que possa estar relacionada com as múltiplas deficiências hormonais, particularmente de hormona tiroideia, que a acompanham¹⁵. Outros trabalhos sugerem que, particularmente no síndrome de Sheehan, possa ocorrer uma hipofunção da LPL (lipoproteína lipase endotelial) e da lipase hepática dos triglicéridos, potencialmente reversível com a substituição hormonal, embora surjam exceções atribuíveis a dislipidémias primárias, circunstancialmente agravadas pelo hipopituitarismo¹³. No entanto, Carr et al.¹⁶, a propósito de um caso de síndrome de Sheehan e hiperlipidémia de tipo III, sublinham que as alterações estruturais e funcionais das lipoproteínas não se modificaram, apesar da resolução dos xantomas e da normalização do perfil lipídico com a terapêutica substitutiva.

BIBLIOGRAFIA

1. SHEEHAN HL, STANFIELD JP: The pathogenesis of post-partum necrosis of anterior lobe of the pituitary gland. *Acta Endocrinol* 1961; 37: 479-510
2. GREENSPAN FS: Basic and clinical endocrinology. Connecticut. Appleton and Lange. 1991
3. IWASAKI Y, OISO Y, YAMAUCHI K ET AL: Neurohypophyseal function in postpartum hypopituitarism: impaired plasma vasopressin response to osmotic stimuli. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 560-5
4. VANCE ML: Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330 (23): 1651-62
5. MOSZKOWSKI EF: Postpartum pituitary insufficiency: report of five unusual cases with long-term follow-up. *South Med J* 1973; 66 (8): 878-82
6. HAZARD J, REQUEDA E, PERLEMUTER L ET AL: Aspect actuel du syndrome de Sheehan. Vingt observations. *Ann Med Interne* 1985; 136 (1): 21-6
7. ARNAOUT MA, AJLOUNI K: Plasma vasopressin responses in postpartum hypopituitarism: impaired response to osmotic stimuli. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 494-8
8. WESTBROCK DA, SRIVASTAVA LS, KNOWLES HC: Preservation of normal menstrual cycles in a patient with Sheehan's syndrome. *South Med J* 1983; 76 (8): 1065-7
9. BAKIRI F, BENMILOUD M, VALLOTTON MB: Arginine-vasopressin in postpartum panhypopituitarism: urinary excretion and kidney response to osmolar load. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58 (3): 511-5
10. BAKIRI F, RIONDEL AM, BENMILOUD M, VALLOTTON MB: Aldosterone in panhypopituitarism: dynamic studies and therapeutic effects in Sheehan's syndrome. *Acta Endocrinol* 1986; 112: 329-35
11. YAMADA K, TAMURA Y, YOSHIDA S: Effect of administration of corticotropin-releasing hormone and glucocorticoid on arginine vasopressin response to osmotic stimulus in normal subjects and patients with hypocorticotropinism without overt diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69 (2): 396-401
12. PUTTERMAN C, ALMOG Y, CARACO Y, GROSS DJ, BENCHETRIT E: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in Sheehan's syndrome: a rare cause of postpartum hyponatremia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (5): 1330-3
13. ISHIBASHI S, MURASE T, YAMADA N, TANAKA K, TAKAKU F, SATO K: Hyperlipidaemia in patients with hypopituitarism. *Acta Endocrinol* 1985; 110: 456-60
14. SUMMERS VK, HIPKIN LJ, DAVIS JC: Serum lipids in diseases of pituitary. *Metabolism* 1967; 16 (12): 1106-13
15. DURRINGTON PN: Hyperlipidaemia. Diagnosis and management. 2nd edition. Cambridge. Butterworth, 1995; 291-360
16. CARR D, THORNES HM, RUTTER AC, FINNEY RD, TURNER PR: Sheehan's syndrome presenting with type III hyperlipoproteinaemia. *Postgrad Med J* 1987; 63: 1099-100