

# Síndrome de Sheehan: a propósito de um caso clínico

## *Sheehan Syndrome: about a clinical case*

Talita Guimarães Andrade<sup>1</sup>, Aline Macêdo Ramos<sup>1</sup>, Sâmya Pessoa de Amorim Marinho<sup>1</sup>, Gabriel Pinheiro Furtado<sup>1</sup>, Thais Guimarães Andrade<sup>2</sup>, Orivaldo Alves Barbosa<sup>3</sup>

1 – MD, Internal Medicine Resident at General Hospital Dr. César Cals

2 – MD, Student Medicine at Unichristus Centro Universitário

3 – MD, General Hospital Dr. César Cals, Master in Health Education

Artigo submetido em: 08/03/2024

Artigo aceito em: 29/04/2024

Conflitos de interesse: Não há.

### RESUMO

O hipopituitarismo pós-parto, também conhecido como Síndrome de Sheehan (SS), é uma condição resultante da necrose da glândula pituitária secundária à hipotensão grave ou choque devido sangramento uterino importante durante ou imediatamente após o parto. O conjunto de suas manifestações é consequência da diminuição de um ou mais dos hormônios secretados pela glândula, o que pode variar desde um quadro clínico leve até o óbito. Apesar de sua fisiopatologia ainda não ser totalmente esclarecida, a hemorragia pós-parto é considerado o principal mecanismo para desenvolvimento da SS, porém componentes genético e autoimune também possam estar relacionados com essa condição, já que, na maioria dos casos, observa-se lenta evolução, sendo diagnosticada muitos anos após a injúria inicial.

Relata-se, um caso raro de SS diagnosticado, em ambulatório de clínica médica, onze anos após última gestação, sendo manejado com reposição de hormônio tireoidiano e corticoterapia, apresentando melhora significativa de estado geral.

**Palavras-chave:** Síndrome de Sheehan; Panhipopituitarismo; hemorragia pós-parto.

### ABSTRACT

Postpartum hypopituitarism, commonly referred to as Sheehan's syndrome, arises from pituitary gland necrosis, a consequence of severe hypotension or significant uterine bleeding during or immediately after childbirth. The ensuing spectrum of manifestations stems from diminished secretion of one or more crucial hormones originating in the pituitary gland, ranging from mild clinical presentations to life-threatening outcomes.

While the complete pathophysiological understanding remains elusive, postpartum hemorrhage, still the leading cause of Sheehan's Syndrome. However, it is postulated that genetic and autoimmune factors play contributory roles, given the frequently observed gradual progression, often necessitating years after the initial insult for discernible effects to manifest.

In this report, we show a case of Sheehan's Syndrome diagnosed in an outpatient medical setting, over a decade after the last pregnancy. The patient received treatment involving thyroid hormone and corticosteroid therapy, resulting in a notable enhancement of her overall condition.

**Keywords:** Sheehan's Syndrome; Panhypopituitarism; Postpartum hemorrhage.



### INTRODUÇÃO

A (SS) é um quadro de hipopituitarismo que ocorre após hemorragia pos-parto e o primeiro a descrever uma série de casos foi o Dr. Harold Leemig Sheehan, em 1937, podendo os sintomas ocorrerem logo após o parto ou tardiamente<sup>1</sup>. Em 1913, Glinsky<sup>2</sup> e em 1914, Simmonds<sup>3</sup> descreveram 2 casos de necrose pituitária puerperal. Dr. Harold Leemig Sheehan era um patologista dedicado e modesto. Se alguém mencionasse a SS, ele insistia que ela fosse referida como necrose hipofisária pós-parto<sup>4</sup>. É importante entender que a principal causa de hipopituitarismo é neoplásica e as de origem por inflamação autoimune da hipófise, infecção, trauma e granuloma, são muito mais raras. Os casos novos de tumores de glândula pituitária variam de 0,2 a 2,8 por 100 000 população por ano<sup>5</sup>.

A prevalência de hipopituitarismo é de 29–455 por 100 000, destes 61% são decorrentes de tumor hipofisário e apenas alguns da SS<sup>6</sup>. A prevalência da patologia traz a dificuldade do diagnóstico que muitas vezes é negligenciado por não ser uma patologia tão frequente, e por vezes, só executado o diagnóstico após a morte, ou em caso de coma de origem hipopituitária. Na metade do século passado a prevalência da SS era de 10 para cada 100 mil mulheres da população<sup>7</sup>.

Em 2011, na Islândia, foi realizado estudo retrospectivo o qual mostrou uma prevalência estimada de 5,1 por 100.000 mulheres. Apesar dos avanços nos cuidados obstétricos, anestesiológicos e de ressuscitação esta patologia não pode ser ignorada mesmo em países desenvolvidos<sup>8</sup>.

A fisiopatologia da SS, apesar de não ser completamente compreendida, tem alguns fatos fortemente envolvidos, como o aumento que a glândula hipofisária sofre durante a gravidez, devido a hiperplasia das células lactotróficas em resposta ao estímulo estrogênico e a vulnerabilidade da vascularização desta glândula quando ocorre alterações durante quedas pressóricas, principalmente a hipófise anterior que tem seu suprimento de uma rede capilar densa de baixa pressão. No entanto, outros mecanismos como vasoespasmo, trombose e distúrbios da coagulação também podem desempenhar um papel crucial ao restringir o suprimento

sanguíneo para a hipófise<sup>9</sup>. A duração da isquemia necessária para causar a necrose da pituitária anterior ainda não foi determinada, mas investigações experimentais em órgãos semelhantes sugerem que o tempo necessário seria de 1 a 3 horas. A destruição do lobo anterior causa uma insuficiência funcional imediata e quase completa. Logo, toda paciente que apresenta hemorragia pos-parto que levou ao choque hipovolêmico e ocorreu atraso na transfusão ou não houve colostro, devem ser acompanhada de perto do ponto de vista sintomático e laboratorial visando diagnóstico precoce<sup>7</sup>.

Os principais sintomas que caracterizam a síndrome são: amenorréia, apatia e inércia muito acentuadas, apesar dos pacientes raramente consultam seu médico de família e praticamente nunca irem a clínicas ginecológicas<sup>7</sup>.

Quanto mais precoce o diagnóstico, menor a morbi mortalidade da paciente. Quando a equipe médica não está atenta, pode ficar muito tempo, até 30 anos como já foi publicado, a seguir. Caso de paciente diagnosticada aos 66 anos, 36 anos após o último parto, quando teve sangramento abundante e o não acompanhamento adequado, permitiu que a paciente permanecesse por longo período da vida com prejuízos na sua capacidade laboral, física, regulação de temperatura, alterações de pele e da função sexual além de risco de vida por crise adrenal, sendo tudo amenizado com hidrocortisona, hormônio tireoidiano, estradiol e progesterona<sup>10</sup>.

Os principais sintomas relatados pelas pacientes são: astenia e adinamia em 85% das pacientes, amenorreia em 73%, perda de pelos axilares ou púbicos 67%, falha de amamentação em 65%, pele seca em 65%, baixa libido e intolerância ao frio em 60% e alterações cognitivas e hiporexia em 53%<sup>11</sup>. Neste mesmo trabalho, os 60 pacientes foram analisados quanto ao exame físico, os principais achados foram: temperatura corporal normal em 72% dos pacientes, acima de 37 graus em 19% das pacientes e abaixo de 35 graus em 9% das pacientes. Diminuição ou ausência de pêlos púbicos ou axilares 93%, pele seca 82%, atrofia vaginal 58%, reflexos lentos 43%, atrofia da glândula mamária 33%, alterações cognitivas 17%, mixedema 17%<sup>11</sup>. Os principais exames complementares são: TSH e T4 total, FSH/LH, Estradiol, Cortisol basal e estimulado, IGF-1, Ressonância magnética

com contraste da sela<sup>12</sup>. O tratamento deve ser iniciado pela reposição com hidrocortisona, seguida do hormônio tireoidiano, estrogênio e progesterona se útero estiver presente<sup>13</sup>. O hormônio do crescimento pode ser utilizado para melhora da qualidade de vida e para o crescimento folicular<sup>14</sup>. O propósito deste relato é disseminar o conhecimento acerca desta condição rara à comunidade médica, contribuindo para um diagnóstico mais precoce e eficaz.

### RELATO DE CASO

Conforme os preceitos estabelecidos pela Resolução 196/1996 do Sistema Único de Saúde para estudos envolvendo seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa avaliou e autorizou a divulgação deste caso. A paciente consentiu voluntariamente com a realização do estudo.

A paciente em questão, do sexo feminino, 37 anos, possui uma história obstétrica notável, com gestações prévias, sendo a última gravidez há 11 anos, sem intercorrências fetais. Além disso, apresenta diagnóstico de Hipotireoidismo há 5 anos, com uso irregular de hormônio tireoidiano. Iniciou o acompanhamento ambulatorial em 16/06/2022, relatando uma sintomatologia abrangente: fadiga, anorexia, alopecia, intolerância ao frio, incontinência urinária e perda de peso não quantificada, bem como episódios de sudorese, dispneia aos esforços, palidez e iminência de perda de consciência. Ao exame físico, exibia pele xerótica e palidez, além de apresentar emagrecimento (Figura 1). A paciente relata ciclo menstrual regular e nega alterações nos hábitos intestinais. Inicialmente, foi instituída terapia com Levotiroxina 100 mcg/dia.

Figura 1 - Tomografia de Hipófise sem contraste evidenciando afilamento focal do assoalho selar



Em seu retorno, em 27/07/2023, a paciente persistia com a sintomatologia descrita, acrescida de sonolência excessiva, dificuldade de ganho ponderal e adinamia, apesar do tratamento adequado com levotiroxina. Diante da suspeita de panhipopituitarismo, foram requisitados os seguintes exames: cortisol, TSH, ACTH, IGF-1, prolactina e testosterona (Tabela 1), evidenciando deficiência nos níveis de cortisol, TSH e IGF-1. Assim, o diagnóstico de pan-hipopituitarismo foi

firmado e a paciente passou a ser tratada com prednisona na dose de dez miligramas diários, mantendo-se a terapia com Levotiroxina. Em 08/02/2023, a paciente compareceu à consulta ambulatorial trazendo consigo os resultados da tomografia de hipófise (Figura 2), que revelou um afinamento focal do assoalho selar. A paciente obteve melhoras significativas em suas queixas, negando dispneia, fadiga e sonolência, além de relatar um ganho ponderal de cinco quilos ao longo de seis meses (Figura 3).

Tabela 1 - Exames laboratoriais

	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
TSH	0,007 µUI/mL	4,5 - 10 µUI/mL
IGF-1	27 µg/L	109 - 284 µg/L
Cortisol	< 1 mcg/dL	5 - 23 mcg/dL
Prolactina	42,6 ng/dL	< 30 ng/dL
Testosterona	9 ng/dL	12 - 60 ng/dL
ACTH	15 pg/dL	7 - 63 pg/dL

Figura 2 - Paciente pré-tratamento de reposição hormonal, apresentando adinamia, palidez e baixo peso



Figura 3 - Paciente após 3 meses de tratamento com prednisona e levotiroxina, evidenciando notável melhora dos sintomas e ganho de peso



## DISCUSSÃO

A Síndrome de Sheehan é notoriamente desencadeada por hemorragia pós-parto, situando-se entre as principais causas de mortalidade materna, com maior incidência em regiões com acesso limitado a cuidados médicos. A hemorragia obstétrica é definida como uma perda sanguínea igual ou superior a 500 ml em partos vaginais, e igual ou superior a 1000 ml em partos por via abdominal, quando associada a um sangramento contínuo ou a índices de choque superiores a 0,9. As causas comuns dessa complicação englobam a atonia uterina, lacerações cervicais e vaginais, coagulopatias e retenção de tecido placentário. Diante de tais situações, é imperativo iniciar um protocolo de atendimento à hemorragia pós-parto, que compreende a ressuscitação volêmica, suporte transfusional e, em casos necessários, intervenções cirúrgicas para controle do sangramento<sup>15</sup>.

O estado hipovolêmico decorrente das hemorragias obstétricas acarreta prejuízos no suprimento sanguíneo à hipófise, culminando em infarto dessa glândula. O lobo anterior é acometido em aproximadamente 90% dos casos, enquanto o lobo posterior é afetado de forma mais rara<sup>16</sup>.

Em sua apresentação aguda, a Síndrome de Sheehan pode ser identificada imediatamente após o parto. As puérperas exibem sintomas como cefaleia, distúrbios visuais, fadiga, agalactia e sinais de insuficiência adrenal aguda, como hipotensão, hipoglicemia e hiponatremia. Essa apresentação é de extrema gravidade e pode resultar em óbito se não for prontamente tratada<sup>16</sup>.

No entanto, na maioria dos casos, a síndrome se manifesta de forma gradual e inespecífica, muitos anos após o parto. A diversidade na apresentação clínica da Síndrome de Sheehan decorre da variação na extensão das lesões na hipófise<sup>16</sup>. Entre as manifestações clínicas, a insuficiência adrenal secundária pode ser mais branda, manifestando-se com sintomas como hipotensão postural, taquicardia, fadiga, adinamia, anorexia, perda de peso e diminuição da libido. Contudo, em sua forma mais severa, pode resultar em óbito, visto que o cortisol é crucial para a manutenção do tônus vascular. O déficit de TSH, por sua vez, se reflete nos sintomas clássicos do hipotireoidismo, incluindo fadiga, alopecia, fragilidade

das unhas, intolerância ao frio e constipação, com a gravidade variando de acordo com a extensão da deficiência do hormônio tireoidiano.

Além disso, a Síndrome de Sheehan pode conduzir ao hipogonadismo secundário, resultante da produção insuficiente de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), levando a uma função ovariana comprometida, e, conseqüentemente, a ciclos menstruais irregulares, amenorreia e infertilidade. A produção de hormônio do crescimento (GH) também é afetada, culminando em alterações na composição corporal na idade adulta, com perda de massa magra e redução da densidade mineral óssea. É importante ressaltar que as células lactotróficas e somatotróficas, devido à sua localização mais lateral e maior irrigação sanguínea, são as mais frequentemente lesadas<sup>17</sup>. No caso da paciente em questão, os sinais e sintomas apontavam para deficiência na produção de ACTH e TSH, uma vez que ela não relatava irregularidades menstruais e referia boa produção de leite em suas duas gestações.

Em síntese, diante de uma história obstétrica marcada por perda sanguínea significativa, seguida de choque hipovolêmico e manifestações como déficit na produção láctea pós-parto, irregularidade menstrual ou os sintomas hormonais mencionados acima, a Síndrome de Sheehan deve ser considerada como diagnóstico diferencial. Nesse contexto, é crucial a realização de dosagens hormonais específicas, assim como testes de tolerância à insulina ou estímulo ao glucagon. Além disso, exames de imagem, especialmente a ressonância nuclear magnética, apresentam um alto valor diagnóstico, sendo superior à tomografia de hipófise nesse contexto. A ressonância pode revelar uma sela túrcica vazia ou parcialmente ocupada<sup>16</sup>.

Por fim, é importante mencionar outras causas de hipopituitarismo que devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais da Síndrome de Sheehan. Os tumores hipofisários representam a condição mais comum associada a essa condição. Além dos sintomas hormonais clássicos, podem ocorrer alterações visuais e cefaleia quando há compressão do quiasma óptico pela massa tumoral, comumente visível na ressonância nuclear como uma sela túrcica alargada<sup>16</sup>.

A hipofisite linfocítica, uma doença autoimune rara, caracteriza-se pela infiltração maciça de linfócitos e plasmócitos na hipófise, resultando na destruição do parênquima glandular. Essa condição pode se assemelhar à Síndrome de Sheehan, apresentando sintomas e imagens semelhantes, o que pode dificultar a diferenciação entre as duas patologias<sup>16</sup>.

O tratamento central da Síndrome de Sheehan consiste na reposição hormonal conforme as deficiências apresentadas. A corticoterapia deve ser iniciada em casos de insuficiência adrenal, com titulação baseada na sintomatologia e nos resultados laboratoriais. Dado que a fisiopatologia dessa condição envolve uma deficiência de ACTH, e não uma alteração na glândula adrenal em si, a reposição de mineralocorticoides não é necessária. A reposição dos hormônios tireoidianos deve ser feita conforme os níveis séricos de T4 livre, com cautela em pacientes idosos com doença coronariana devido ao risco de desencadear angina pectoris. A reposição de estrogênio e progesterona é indicada em mulheres jovens que ainda não atingiram a menopausa, desde que não haja contra-indicações, como cirrose hepática, histórico prévio de tromboembolismo ou hipertensão de difícil controle. Quanto à reposição de GH, ainda não há um consenso estabelecido. Caso seja realizada, deve ser feita de maneira gradual e progressiva, com dosagem de IGF-1 a cada 4-8 semanas<sup>18</sup>.

### CONCLUSÃO

O panhipopituitarismo que ocorre na síndrome de Sheehan é uma condição rara, pouco conhecida e de diagnóstico desafiador. A compreensão sobre essa condição é de grande importância, visto que gera impacto significativo na saúde feminina. Esse relato de caso objetiva alertar e informar a comunidade médica para que esse diagnóstico não continue despercebido.

### REFERÊNCIAS

1. Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Journal of Pathology and Bacteriology* 1937 45 189–214. (doi:10. 1002/path.1700450118).

2. Simmonds M. Uber hypophysisschwund mit todlichem ausgang. *Dtsch Med Wschr* 1914; 40: 322–23.
3. Glinski LK. Z kazuistyki zmian anatomo-patologicznych w przysadce mozgowej. *Przegl Lekarski* 1913; 52: 13–14.
4. Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet*. 2003;361:520-522.2.
5. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1651–62.
6. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 735–40.
7. Sheehan HL. The frequency of post-partum hypopituitarism. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1965 72 103–111. (doi:10.1111/j.1471-0528.1965.tb01380.x)
8. Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA: Sheehan’s syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol*. 2011, 164:349-54. 10.1530/EJE-10-1004
9. Keleştimur F: Sheehan’s syndrome. *Pituitary*. 2003, 6:181-8. 10.1023/b:pit-0000023425.20854.8e
10. A Case Report of Sheehan Syndrome: A Rare Cause of Hypopituitarism. Ana Luís Vasconcelos, Rita Pinto Ribeiro, Patrícia Cláudio Ferreira, Joana Maciel, Rosário Araújo. *Cureus* 2024 Feb 4;16(2):e53544. DOI: 10.7759/cureus.53544.
11. Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, Chen-Ku CH: Sheehan syndrome in Costa Rica: clinical experience with 60 cases. *Endocr Pract*. 2011, 17:337-44. 10.4158/EP10145.OR
12. Delayed Sheehan’s syndrome diagnosed during the evaluation of secondary infertility: A case report. Surbhi Saxena, Vishesh Verma, Samir Samadarshi, Thinley Dorji, Jayaraman Muthukrishnan. *Clin Case Rep*. 2024;12:e8521. DOI: 10.1002/ccr3.8521
13. Alexandraki KI, Grossman A. Management of hypopituitarism. *J Clin Med*. 2019;8:2153.
14. Sood A, Mohiyiddeen G, Ahmad G, Fitzgerald C, Watson A, Mohiyiddeen L. Growth hormone for in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11:CD000099.
15. UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [cited 2023 Nov 2]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage?source=history\\_widget#H3811883508](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage?source=history_widget#H3811883508)
16. Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Keleştimur F. Sheehan syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2016 Dec 22;2(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201692>
17. UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypopituitarism>
18. UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypopituitarism>

**\* Autor correspondente:**

Orivaldo Alves Barbosa

**Email:**

[orivaldo.alves.barbosa@gmail.com](mailto:orivaldo.alves.barbosa@gmail.com)