

# Alterações endocrinológicas após hemorragia subaracnóidea

## *Endocrinological Changes after Subarachnoid Hemorrhage*

Marcelo Paglioli Ferreira<sup>1</sup> Carlos Fernando dos Santos Moreira<sup>2</sup> Paulo Valdeci Worm<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestrado em Cirurgia, Research Fellow, Wayne State University, Detroit, MI, United States of America.

<sup>2</sup> Médico Neurocirurgião, Professor da Faculdade de Medicina da UNESC, Criciúma, SC, Brasil

<sup>3</sup> Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFRGS, Departamento de Neurocirurgia, Hospital São José - Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil

**Address for correspondence** Paulo Valdeci Worm, MSc, Hospital São José, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, rua Carlos Trein Filho, 550/403, Porto Alegre, RS, Brasil CEP: 90450-120 (e-mail: pauloworm@hotmail.com).

Arq Bras Neurocir 2015;34:179–184.

### Resumo

#### Palavras-Chave

- ▶ aneurisma cerebral
- ▶ hemorragia subaracnóidea
- ▶ hipopituitarismo
- ▶ deficiência do hormônio de crescimento
- ▶ hipogonadismo
- ▶ hipocortisolismo
- ▶ diabetes insípido

### Abstract

#### Keywords

- ▶ brain aneurism
- ▶ subarachnoid hemorrhage
- ▶ hypopituitarism
- ▶ hormone replacement therapy
- ▶ hypogonadism
- ▶ hypopituitarism
- ▶ diabetes insipidus

A avaliação da função hipofisária na fase aguda ou tardia dos pacientes que sofrem hemorragia subaracnóidea (HSA) é infrequente; entretanto, a HSA apresenta um risco significativo de disfunção pituitária, principalmente devido à vulnerabilidade da sua suplência vascular. Há poucos estudos tratando do tema, mas os existentes sugerem que distúrbios hormonais pós-hemorragia subaracnóidea são mais prevalentes do que inicialmente se suspeitava. Não somente a hipófise anterior parece estar envolvida nessas alterações; a hiponatremia no estágio agudo pode ser uma manifestação de disfunção da hipófise posterior. As alterações hormonais após HSA ainda recebem pouca atenção das equipes assistenciais, podendo ser uma das complicações potencialmente graves sendo tratável quando há suspeição pelo diagnóstico clínico e laboratorial.

The evaluation of pituitary function in the acute and at late time in the patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) is unusual. Meanwhile the SAH present with a high risk of pituitary dysfunction primarily by the vulnerability of the vascular feeding vessels. Few studies about this subject suggest that hormonal disturbance are more prevalent that were suspected before. Both the anterior and posterior pituitary are involved. The hormonal changes after SAH are not well recognized by the physicians and can be treated even been a critical medical situation with clinical and laboratorial findings.



## Introdução

A hemorragia subaracnóidea (HSA) por ruptura de aneurisma cerebral é conhecida pela alta morbimortalidade. A sua ocorrência demarca um insulto grave ao encéfalo com disfunções neurológicas e hormonais geradas pelo comprometimento da perfusão encefálica.

Aumento da pressão intracraniana (HIC), hidrocefalia, vasoespasmos, alterações cognitivas, entre outros, são fatores bem estudados e conhecidos; no entanto, alguns achados vêm sendo pesquisados atualmente, entre eles a disfunção pituitária. Existem poucos estudos até o momento documentando essas alterações hormonais, mas observou-se que elas já ocorrem nas primeiras 24 horas após a HSA e não são decorrentes somente do estresse causado pela hemorragia no espaço subaracnóideo.

O objetivo desta revisão é atualizar o conhecimento existente até o momento sobre HSA por aneurisma cerebral roto e as disfunções hormonais decorrentes, com intuito de tentar entender questões como: qual a incidência da mesma, se ocorre, qual o momento e melhor forma de manejo? Há correlação com a topografia do sangramento e ocorrência de disfunção endócrina? A manipulação cirúrgica piora a disfunção quando comparada ao tratamento endovascular? Aneurisma cerebral não roto causa disfunção hormonal? Faz-se necessária reposição hormonal após HSA? Quais os pacientes que estão submetidos a um risco maior de disfunção endócrina?

## Metodologia

Realizou-se pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados MEDLINE (National Library of Medicine), abrangendo o período de 2000 a 2013. As palavras-chave foram *subarachnoid Hemorrhage, hypopituitarism, growth hormone deficiency, hypogonadism, hypocortisolism, hypothyroidism e diabetes insipidus*. Realizou-se, também, pesquisa em periódicos não indexados. Artigos com dados clínicos incompletos não foram incluídos no trabalho.

## Hemorragia Subaracnóidea e Hipopituitarismo

O hipopituitarismo não tratado é associado com sérias morbidades<sup>1-3</sup> e mortalidade prematura após HSA.<sup>4-6</sup>

Em pacientes com HSA, dados preliminares indicam que distúrbios neuroendócrinos contribuem para alterações na qualidade de vida, levando à depressão, distúrbios do sono e déficit cognitivo. Esses achados indicam que o hipopituitarismo após HSA por aneurisma cerebral roto é associado com evolução neurológica desfavorável.<sup>7,8</sup>

Os sinais e sintomas indicativos de disfunção hormonal nesses pacientes incluem fadiga, cefaleia, alterações de humor, depressão, piora cognitiva e incapacidade de realizar atividades diárias, muitas vezes confundidas como sequelas neurológicas decorrentes da hemorragia cerebral do paciente.<sup>7-9</sup>

Kreitschmann-Andermahr<sup>10,11</sup> em revisão histórica revela que alterações hemorrágicas hipotalâmicas talvez sejam a causa mais provável do hipopituitarismo induzido por HSA no aneurisma cerebral roto.

Giordano et al<sup>12</sup> avaliaram prospectivamente a médio e longo prazo (3 e 12 meses) o hipopituitarismo em cem pacientes, 68 com traumatismo cranioencefálico (TCE) e 32 com aneurisma cerebral roto. Concluíram que há risco de hipopituitarismo tanto no TCE como na HSA. O diagnóstico a curto prazo (3 meses) foi confirmado a longo prazo (12 meses). Pode haver melhora a longo prazo da função hipofisária após TCE ou HSA, bem como piora da função ao longo de 12 meses. Déficit do hormônio de crescimento (GH) é a alteração mais frequente, sendo hipogonadismo a segunda mais observada.

Estudo de Casulari et al<sup>13</sup> mostra que as alterações hormonais já podem ser detectadas nas primeiras 24 horas após a HSA e que não são decorrentes somente do estresse.<sup>14-20</sup> As alterações dos hormônios tireoidianos T3 e T4 levam ao diagnóstico de síndrome da doença não tireoidiana (NTIS). A queda destes hormônios foi maior nos pacientes com HSA do que no grupo controle. Aimaretti et al<sup>21,22</sup> relatam 40,6% de disfunção hipofisária parcial ou total nos pacientes com hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma cerebral no período de 3 a 12 meses após HSA.

Kreitschmann-Andermahr,<sup>10</sup> estudando quarenta pacientes após 1 ano da HSA, notou que a função hipofisária estava preservada em somente 45% deles. As alterações hormonais consistiam em deficiência isolada de GH em 5 pacientes (12,5%), deficiência de somente TSH em 1 deles (2,5%), deficiência de ACTH e GH em 3 (7,5%) e deficiência de ACTH em 13 pacientes (32,5%).

Em um estudo realizado por Schneider et al,<sup>18,23</sup> os pacientes com hemorragia subaracnóidea por aneurisma cerebral apresentavam maiores riscos de hipopituitarismo, deficiência de hormônio de crescimento e adrenocorticotrófico quando comparados com pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE).

Especial atenção deve ser dada a pacientes com TCE, fratura de base de crânio, lesão axonal difusa, HIC, e tempo prolongado de internação em UTI, pelo maior risco de hipopituitarismo.<sup>18,23</sup>

Os mecanismos postulados para os danos hipotalâmicos após HSA, incluem dano direto às pequenas artérias perfurantes, vasoespasmos resultando em dano isquêmico e HSA forçando as bainhas das artérias perfurantes até a sua ruptura dentro do parênquima local.<sup>24</sup>

## Alterações Hormonais e Posição Anatômica do Aneurisma

Postula-se que nos aneurismas rotos a localização anatômica dos mesmos nas artérias cerebrais desempenha um papel importante quanto à probabilidade de surgimento de hipopituitarismo, sendo este mais frequente nos aneurismas da artéria comunicante anterior devido ao risco de alteração do suprimento vascular das artérias perfurantes anteriores que

irrigam a lâmina terminal e a porção anterior do hipotálamo.<sup>26</sup>

Um estudo relacionando HSA por aneurisma cerebral roto e disfunção hormonal da hipófise com uma amostra grande ainda não foi realizado. Não há consenso na literatura dos fatores de risco das disfunções neuroendócrinas imediatas e tardias desses pacientes.<sup>18,23,27-29</sup>

### Alterações Tomográficas e Hipopituitarismo

Agha et al<sup>30-32</sup> não encontraram associação entre hipopituitarismo e alterações na tomografia de crânio; no entanto, Kelly et al<sup>33</sup> encontraram associação entre hipopituitarismo e edema cerebral difuso. Schneider et al<sup>18,23,34</sup> encontraram associação entre lesão axonal difusa e fratura de base do crânio com hipopituitarismo pós-traumático.

Nos pacientes com HSA não foi encontrada associação entre o estado clínico na admissão no hospital (medido pela escala de Hunt Hess) nem pela quantidade de sangue presente na tomografia de crânio; além disso, nenhum outro parâmetro clínico conhecido foi implicado no risco de hipopituitarismo.<sup>21,23,29</sup>

### Microcirurgia Vascular Intracraniana versus Tratamento Endovascular

Não existem estudos de alterações hormonais dos indivíduos com aneurisma cerebral submetidos a embolização em relação aos submetidos a microcirurgia vascular por técnica convencional; somente relatos de menor incidência de epilepsia e melhor desempenho nos testes neuropsicológicos nestes pacientes foram avaliados.<sup>35</sup> Niskanen et al<sup>36</sup> não observaram diferença na evolução imediata (até o momento da alta da unidade de tratamento intensivo) quanto às complicações de dois grupos de pacientes, um submetido a microcirurgia vascular por craniotomia e outro submetido a procedimento endovascular para tratamento dos aneurismas cerebrais. Brilstra et al<sup>37</sup> compararam a efetividade de ambos os tratamentos considerando-os seguros.

### Aneurisma Cerebral não roto

Em pacientes com aneurisma cerebral não roto os relatos de disfunção hipofisária são mais esparsos e estão relacionados ao efeito compressivo direto do saco aneurismático sobre as estruturas hipotalâmicas e hipófise.<sup>38</sup>

Não existe estudo, na literatura médica, das alterações hormonais nos aneurismas cerebrais não rotos operados com técnica convencional. Khanna et al<sup>39</sup> definem o risco cirúrgico dos aneurismas associados ao tamanho, topografia e idade do paciente submetido a cirurgia.

### Diagnóstico Clínico e Laboratorial de Hipopituitarismo

Hipopituitarismo por HSA é geralmente um estado temporário ou permanente de insuficiência da secreção de hormônios da hipófise anterior.<sup>40</sup> O diagnóstico clínico geralmente

é variável e tardio, sendo identificado somente quando há um grande déficit hormonal específico ou global. Na deficiência secundária de hormônios, como a tireotrofina, a apresentação clínica é menos severa que no hipotireoidismo primário. As alterações de gonadotrofinas em homens podem levar a menos pelos na face e no corpo, ginecomastia e hipogonadismo. Anemia pode ocorrer devido à diminuição de eritropoiese associada ao hipogonadismo. A deficiência de GH está associada a diminuição da tolerância à exercícios, aumento da gordura centrípeta e aterosclerose prematura. Por fim, a hiperprolactinemia é comum nesse grupo de pacientes devido à interferência na inibição dopaminérgica. Galactorreia pode ocorrer, mas é mais frequente hipogonadismo.<sup>3,41-43</sup>

O diagnóstico laboratorial por meio das dosagens séricas basais de hormônios é necessário para a confirmação diagnóstica das alterações clínicas. Tanto a concentração do hormônio alvo como a concentração de hormônio hipofisário devem ser medidas. Testes de estimulação dinâmica estão indicados quando houver níveis de hormônio duvidosos ou déficit parcial de hormônios. A finalidade da terapia de reposição hormonal é a de manter o nível circulante de hormônios dentro dos limites considerados normais para o sexo e faixa etária de cada indivíduo.

Os sintomas na deficiência corticotrófica podem ser agudos ou crônicos. Na fase aguda, encontramos: cansaço, fraqueza, tontura, náuseas, vômitos e, quando grave, colapso circulatório. Cronicamente, observamos: palidez, anorexia, perda de peso, hipoglicemia e cansaço. A insuficiência adrenal secundária leva à atrofia da adrenal e também à redução da expressão dos receptores de ACTH na glândula adrenal.<sup>44-46</sup> O teste com 250 µg de cosintrofina pode ser usado para estabelecer insuficiência adrenal secundária na qual o pico de cortisol não pode ultrapassar o nível de 500 nmol/L. A dose do teste de cosintrofina é controversa.<sup>38,42</sup>

Em adultos observamos os seguintes sintomas por deficiência de GH: perda de massa muscular, aumento da obesidade centrípeta, cansaço, arteriosclerose precoce, perda da qualidade de vida. O teste de tolerância a insulina é um bom exame para testar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), testando também a reserva de GH. A insulina é injetada endovenosa (0,05-0,2 U/kg) induzindo a hipoglicemia, que ativa, por estresse, o eixo HPA e o GH. O teste é válido somente quando os níveis de glicose caem abaixo de 2,2 mmol/L. Níveis de cortisol acima de 500 nmol/L é indicativo de preservação do eixo HPA, mas Van Aken e Lamberts<sup>42</sup> recomendam valores limites mais elevados. Vários critérios têm sido propostos para a documentação da deficiência do hormônio de crescimento, usando-se uma série de testes laboratoriais.<sup>47</sup> Níveis normais de IGF-I não excluem o diagnóstico de deficiência de GH; um terço dos pacientes com os níveis de IGF-I normais apresentam deficiência de GH, diagnosticada com testes de estimulação de GH.

O teste de tolerância a insulina e a combinação do hormônio de liberação de GH (GHRH, 1 µg/kg, intravenoso) e arginina (0,5 g/kg, intravenoso) são confiáveis. Outro teste validado é o da GHRH/GHRP-6, usado para diagnosticar deficiência de GH em adultos.<sup>48</sup> O teste

consiste em 1 µg/kg de GHRH e 1 µg/kg de GHRP-6, via intravenosa, com amostras de sangue em intervalos regulares durante 120 minutos. Uma concentração maior que 15 µg/L define de forma precisa os adultos saudáveis e os deficientes em GH.

Na deficiência de TSH, observamos: intolerância ao frio, constipação, ganho de peso, perda de cabelo, pele seca, bradicardia, bradipsiquismo, entre outros sintomas. A deficiência de TSH pode ser diagnosticada por medidas repetidas do T4 livre.<sup>49</sup> Não é incomum T4 livre normal com concentração de TSH dentro dos níveis normais, entretanto o nível sérico de TSH é inapropriadamente baixo na presença de valores baixos de T4 livre. Isto talvez reflita a secreção de TSH inativa biologicamente.

Em homens, o hipogonadismo leva à perda da libido, disfunção sexual, perda de massa muscular e óssea, alteração da eritropoiese e perda de cabelo. Os valores do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) e DHEA em pacientes com insuficiência adrenal secundária podem ser diagnósticos no hipopituitarismo, entretanto dois estudos apresentam resultados conflitantes, segundo van Aken e Lamberts,<sup>42</sup> quanto à resposta da DHEA-S. Um estudo feito em 35 pacientes com hipopituitarismo evidencia que a concentração de DHEA-S abaixo de 53,5 µg/dL (1,4 µmol/L) dificilmente comprova o diagnóstico da deficiência de corticotrofina<sup>50</sup> entretanto, no segundo estudo houve uma sobreposição de resultados entre a concentração de DHEA-S em pacientes deficientes de corticotrofina (hipopituitarismo) e em indivíduos normais.<sup>51</sup> Talvez a deficiência parcial de corticotrofina explique estes resultados.

## Reposição Hormonal Terapêutica no Hipopituitarismo

Observa-se que nos pacientes com HSA, alterações neurocomportamentais e hipopituitarismo, há melhora com a reposição hormonal.<sup>12,52</sup> Relatos de caso com comprometimento psíquico grave sem reposição hormonal existem na literatura, mas são raros.<sup>53</sup>

A reposição hormonal deve ser realizada quando necessária. Discute-se o melhor momento para o início da suplementação.<sup>39</sup>

Na deficiência de glicocorticoides não existe um consenso universal quanto à dose e ao tempo em que deve ser feita a reposição hormonal. A dose normal de cortisol produzida é de 5 a 10 mg/m<sup>2</sup>, que é equivalente a uma administração oral de 15 a 25 mg de hidrocortisona, ou 25 a 37,5 mg de acetato de cortisona.<sup>54</sup> Alguns regimes utilizam dosagens fracionadas em 2 ou 3 vezes ao dia (10 mg, 5 mg, 5 mg) para mimetizar o ciclo diurno da secreção de cortisol. Alguns estudos, entretanto, demonstram uma reposição exagerada com o regime de reposição hormonal convencional que pode levar à morbidade, incluindo osteoporose, obesidade e intolerância a glicose. Estudos mais recentes<sup>55</sup> sugerem a reposição de hidrocortisona 5 mg, 2 vezes ao dia, para mimetizar a curva hormonal em indivíduos normais. Em caso de infecções, doenças, trauma ou cirurgia, os pacientes com deficiência de corticotrofina não respondem com aumento

da secreção de cortisol. Nesta situação, o aumento da dose de hidrocortisona é mandatário (100 a 150 mg/dia).

A reposição de DHEA mostra efeitos positivos no humor dos indivíduos com insuficiência adrenal primária ou secundária, entretanto alguns estudos recentes não mostram nenhum benefício com a suplementação de DHEA.<sup>56-58</sup> Se a opção for por reposição, ela deve ser realizada pela manhã com dose de 25 a 50 mg de DHEA.

A reposição de tiroxina é muito efetiva e segura, entretanto a deficiência de corticotrofina deve ser descartada antes da terapia com tiroxina, a fim de evitar crise adisoniana pelo aumento do *clearance* de cortisol. A dose de tiroxina deve ser suficiente para manter o valor de referência máximo de T4 com dose de 1,5 µg/kg de peso. A reposição de T3 em pacientes hipotireóides não é efetiva, e eles não apresentam melhora clínica, não surtindo efeito no tratamento do hipotireoidismo primário nem no tratamento do hipotireoidismo secundário.<sup>59,60</sup> O risco de hipertireoidismo iatrogênico deve ser considerado.<sup>61</sup>

A avaliação da alteração do IGF-I deve levar em conta o aumento da idade, pois há uma diminuição do IGF-I com o envelhecimento. Avaliação do déficit de GH na HSA deve ser considerada somente com teste de estimulação hipofisária.<sup>18,23,62</sup>

A reposição de GH é variável em função do sexo do paciente. A dose inicial deve ser baixa, de 0,15 a 0,30 mg/dia. Há uma grande variação quanto à resposta da terapia com GH na geração de IGF-I. Portanto, a reposição deve basear-se nos níveis plasmáticos de IGF-I.<sup>63</sup> Não há consenso na literatura sobre qual o nível ideal de reposição, sendo que alguns autores recomendam níveis fisiológicos no limite médio ou inferior, enquanto outros recomendam em níveis fisiológicos máximos.<sup>64</sup> A reposição de GH varia de acordo com o sexo, atingindo níveis de IGF-I mais elevados em homens, se comparados a mulheres pré-menopausa ou sob reposição hormonal.<sup>65,66</sup> Interações entre as reposições hormonais podem ocorrer com GH e estrógenos, tiroxina e estrógenos e GH<sup>67</sup> e GH e acetato de cortisona.<sup>68</sup>

Pacientes com hipopituitarismo requerem reposição do hormônio deficiente como parte do tratamento clínico padrão. A reposição hormonal adequada pode, em geral, reverter os sintomas do hipopituitarismo e normalizar os riscos associados.<sup>62</sup>

## Conclusão

O hipopituitarismo é uma complicação séria da HSA por aneurisma cerebral roto; no entanto, potencialmente tratável. Um melhor entendimento para o aumento da suspeição entre as equipes envolvidas no atendimento é necessário para identificar os casos críticos e realizar a tempo a reposição hormonal visando à reabilitação e ao incremento na qualidade de vida. Muitos fatores ainda não foram elucidados sobre a ocorrência de HSA e disfunções endocrinológicas. Os dados sugerem que acompanhamento endocrinológico possa trazer benefício aos pacientes.



## Referências

- 1 Erfurth EM, Hagmar L. Cerebrovascular disease in patients with pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(7):334–342
- 2 Gola M, Bonadonna S, Doga M, Giustina A. Clinical review: Growth hormone and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1864–1870
- 3 Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994;330(23):1651–1662
- 4 Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336(8710):285–288
- 5 Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al; West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357(9254):425–431
- 6 Nieuwkamp DJ, Vaartjes I, Algra A, Rinkel GJ, Bots ML. Risk of cardiovascular events and death in the life after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a nationwide study. *Int J Stroke* 2014;9(8):1090–1096
- 7 Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):772–781
- 8 Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2011;10(4):349–356
- 9 Hütter BO, Gilsbach JM, Kreitschmann I. Quality of life and cognitive deficits after subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1995;9(4):465–475
- 10 Kreitschmann-Andermahr I. Subarachnoid hemorrhage as a cause of hypopituitarism. *Pituitary* 2005;8(3-4):219–225
- 11 Kreitschmann-Andermahr I, Poll EM, Reineke A, et al. Diagnosing neuroendocrine dysfunction in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in clinical practice - does basal hormone screening make sense? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(5):276–281
- 12 Giordano G, Aimaretti G, Ghigo E. Variations of pituitary function over time after brain injuries: the lesson from a prospective study. *Pituitary* 2005;8(3-4):227–231
- 13 Casulari LA, Mangieri P, Naves LA, Suzuki K, Ferreira M, Domingues L. Nonthyroidal illness syndrome in patients with subarachnoid hemorrhage due to intracranial aneurysm. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(1):26–32
- 14 Jovanovic V, Pekic S, Stojanovic M, et al. Neuroendocrine dysfunction in patients recovering from subarachnoid hemorrhage. *Hormones (Athens)* 2010;9(3):235–244
- 15 Klose M, Brennum J, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Wagner A, Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(1):95–101Epub ahead of print
- 16 Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(2):193–201
- 17 Parenti G, Cecchi PC, Raghianti B, et al. Evaluation of the anterior pituitary function in the acute phase after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Endocrinol Invest* 2011;34(5):361–365
- 18 Schneider HJ, Schneider M, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Structured assessment of hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 1242 patients: the German interdisciplinary database. *J Neurotrauma* 2011;28(9):1693–1698
- 19 Tanriverdi F, Dagli AT, Karaca Z, et al. High risk of pituitary dysfunction due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after the event. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(6):931–937
- 20 Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(3):360–366
- 21 Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(3):320–326
- 22 Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6085–6092
- 23 Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007;298(12):1429–1438
- 24 Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971;94(1):165–172
- 25 Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol* 2008;159(1):7–13
- 26 Kreitschmann-Andermahr I, Hartmann Y, Poll E, Schneider HJ, Buchfelder M, Stalla GK. The German database on hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage - description, objectives and design. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(1):15–20
- 27 Chyatte D, Porterfield R. Functional outcome after repair of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2001;94(3):417–421
- 28 Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Niggemeier S, et al. Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(8):1133–1135
- 29 Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, et al. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4986–4992
- 30 Agha A, Thompson CJ. High risk of hypogonadism after traumatic brain injury: clinical implications. *Pituitary* 2005;8(3-4):245–249
- 31 Agha A, Rogers B, Mylotte D, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(5):584–591
- 32 Agha A, Rogers B, Sherlock M, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4929–4936
- 33 Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000;93(5):743–752
- 34 Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2006;154(2):259–265
- 35 Byrne JV. The aneurysm “clip or coil” debate. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148(2):115–120
- 36 Niskanen M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Ruokonen E. Resource use after subarachnoid hemorrhage: comparison between endovascular and surgical treatment. *Neurosurgery* 2004;54(5):1081–1086, discussion 1086–1088
- 37 Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, et al. Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils. A prospective, observational study. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(1):44–52
- 38 Fernández-Real JM, Fernández-Castañer M, Villabona C, Sagarra E, Gómez-Sáez JM, Soler J. Giant intrasellar aneurysm presenting with panhypopituitarism and subarachnoid hemorrhage: case report and literature review. *Clin Investig* 1994;72(4):302–306
- 39 Khanna RK, Malik GM, Qureshi N. Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system. *J Neurosurg* 1996;84(1):49–54
- 40 Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998;352(9122):127–134

- 41 Levy A. Pituitary disease: presentation, diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl 3):iii47–iii52
- 42 van Aken MO, Lamberts SWJ. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary* 2005;8(3–4):183–191
- 43 Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(3):250–254
- 44 Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361(9372):1881–1893
- 45 Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, Kula M, Unluhizarci K, Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary* 2011;14(2):134–140
- 46 Shin IY, Joo HM, Chung YG, Kim MS, Park JW, Ahn RS. Abnormal diurnal pattern of cortisol secretion in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stress* 2011;14(2):156–165
- 47 Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3808–3816
- 48 Popovic V, Leal A, Míćić D, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000;356(9236):1137–1142
- 49 Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5696–5703
- 50 Aimaretti G, Baffoni C, Ambrosio MR, et al. DHEA-S levels in hypopituitary patients with severe GH deficiency are strongly reduced across lifespan. Comparison with IGF-I levels before and during rhGH replacement. *J Endocrinol Invest* 2000;23(1):5–11
- 51 Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5293–5298
- 52 Bengtsson BA, Edén S, Lönn L, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(2):309–317
- 53 Vernet M, Rapenne T, Beaurain J, Verges B, Combes JC, Freysz M. Hypopituitarism after surgical clipping of a ruptured cerebral aneurysm. *Crit Care Med* 2001;29(11):2220–2222
- 54 Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(1):39–45
- 55 Agha A, Liew A, Finucane F, et al. Conventional glucocorticoid replacement overtreats adult hypopituitary patients with partial ACTH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(6):688–693
- 56 Callies F, Fassnacht M, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency: effects on body composition, serum leptin, bone turnover, and exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1968–1972
- 57 Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4650–4656
- 58 Løvås K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1112–1118
- 59 Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):924–929
- 60 Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4543–4550
- 61 Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363(9411):793–803
- 62 Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007;369(9571):1461–1470
- 63 Monson JP. Biochemical markers of individual response to growth hormone replacement in adults. *Horm Res* 2001;55(Suppl 2):49–54
- 64 Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing gh therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001;22(4):425–450
- 65 Attanasio AF, Bates PC, Ho KK, et al; Hypopituitary Control and Complications Study International Advisory Board. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status—3-year results from the HypoCCS Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1600–1606
- 66 Drake WM, Coyte D, Camacho-Hübner C, et al. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3913–3919
- 67 Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344(23):1743–1749
- 68 Rodríguez-Arno J, Perry L, Besser GM, Ross RJ. Growth hormone treatment in hypopituitary GH deficient adults reduces circulating cortisol levels during hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(1):33–37