

Síndrome de Sheehan: Epidemiología, clínica, diagnóstico y manejo

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, KELLY GUTIÉRREZ**

Introducción

El síndrome de Sheehan es la necrosis de la glándula pituitaria, secundario a una hemorragia posparto; genera hipopituitarismo o disminución/ausencia de las hormonas secretadas por esta glándula¹, lo cual sucede por el vasoespasmo, la trombosis y la isquemia de las arterias hipofisarias². Se han descrito diferentes grados de disfunción de dicha glándula, la cual es una de las causas más comunes de hipopituitarismo en los países en vía de desarrollo, y muy rara en países desarrollados.

Historia

En 1913, Glinsky publicó el primer reporte de una paciente con necrosis de la glándula pituitaria en el puerperio que experimentó una hemorragia posparto masiva, y murió 9 días después por sepsis tardía³. En 1914 Simmonds reportó una mujer puerpera que presentó sepsis y murió al quinto día; la autopsia reveló atrofia de la glándula pituitaria⁴. Posteriormente, en 1937, Harold Sheehan, patólogo del hospital de maternidad de Glasgow, realizó una serie de autopsias en mujeres que morían en el parto o puerperio tardío; de estas, 12 de 76 presentaban una destrucción extensiva de la adenohipofisis teniendo en común hemorragia posparto; histológicamente se aprecia con fibrosis y tejido intacto, interpretando que esto era consecuencia de espasmo o trombosis; en su momento se denominó síndrome de Sheehan⁵.

Sheehan, basado en autopsias, se dedicó a estudiar la historia natural de esta patología caracterizando anatómica e histológicamente la glándula pituitaria así como el hipopituitarismo secundario subsecuente. Posteriormente la des-

cripción de dicho síndrome la publicó en textos en 1982⁵.

Epidemiología

Cada vez es menos común en obstetricia la presencia de hemorragia posparto; se estima que ocurre en un 3% a 4% según datos de la OMS⁶; además el síndrome de Sheehan se presenta en regiones con poca accesibilidad a servicios de salud o aumento de partos en casa.

La incidencia del panhipopituitarismo publicada en un estudio en España mostró que se presentaban 46 casos por cada 100.000 personas, 61% por tumores y solo una fracción del 6% por el síndrome de Sheehan⁷. Un estudio retrospectivo en Kashmir, en la India, estimó una prevalencia del 3,1% de esta patología⁸. En países en vía de desarrollo se estima que puede encontrarse en 5 de cada 100.000 nacimientos⁹. En estudios más recientes, en el 2013, en una población de 405.218 pacientes seguidos por un periodo de 10 años, no se encontraron casos de síndrome de Sheehan, lo cual se explica probablemente por la mejoría de la atención en salud¹⁰.

Por lo tanto, saber con exactitud su incidencia y prevalencia resulta difícil dado que el diagnóstico generalmente es tardío; estudios reportan que se pueden demorar desde 1 hasta 33 años para realizar dicho diagnóstico; esto se debe a la poca práctica del personal de salud para analizar el síndrome de Sheehan y a la aparición escalonada de los síntomas de acuerdo a la manifestación de las células hipofisarias afectadas.

* Profesor Titular y Distinguido. Universidad del Valle, Departamento de OB-GIN, Sección Endocrinología Reproductiva.

** Residente Universidad del Valle Departamento de OB-GIN. Rotante por Endocrinología Reproductiva.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es el embarazo, debido a los cambios fisiológicos de la glándula pituitaria en la gestación cuando al aumentar de tamaño se torna vulnerable a procesos isquémicos. La pérdida sanguínea en una mujer no embarazada no causa hipopituitarismo, lo que vuelve al embarazo un factor de riesgo predictivo para sufrir de esta patología¹¹. Sin embargo es difícil predecir qué mujeres presentarán hemorra-

gia posparto, pues la mayoría de estas pueden no tener otros factores de riesgo más comunes como la multiparidad, polihidramnios, corioamnionitis, embarazos gemelares, inducción de parto, parto instrumentado, entre otros¹².

Se han encontrado, otros factores predisponentes como aumento del tamaño de la glándula y una silla turca pequeña, lo cual generará una restricción en el flujo sanguíneo, así como anomalías de la coagulación (congénitas o adquiridas)¹³.

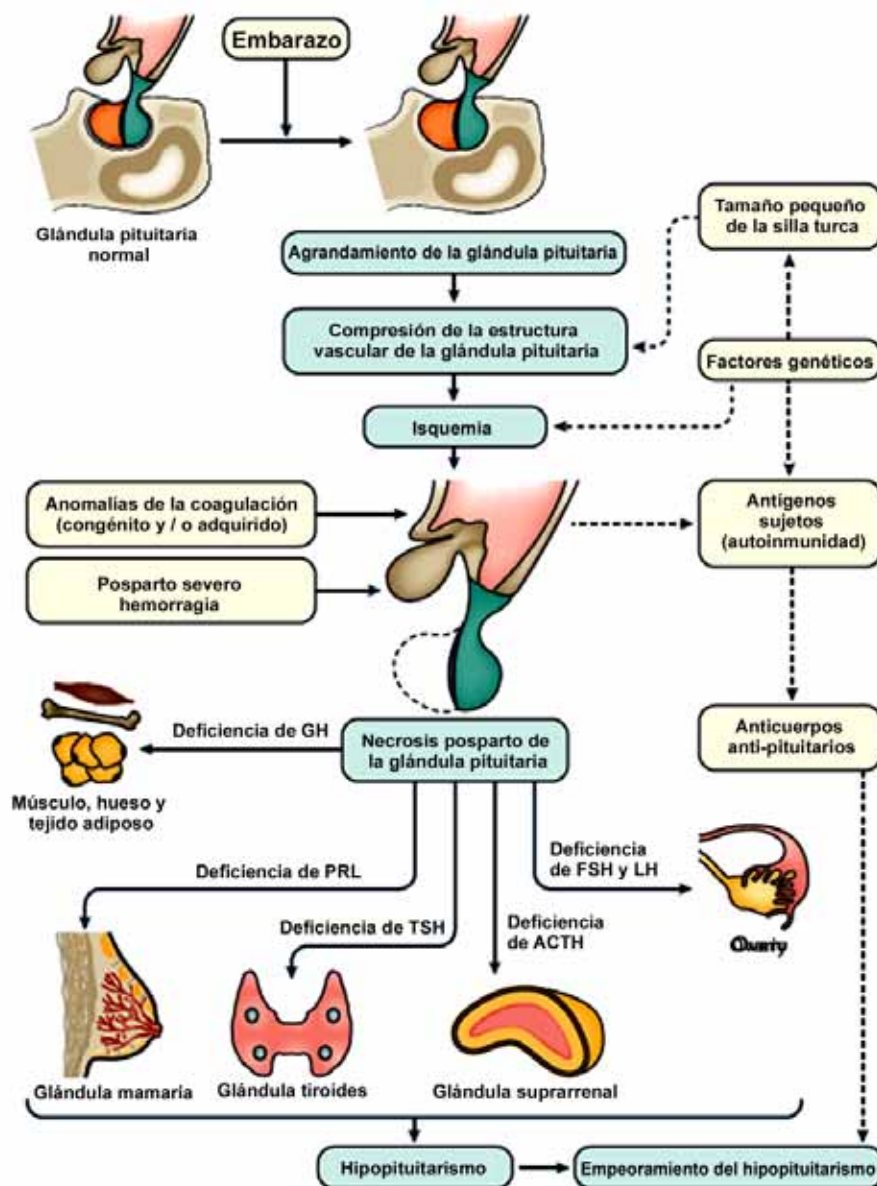


Figura 1. Fisiopatología de hipofisis en el embarazo y su afectación en el síndrome de Sheehan¹⁶.

Mecanismos fisiopatológicos

Anatomía de la glándula pituitaria

La glándula pituitaria se perfunde a través de las arterias hipofisarias superiores e inferiores¹⁴. El infundíbulo, la eminencia media y la pars tuberalis es irrigada por la arteria hipofisaria superior, y el lóbulo posterior por la arteria hipofisaria inferior. La pars distalis recibe flujo venoso del lóbulo posterior de la glándula pituitaria por los vasos portales; esta ruta suma el 30% del flujo sanguíneo del lóbulo anterior de la glándula pituitaria¹⁵.

Las hormonas de la adenohipofisis son controladas por factores principalmente estimuladores e inhibitorios (GH y PRL) secretados por el hipotálamo. En el lóbulo anterior encontramos hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), hormona foliculo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora de tiroides (TSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y en el lóbulo posterior, vasopresina y oxitocina¹⁶.

Durante el embarazo ocurre un aumento del tamaño de la glándula, aproximadamente en un 45% en el primer trimestre hasta un 120 a 136% cerca del término; el tamaño normal es de 4 a 8 mm y en el embarazo alcanza de 10 a 12 mm, debido a que tiene que suplir las demandas hormonales durante el estado de gestación como por ejemplo aumento de los lactotopos. El aumento de volumen la torna vulnerable a los cambios de flujo sanguíneo por aumento de demanda¹⁷.

Fisiopatología

Secundario al sagrado excesivo y baja tensional el paso inicial es la necrosis del lóbulo anterior por infarto o arresto de flujo sanguíneo, siendo muy raro el daño en el lóbulo posterior¹⁸. Debido al choque hipovolémico se produce un vasoespasmo y trombosis con agregación plaquetaria que genera un daño en las células endoteliales. Si ocurre un daño mayor del 70% se puede presentar incluso panhipopituitarismo¹⁹. Posterior a esto ocurre una disfunción progresiva de la glándula, lo cual hace pensar que pueden existir factores contribuyentes, tales como un proceso autoinmune concomitante.

La glándula pituitaria sufre una isquemia que produce necrosis; entonces se encuentra sangre coagulada y células inflamatorias, y en las zonas necróticas hay ausencia total de hormonas; en la fase crónica se forma fibrosis, tornándose la glándula hipotrófica²⁰. El 90% ocurrirá en el lóbulo anterior.

Las hormonas afectadas más frecuentemente y casi en orden cronológico son la prolactina (90-100%) y la GH, mientras otras hormonas, como ACTH y por consiguiente cortisol, las gonadotropinas y la hormona tirotrópica, se ven afectadas en menos pacientes (50-100%) y la deficiencia aparece tardíamente, a veces más de 5 años después del evento hemorrágico³⁵.

Manifestaciones clínicas

Lo más importante es investigar sobre la historia obstétrica; el síntoma inicial es en el posparto inmediato en pacientes que presentaron hemorragia posparto importante¹².

La amenorrea posparto y la agalactia son los síntomas iniciales tempranos. Posteriormente hay signos y síntomas de hipopituitarismo, tales como, dificultad para lactar, disminución del vello púbico y axilar, hipoglicemia, cambios cognitivos, astenia y diabetes insípida¹⁶. Como se dijo anteriormente las hormonas más afectadas son principalmente la GH y PRL (90%), y no tan común y tardía la alteración de TSH y ACTH (50%)²¹.

Pueden existir formas más severas como crisis adrenal, colapso circulatorio, mixedema e hiponatremia. Las alteraciones hematológicas también son comunes, encontrándose anemia normocítica normocrómica, pancitopenia y deficiencia del factor VIII²².

Es una enfermedad progresiva por lo tanto muchas pacientes presentan síntomas poco específicos, generando demoras en el diagnóstico. Pacientes con historia de falla en la lactancia, alteración de ciclos menstruales, síntomas de hipotiroidismo o insuficiencia adrenal e involución de caracteres sexuales deben hacer sospechar sobre el síndrome de Sheehan¹⁶. La tabla 1 muestra la prevalencia clínica de estos síntomas en tres estudios.

Al examen físico se puede encontrar vello axilar y púbico disminuido, atrofia mamaria,

Tabla 1. Resumen de las características clínicas del síndrome de Sheehan en 3 cohortes publicadas.

	Banzal y Ayoola ²⁴	Sert y al ²⁵	Dökmetaş et al ³⁹
Número pacientes (n)	30	28	20
Edad media al diagnóstico (años)	38.5±9.5	48.2±10.5	60.2±3.4
Fracaso al lactato (%)	100	93	70
Amenorrea (%)	100	86	100
Hipotiroidismo secundario (%)	97	100	90
Nivel bajo de prolactina (%)	93	NR	100
Insuficiencia suprarrenal secundaria (%)	90	100	55
Diabetes insípida (%)	3	0	0
Deficiencia de la hormona del crecimiento (%)	NR	100	100
Tiempo transcurrido entre el parto incitante y el diagnóstico (años)	<5 (33%) 6-10 (40%) >10 (27%)	13.9±6.1	26.8±2.5

NR, no informado.

arrugas alrededor de la boca y ojos como signos prematuros de vejez, sequedad en la piel, bradicardia y caída del cabello². La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común (21 a 59%); el síndrome de Sheehan se considera la segunda causa más común de hipoglucemia asociada a coma después de la diabetes mellitus, como también puede encontrarse hipotiroidismo²³.

Diagnóstico

Criterios clásicos²⁴:

1. Historia de hemorragia posparto
2. Choque severo con transfusión sanguínea
3. Ausencia de lactancia
4. Alteración menstrual (amenorrea)
5. Hipopituitarismo parcial o total
6. Silla turca vacía total o parcialmente detectada al TAC o RMN

El déficit temprano y crítico de la prolactina explica el fallo en la lactancia, y este es el síntoma más frecuente y característico. Las gonadotropinas

no están afectadas en muchas ocasiones, y hay casos de síndrome de Sheehan que mantienen ciclos menstruales regulares, e incluso algunos con embarazos espontáneos.

La presentación del síndrome de Sheehan puede ser aguda o crónica. En las formas agudas los datos clínicos incluyen signos de insuficiencia adrenocortical^{2, 7, 8} como hipotensión, hipotermia, taquicardia, hipoglucemia, hiponatremia, náuseas y vómitos. En las formas graves puede ocurrir colapso circulatorio, hiponatremia severa, diabetes insípida central, fallo cardíaco congestivo, e incluso psicosis. En las formas crónicas, o de presentación tardía, los síntomas son más variables: amenorrea, esterilidad y disminución del vello axilar y púbico por déficit de gonadotropinas; astenia, debilidad, fatiga y pérdida de masa muscular por déficit de tiroxina y GH; hipoglucemia, intolerancia al frío y envejecimiento prematuro.

Exámenes de laboratorio

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente y se observa entre un 33 y 69% de los casos⁷; en algunos casos clínicos presenta-

dos esta era la única alteración inicial. Puede ocurrir tanto en las formas agudas como en las crónicas. Su causa también es multifactorial y se relaciona con hipovolemia, hipotiroidismo, bajos niveles de cortisol y el desarrollo de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

El potasio no se altera en este síndrome porque la producción de aldosterona es parcialmente independiente de la hipófisis.

También encontrarse alteraciones hematológicas como anemia, que es la más frecuente; y se han descrito también casos de pancitopenia y alteraciones en la coagulación³⁶.

Es importante resaltar que la estimulación de ACTH puede ser normal los primeros meses, ya que la corteza adrenal aún no se ha atrofiado²⁵, y los niveles de FSH y LH pueden encontrarse normales. Los niveles de T3 y T4 libre pueden estar disminuidos con TSH normales (hipotiroidismo subclínico); cuando se administra TRH hay falla para aumentar los niveles de TSH o PRL en pacientes con síndrome de Sheehan²⁶, lo que sugiere que el hipotálamo está funcionando normal. Como se mencionó anteriormente, el trastorno hidroelectrolítico más común es la hiponatremia, pero puede haber hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. La explicación para la hiponatremia no se sabe con exactitud, pero se cree que es por un aumento de la ADH, como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco¹⁶.

Imagenología

La RMN es la técnica imagenológica preferida para el diagnóstico diferencial; sin embargo, puede usarse la TAC. En la imagen se encuentra una glándula pituitaria agrandada con un infarto a nivel central; en el síndrome más avanzado se presenta una atrofia progresiva, hasta finalmente encontrar una silla turca vacía característica del síndrome de Sheehan¹⁶.

Se ha demostrado que hasta un 70% de las pacientes con Sheehan presentan una imagen de silla turca vacía, y el 30%, una imagen de vacío parcial. Cabe aclarar que encontrar silla

turca parcialmente vacía no se relaciona con panhipopituitarismo; es decir, se puede tener una silla turca totalmente vacía con hipopituitarismo parcial o viceversa¹.

Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento es reponer el déficit hormonal, incluso antes de tener una confirmación diagnóstica. La primera causa de mortalidad en el síndrome de Sheehan es la insuficiencia adrenal.

Como se dijo anteriormente, se trata de un hipopituitarismo; es decir que el tratamiento será reemplazar el déficit de estas hormonas; sin embargo, debe tenerse en cuenta los efectos secundarios.

Si se sospecha de insuficiencia adrenal, el tratamiento con glucocorticoides se debe iniciar inmediatamente; la dosis se debe administrar de acuerdo con la clínica del paciente; esta terapia se logra con un glucocorticoide como hidrocortisona, prednisona, prednisolona o dexametasona²⁷. En situaciones de estrés, como una infección o una intervención quirúrgica, se recomienda administrar altas dosis de corticosteroides de modo profiláctico. Deben monitorizarse los efectos adversos tales como osteoporosis, hiperglicemia y ganancia excesiva de peso. El reemplazo de hormona tiroidea es otro parámetro a tener en cuenta; esto dependerá de los niveles de T4 libre más que de TSH; sin embargo, esta no debe iniciarse antes que la terapia con glucocorticoides, para evitar una crisis adrenal²⁸.

Las pacientes con síndrome de Sheehan presentan menopausia hipogonadal; y debe hacerse el reemplazo hormonal a menos que exista una contraindicación¹⁶; se sugiere iniciar con dosis de estrógenos altas, diferentes a las de las mujeres con menopausia natural o por otras causas²⁹.

Respecto al reemplazo de hormona del crecimiento, se debe valorar el riesgo-beneficio; se recomienda si existe el déficit de tres o más hormonas³⁰ o si se hace el diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento del adulto con distrofia muscular, falta de fuerza y trastorno de lípidos y deposición de grasa. Debe iniciarse en dosis bajas y evaluar de acuerdo con la respuesta clínica y niveles de IGF-1 cada 4 a 8 semanas³¹. Un estudio prospectivo demostró mejoría en el perfil

lipídico, luego de una valoración cognitiva a los 6 meses en pacientes con deficiencias severas³². En resumen, el principal objetivo del tratamiento es reponer el déficit hormonal, incluso antes de tener una confirmación diagnóstica.

La primera causa de mortalidad en el síndrome de Sheehan es la insuficiencia adrenal⁸. Habitualmente se trata primero el déficit adrenal y posteriormente el déficit de hormona tiroidea, puesto que la tiroxina actúa aumentando el metabolismo en general. Iniciaremos el tratamiento con hidrocortisona (15-25 mg/día en 2 a 3 dosis)³⁷; también se puede realizar tratamiento sustitutivo con prednisolona o dexametasona; pero estos son fármacos con una vida media más larga, lo cual puede favorecer un sobretratamiento. En situaciones de estrés, como una infección o una intervención quirúrgica, se recomienda administrar altas dosis de corticosteroides de modo profiláctico⁵. La reposición con mineralocorticoides no es necesaria porque el sistema renina-angiotensina-aldosterona no se ve muy afectado en el síndrome de Sheehan.³⁷ Si los niveles de tiroxina son bajos, hay que realizar tratamiento sustitutivo. El objetivo es mantener los valores de tiroxina por encima del rango alto de la normalidad.³⁸ La reposición de GH se debe considerar en pacientes con valores bajos, pero el beneficio del tratamiento todavía no está aclarado. La dosis de GH debe establecerse de modo individual⁵. El déficit hormonal es frecuente que sea transitorio y que con el tiempo se produzca una recuperación parcial o total de la función glandular. Una vez resuelto el proceso agudo, según la evolución y de forma ambulatoria se puede plantear la suspensión de la medicación y valorar la competencia de los ejes corticotropo y tirotrópico con test dinámicos.

Embarazo

Estas pacientes presentan un hipogonadismo; es decir, su ciclo ovulatorio se encontrará alterado, por lo que se precisa iniciar inductores de ovulación; sin embargo, se han descrito pacientes que logran embarazos espontáneos³³. Se han descritos varios embarazos en pacientes con diagnóstico de síndrome de Sheehan parcial después de un episodio de sangrado con shock hipovolémico. Esto es importante porque también se han descrito en estas pacientes muertes

en o después del parto/cesárea por panhipopituitarismo no detectado³⁴. En estas pacientes es necesaria una monitorización estricta para el ajuste de glucocorticoides debido al aumento de su demanda por su estado de gestación; por la similitud de la estructura bioquímica de TSH y HCG ocurre un aumento de la síntesis de hormona tiroidea, aumento de los requerimientos de T4, por lo que los requerimientos del fármaco aumentarán en un 30%¹⁶. Respecto a la GH, esta se suspende durante el embarazo, usualmente por la producción de dicha hormona en placenta así como el uso de esteroides exógenos²⁹.

Referencias

1. Halit Diri, Zuleyha Karaca, Fatih Tanriverdi, Kursad Unluhizarci, Fahrettin Kelestimur. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine* 2015.
2. Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;15(Supplement 3).
3. Glinsky LZ. Kazuistykizmiyan anatomo-patologic znych w przysada mozgowej. *Przegl Lek* 1913;52:13-4.
4. Simmonds M. Uber hypophysisschwund mit todlichem ausgang. *Dtsch Med Wochenschr* 1914;40:322-3.
5. Sheehan H. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bact* 1937;45:189-214.
6. WHO, recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage; December 2018.
7. Regal, M., Paramo, C., Sierra, S. M. & Garcia? Mayor, R. V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2001;55:735-40.
8. Zargar AH, et al. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril* 2005;84:523-28.
9. Schury MP, Adigun R. Sheehan syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2017.
10. FernandezRodriguez, E. et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2013;78:278-84.

11. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine* 2016;51:22-31.
12. Brittany E. Gaspar. Diagnosis and treatment challenges of Sheehan's syndrome. *Front Womens Health*, 2018.
13. Bakiri F, Bendib SE, Maoui R, Bendib A, & Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest* 1991;14:193-96.
14. Page RB. Pituitary blood flow. *Am J Physiol* 1982;243(6):E427-E442.
15. Rolih CA, Ober, KP. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993;22(2):291-302.
16. Züleyha Karaca Bashir A, Laway Hatice S, Dokmetas Hulusi Atmaca and Fahrettin Kelestimur. Sheehan syndrome. *Nature reviews* 2016;2.
17. González JG, Elizondo G, Saldivar D, et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988;85:217-20.
18. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, Unluhizarci K, & Kelestimur F. Posterior pituitary function in Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;156:563-67.
19. Ozbey N, et al. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994;30:826-29.
20. Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bact* 1937;45:189-214.
21. Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS. Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:99-104.
22. Oliveira MC, Kramer CK, Marroni CP, Leães CG, Viana L, Roithman S, et al. Acquired factor VIII and von Willebrand factor (aFVIII/VWF) deficiency and hypothyroidism in a case with hypopituitarism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:107-9.
23. Lim CH, et al. Electrolyte imbalance in patients with Sheehan's syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:502-08.
24. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003;6(4):181-88.
25. DiZerega G, Kletzky OA, Mishell Jr DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132(4):348-53.
26. Abucham J, Castro V, Maccagnan P & Vieira JG. Increased thyrotrophin levels and loss of the nocturnal thyrotrophin surge in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1997;47:515-22.
27. Rajasekaran S, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2011;74:9-20.
28. Jorgensen JO, et al. Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone deficiency adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1127-32.
29. Higham CE, Johannsson G, & Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet* 2016;388:2403-15.
30. Soares DV, et al. Two years of growth hormone replacement therapy in a group of patients with Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2006;9:127-35.
31. Molitch ME, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.
32. Igeli A, et al. Utility of P300 auditory event related potential latency in detecting cognitive dysfunction in growth hormone (GH) deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2004;150:153-9.
33. Karaca Z, & Kelestimur F. Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:897-910.
34. Martin EJ, MacDonald PC, Kaplan NM. Successful pregnancy in a patient with Sheehan's syndrome. *New Eng Med* 1970;282:425-7.
35. Shivaprasad C. Sheehan syndrome: Newer advances. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15 Suppl 3:S203-7.7.
36. Ramos-López, V. Pons-Canosa, J. L. Juncal-Díaz y M. B. Núñez-Centeno. Síndrome de Sheehan tras hemorragia obstétrica. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2014.01.012>
37. Kilicli F, Dokmetas HS, Acibuci F. Sheehan syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:292-5.

38. Soares DV, Conceição FL, Vaisman M. Clinical, laboratory and therapeutics aspects of Sheehan's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:872-8.
39. Dökmetaş HS, Kilicli F, Korkmaz S, Yonem O. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:279-83.