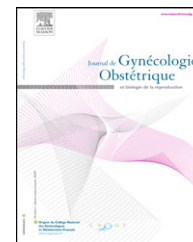




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



MISE À JOUR

Syndromes endocriniens du post-partum

Postpartum endocrine syndrome

G. Ducarme*, P. Châtel, D. Luton

Service de gynécologie obstétrique, hôpital Beaujon, Assistance publique—hôpitaux de Paris (AP–HP), université Paris-7, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

Reçu le 5 novembre 2007 ; avis du comité de lecture le 9 janvier 2008 ; définitivement accepté le 16 janvier 2008
Disponible sur Internet le 7 mars 2008

MOTS CLÉS

Thyroidite ;
Sheehan ;
Hypophysite ;
Post-partum

KEYWORDS

Thyroiditis ;
Sheehan ;
Hypophysitis ;
Postpartum

Résumé Les syndromes endocriniens du post-partum sont les affections endocriniennes survenant dans l'année suivant l'accouchement. Ils sont dus aux modifications immunologiques, sécrétoires et vasculaires résultant de la grossesse. Le syndrome de Sheehan est le premier syndrome endocrinien du post-partum historiquement décrit et résulte d'une nécrose de l'hypophyse liée à un choc hypovolémique lors de l'accouchement. Mais, les conséquences immunitaires de la grossesse sont les plus fréquentes, parfois discrètes et transitoires. Après avoir étudié l'évolution physiologique des glandes endocrines durant la grossesse, les auteurs abordent les pathologies endocriniennes les plus fréquentes et les plus représentatives du post-partum, que sont l'hypophysite lymphocytaire du post-partum, la thyroïdite du post-partum et le syndrome de Sheehan.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Postpartum endocrine syndromes occur in the year after delivery. They are due to immunologic and vascular modifications during pregnancy. The Sheehan syndrome is the first described postpartum endocrine syndrome and consists on a hypophyse necrosis in relation with a hypovolemic shock during delivery. The immunologic consequences of the pregnancy are the most frequent, sometimes discrete and transitory. The physiological evolution of the endocrine glands during pregnancy and the most frequent post-partum endocrine syndromes are discussed: postpartum lymphocytic hypophysitis, thyroiditis and Sheehan' syndrome.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les syndromes endocriniens du post-partum sont les affections endocriniennes survenant dans l'année suivant

l'accouchement. La grossesse s'accompagne de bouleversements sécrétoires et vasculaires qui concourent à l'augmentation du volume des glandes endocrines et de bouleversements de l'auto-immunité spécifique de ces organes. Les conséquences vasculaires de l'accouchement sont les plus anciennement décrites avec le syndrome de Sheehan [1], nécrose ischémique de l'hypophyse antérieure liée à un choc hypovolémique survenant au cours d'une hémor-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guillaume.ducarme@bjn.aphp.fr (G. Ducarme).

ragie de la délivrance. En revanche, les conséquences immunitaires sont les plus fréquentes en post-partum, souvent discrètes et transitoires : insuffisance hypophysaire par hypophysite, éclosion d'une maladie de Basedow et thyroïdite.

Syndromes hypophysaires du post-partum

Modifications de l'hypophyse durant la grossesse et dans le post-partum

Durant la grossesse, le volume global de l'hypophyse augmente progressivement durant toute la grossesse jusqu'à plus de 130 %, pour atteindre son maximum dans le post-partum immédiat (trois jours après l'accouchement) [2–5]. Cette augmentation de volume est liée à une modification de la répartition du contingent cellulaire avec une multiplication des cellules à prolactine au cours de la grossesse, principalement stimulées par la sécrétion d'estrogènes d'origine placentaire [2]. La régression spontanée de ces modifications s'étale sur plusieurs mois après le post-partum et semble retardée par l'allaitement [6]. L'axe gonadotrope est inhibé avec une diminution de la FSH et de la LH alors que les estrogènes et la progestérone augmentent. Concernant l'axe somatotrope, le nombre relatif des cellules somatotropes et la sécrétion de GH diminuent durant la grossesse avec, en deuxième partie de grossesse, une GH sécrétée de façon continue et non pulsatile par le syncytiotrophoblaste [7]. Les taux d'*adreno cortico tropic hormone* (ACTH) et de cortisol augmentent de façon progressive pendant la grossesse et se terminent par un pic de concentration au moment du travail, lié à la sécrétion placentaire de *corticoïd releasing hormone* (CRH) et de proopiomélanocortine [8,9].

Insuffisance antéhypophysaire du post-partum [10]

Le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire du post-partum est rendu difficile par le caractère discret et peu spécifique des signes cliniques. L'installation de ce syndrome est le plus souvent progressive et le diagnostic est alors souvent posé à distance de l'accouchement.

L'absence de montée laiteuse est le signe le plus évocateur et le plus précoce faisant suspecter une insuffisance

antéhypophysaire, d'autant plus que la patiente souhaite allaiter. Les autres principaux signes cliniques évocateurs sont une anorexie, une apathie, une hypotension et une tendance à l'hypoglycémie. Les signes cliniques les plus souvent précoces sont ceux de l'insuffisance corticotrope, d'origine hypothalamo-hypophysaire, due à une carence en CRH et en ACTH. La fonction minéralocorticoïde reste dépendante du système rénine-angiotensine-aldostérone, il n'y a donc aucun risque de collapsus par perte sodée et hyperkaliémie. L'insuffisance gonadotrope se manifeste à distance de l'accouchement par une aménorrhée persistante (inférieur à six mois) ou une irrégularité des cycles menstruels et une baisse de la libido contrastant avec l'état antérieur de la patiente. Compte tenu de la cinétique des hormones thyroïdiennes, l'hypothyroïdie ne s'exprime que progressivement et tardivement. Enfin, l'insuffisance somatotrope est cliniquement caractérisée par une modification de la répartition des masses maigres et grasses et des troubles des phanères mais n'apparaissant que beaucoup plus tardivement.

Exploration des fonctions antéhypophysaires [10]

La suspicion d'insuffisance antéhypophysaire doit faire pratiquer l'exploration de tous les axes. En outre, on recherchera des signes biologiques non spécifiques (anémie et hypercholestérolémie liée à l'insuffisance thyroïdienne, hypoglycémie en cas d'insuffisance corticotrope ou somatotrope et hyponatrémie liée à l'insuffisance corticotrope).

Puis, l'exploration spécifique des différentes fonctions sera réalisée à l'aide de différents tests statiques et dynamiques de stimulation à la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire (Tableau 1). L'interprétation des dosages hormonaux spécifiques s'appuiera sur le rapport entre la concentration diminuée des hormones périphériques et le niveau normal ou bas des hormones d'origine hypophysaire. Pour l'axe corticotrope, les tests statiques montrent une cortisolémie basse et une ACTH basse ou normale, évocatrices d'insuffisance corticotrope ainsi qu'un test au synacthène ordinaire négatif lié à une inertie surrénalienne. Les tests dynamiques à la métopirone et au CRH sont négatifs marquant l'origine hypophysaire de l'insuffisance. Pour l'axe lactotrope, le dosage de la prolactinémie de base est toujours possible avec une normale inférieure à 20 ng/ml mais est très dépendant du mode de prélèvement. Les

Tableau 1 Explorations biologiques d'une insuffisance antéhypophysaire.

Table 1 Biology tests of pituitary insufficiency.

Axe	Test statiques	Test dynamiques
Corticotrope	Cortisolémie basse ACTH normale ou basse	Test au synacthène négatif Test à la métopirone négatif Test au CRH négatif
Lactotrope	Prolactinémie basse	Test au métopirone négatif Test au TRH négatif
Thyroïdienne	TSH normale ou basse T4 libre basse	Test au TRH négatif
Somatotrope	IGF 1 basse	Test hypoglycémie insulinique avec dosage de GH négatif
Gonadotrope	E2 basse FSH et LH basses	Test à la GnRH négatif

dosages dynamiques après métoproclamide et *thyroid releasing hormone* (TRH) permettent une exploration plus précise et montrent normalement un doublement du taux de prolactine en 15 à 30 minutes après l'injection, mais ne sont plus réalisés en routine. Concernant l'axe thyroïdienne, la TSH est basse ou « anormalement » normale, qui ne s'élève pas lors de la stimulation par la TRH et la T4 libre est basse. Pour l'axe somatotrope, il est exploré par des tests de stimulation (perfusion d'acides aminés, bolus de GHRH). Le test d'hypoglycémie insulinoïque provoquée est, quant à lui, peu adapté à la femme dans le post-partum, mais peut être réalisé avec un dosage concomitant de GH. Ces tests sont considérés comme anormaux si le pic de GH n'atteint pas 10 µg/l. Le test aux progestatifs est le meilleur test pour évaluer le déficit gonadotrope, il permet d'en faire le diagnostic et de montrer l'existence d'un déficit partiel ou non. Une baisse inappropriée de l'E2-FSH/LH peut être enregistrée et le test à la GnRH n'est indiqué que dans les cas douteux.

Enfin, on réalisera systématiquement un bilan d'imagerie à l'aide d'une IRM qui est l'examen de choix car il est le plus sensible et le plus spécifique dans l'exploration de l'hypophysite.

Étiologies de l'insuffisance antéhypophysaire du post-partum

Syndrome de Sheehan

Le syndrome de Sheehan est une complication potentiellement grave du post-partum, décrit pour la première fois en 1937 [1] : nécrose ischémique de l'hypophyse antérieure liée à un choc hypovolémique survenant au cours d'une hémorragie de la délivrance. L'augmentation du volume de l'hypophyse durant la grossesse la rend d'autant plus dépendante de sa vascularisation que celle-ci se fait par un système porte [11]. La nécrose de l'hypophyse se fait au décours d'une ischémie prolongée qui provoque un spasme des artères irrigant l'hypophyse antérieure. L'étendue de la nécrose est dépendante de l'intensité, de la durée et de la distribution de ce spasme [12]. Un cas récent décrit même sa survenue après un collapsus transitoire lié à la pose d'une analgésie péridurale au cours du travail [13]. Le tableau peut parfois être dissocié et certains cas de récupération spontanée semblent avoir été observés dans des formes partielles [14].

Les formes aiguës concerneraient 25% des femmes décédant dans les 30 jours suivant l'accouchement et correspondent à une hypophyse détruite à plus de 90% [15]. Le bilan d'imagerie de première intention est l'IRM qui montre des signes d'hypophysite aspécifique en cas d'examen précoce [13] ; plus tardivement, l'IRM hypophysaire montrera une selle turcique partiellement ou totalement vide [16].

Si les explorations des différents axes sont faites en phase aiguë, on retrouve des taux de cortisol et d'ACTH bas avec un test au synacthène normal en l'absence d'inertie surrénale initiale [17]. La concentration en prolactine, qui est normalement très élevée en post-partum immédiat, sera précocement basse, signe très spécifique d'une insuffisance antéhypophysaire. L'axe thyroïdienne n'est pas modifié dans un premier temps en raison de la demi-vie de la thyroxine (sept jours). L'axe somatotrope n'est pas stimulé par les

différents tests. Dans les formes sévères, le diagnostic est clinique et la mise en place du traitement ne doit pas être retardée par l'attente des résultats biologiques.

La prise en charge en urgence d'un syndrome de Sheehan nécessite la correction des pertes sanguines, puis l'expansion volémique par sérum physiologique avec addition de sérum glucosé à 5 ou 10%, la supplémentation en hydrocortisone est à débiter rapidement par un bolus de 100 mg, puis un relais par 100 mg i.v./8 heures et la supplémentation des autres axes est à réaliser en fonction des besoins après les résultats des explorations [17]. L'apparition d'une polyurie après la supplémentation en glucocorticoïdes devra faire rechercher un diabète insipide associé qui signe l'atteinte (plus rare) de la posthypophysite.

Dans les formes chroniques, le diagnostic est évoqué sur la clinique (décrite plus haut), puis confirmée par la biologie, on recherchera alors un antécédent d'hémorragie du post-partum dans les antécédents de la patiente.

Hypophysite du post-partum

L'hypophysite du post-partum a été décrite pour la première fois en 1962 lors de l'autopsie d'une patiente dans le post-partum, puis a été décrite sur des biopsies transphénoïdales [18,19]. La relation avec la grossesse est significativement très forte. Asa et al. [20] retrouvaient 120 patientes ayant développé une hypophysite lors de la grossesse sur 200 cas étudiés de femmes atteintes de cette pathologie. Le pic d'incidence se situe autour de l'accouchement, en général dans le dernier mois de la grossesse ou dans les deux mois suivant l'accouchement.

La physiopathologie consiste en une infiltration cellulaire diffuse et destructrice de l'hypophyse par des lymphocytes T et B associés dans 53% des cas à des plasmocytes et plus rarement à des polynucléaires éosinophiles, des macrophages, polynucléaires neutrophiles ou des histiocytes. Il en résulte une fibrose dans 47% des cas mais rarement une nécrose (6% des cas). La présence d'anticorps antihypophyse a été mise en évidence mais n'est en rien spécifique de la pathologie et ne permet pas de faire la différence avec une apoplexie hypophysaire qui serait liée à un syndrome de Sheehan, il n'est donc pas indiqué de les rechercher [21].

L'hypophysite lymphocytaire du post-partum se manifeste par quatre catégories de symptômes : syndrome tumoral, insuffisance antéhypophysaire, hyperprolactinémie et diabète insipide. Le syndrome tumoral de compression sellaire est le plus fréquent, le plus précoce et se manifeste cliniquement par des céphalées rétro-orbitaires avec parfois par une amputation du champ visuel [22]. Le syndrome d'insuffisance antéhypophysaire apparaît secondairement, il concerne initialement les axes corticotrope et thyroïdienne, puis progressivement les autres axes à l'exception de l'axe somatotrope, ce qui peut être un moyen de la différencier d'un syndrome de Sheehan [23]. L'hyperprolactinémie se manifeste par une galactorrhée persistante et une aménorrhée ayant pour origine une compression de la tige pituitaire avec une diminution de l'apport en dopamine de l'hypophyse antérieure [24]. Un diabète insipide peut apparaître mais il est plus rare et signe une atteinte post-hypophysaire [25].

Le bilan d'imagerie consiste en une IRM hypophysaire qui montrera un élargissement symétrique de l'hypophyse, un

amincissement de la tige pituitaire sans atteinte du plancher sellaire et un hypersignal net et précoce du lobe antérieur de l'hypophyse après injection de gadolinium. Ces images permettent dans la majorité des cas de faire la différence avec un macro-adénome (image d'élargissement asymétrique de l'hypophyse avec des signes de compression : déviation de la tige pituitaire ou déformation du plancher sellaire) [21].

Le traitement de l'hypophysite du post-partum est symptomatique. Il consiste à réduire la masse pituitaire, d'une part, et à compenser les éventuelles insuffisances, d'autre part. Les traitements médicamenteux de la réduction du volume hypophysaire doivent être mis en place en première intention ; glucocorticoïdes et immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) ont été utilisés avec succès [26–28]. Concernant la supplémentation hormonale, elle est fréquemment nécessaire et souvent prolongée. La chirurgie par voie trans-sphénoïdale n'est pas systématique et doit être réservée aux formes menaçantes pour la fonction visuelle ou échappant au traitement médical [29]. Par ailleurs, il existe des hypophysites spontanément résolutive, laissant penser que la prévalence réelle de cette pathologie est donc probablement sous évaluée [21].

Diabète insipide dans le post-partum

Tout syndrome polyuro-polydipsique du post-partum doit faire évoquer un diabète insipide. Il peut être à l'origine d'une déshydratation si l'ingestion d'eau est difficile. La régulation de la balance hydrosodée se fait principalement par deux mécanismes : la sécrétion de vasopressine (AVP) et la sensation de soif, les deux étant dépendant de l'osmolarité plasmatique [16]. Durant la grossesse, les seuils de déclenchement de sécrétion de l'AVP et de la soif sont abaissés, la femme enceinte a donc une osmolarité plasmatique abaissée. Il est à noter également la production d'une enzyme de dégradation de la vasopressine (vasopressinase) par le placenta, entraînant un triplement de la clairance rénale de l'AVP pendant la grossesse [30].

L'apparition d'un diabète insipide peut être due soit à la décompensation d'un diabète insipide antérieur à la grossesse [31], qui est alors révélé par l'augmentation du taux de vasopressinase, soit apparaître de novo [32]. En fin de grossesse, une stéatose hépatique aigüe gravidique est associée à l'apparition d'un diabète insipide que l'on suppose lié à une diminution de la dégradation de la vasopressinase par le foie. Ces anomalies régressent de façon spontanée en quelques semaines dans le post-partum [33].

Si le diabète insipide se développe dans le post-partum, on recherchera une complication hémorragique de l'accouchement pouvant orienter vers un syndrome de Sheehan qui est associé dans 20 à 50% des cas à une altération de la régulation de la balance hydrosodée par atteinte de la posthypophyse.

En cas de syndrome polyuropolydipsique du post-partum, on recherchera en urgence des troubles ioniques et métaboliques (ionogramme sanguin, urée, créatininémie, bandelette urinaire, bilan phosphocalcique, glycémie à jeun et post-prandiale et TSHus), un ECG sera réalisé pour identifier un éventuel retentissement cardiaque d'anomalies de l'ionogramme sanguin et une épreuve de restriction hydrique permettra de poser le diagnostic de diabète insipide, associé à un test au DDAVP (Minirin®) pour identifier son ori-

gine (centrale ou néphrogénique). En cas de diabète insipide d'origine centrale, une IRM sera réalisée pour étudier la posthypophyse. L'épreuve de restriction hydrique ne sera jamais à faire en pré-partum. Enfin, en cas d'apparition plus tardive d'un diabète insipide, on recherchera également les signes en faveur d'une hypophysite de post-partum.

Syndromes thyroïdiens du post-partum

Modifications de la thyroïde au cours de la grossesse et dans le post-partum

Les différentes modifications de la fonction thyroïdienne durant la grossesse aboutissent à une augmentation de la production hormonale avec une augmentation de la concentration de la *thyroid binding globulin* (TBG) sous l'influence d'une sécrétion élevée d'estrogènes, une augmentation transitoire du taux de T4 liée à la stimulation directe de la thyroïde par l'HCG (qui a une analogie de structure avec la TSH) et par la sécrétion de déiodinase placentaire de type 3 provoquant une diminution de la concentration de T4 dès le second trimestre [34].

Pour répondre à cette stimulation et pourvoir aux nouveaux besoins hormonaux, l'adaptation physiologique de la thyroïde est une augmentation modérée de son volume aux alentours de 10 à 15% [35]. Elle est alors de type vasculaire avec une intumescence en réponse à une stimulation plus importante. Dans les zones géographiques de carence iodée, l'adaptation physiologique de la thyroïde au cours de la grossesse est remplacée par des mécanismes pathologiques de goitrigénèse avec un volume thyroïdien qui augmente de 20 à 35%, liée à une hyperplasie glandulaire qui est inversement corrélée à l'importance de la carence iodée [36].

Thyroïdite du post-partum (TPP)

Cette pathologie se caractérise par une altération de la fonction thyroïdienne dans l'année suivant l'accouchement. La physiopathologie de la TPP n'est pas parfaitement connue, elle est d'origine auto-immune et est marquée par un infiltrat lymphoplasmocytaire de la glande [37]. Elle est comparable à la thyroïdite d'Hashimoto, survient volontiers dans un contexte de goitre en fin de grossesse avec la présence d'anticorps antithyroperoxydase (TPO) [38].

Sa prévalence est très variable selon les régions géographiques et les études, elle est estimée à 5% en France. L'identification de facteurs de risque n'a pas permis d'expliquer complètement ces différences, ni le terrain génétique, ni le tabac ne sont totalement discriminants [39]. En revanche, les apports iodés et la présence d'anticorps anti-TPO en fin de grossesse représentent les principaux facteurs de risques biologiques de thyroïdite du post-partum [40,41]. Enfin, en cas d'antécédent personnel de TPP, la récurrence est décrite dans 75% des cas. Cela justifie chez ces patientes la réalisation systématique d'un bilan thyroïdien dans le post-partum [42].

La présentation clinique et l'évolutivité de la maladie sont très variables en intensité ce qui explique que les formes frustrées puissent passer inaperçues. Dans 60% des cas, c'est l'hyperthyroïdie qui marque le début

de la pathologie. Elle apparaît précocement entre six et 12 semaines après l'accouchement, la thyroétoxicose est modérée et évolue de façon favorable en quelques semaines. Après cette première phase, 30% des TPP retrouveront l'euthyroïdie et 30% évolueront vers une hypothyroïdie. Celle-ci marque le début de la pathologie dans 40% des cas avec une présentation tout aussi fruste. Elle est souvent confondue avec une asthénie banale du post-partum ou un syndrome dépressif du post-partum, associant alors l'idée d'incapacité à une asthénie. Qu'elle succède à l'hyperthyroïdie ou qu'elle soit initiale, l'évolution de la TPP est favorable dans 90 à 95% des cas. À long terme, l'évolution de la TPP est marquée, d'une part, par le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse (75%) [43] et, d'autre part, par la persistance d'une hypothyroïdie fruste avec des risques d'infertilité secondaire, de fausses couches et de passage à une hypothyroïdie persistante. Il n'existe pourtant pas de consensus sur la durée ou la fréquence de la surveillance du bilan thyroïdien après une TPP [44].

Un traitement symptomatique par bêtabloquants non cardiosélectifs et le repos sont généralement suffisants en cas d'hyperthyroïdie inaugurale de la TPP.

Exploration de la thyroïde dans le post-partum

Elle ne doit pas être systématique et est orientée par les antécédents de la patiente [40,45]. Les maladies auto-immunes, telles que le diabète de type 1 (prévalence de TPP de 25%), la sclérodémie, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, les antécédents de TPP (75% de récurrence), les signes d'appel clinique (dépression, thyroétoxicose) et les antécédents de positivité d'anticorps antithyroperoxydase (TPO) ou antithyroglobuline (TG) doivent faire réaliser des explorations biologiques thyroïdiennes.

Mais, il est important de ne pas confondre une TPP avec une maladie de Basedow débutante ou avec une dépression du post-partum. Dans les formes pauci symptomatiques de TPP, ce sont les explorations biologiques qui permettront de faire la différence. L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne se fera alors par étape : dosage de la TSH et de la T4 libre, puis, si anomalies biologiques avérées, recherche des anticorps anti-TPO et anti-TG (non spécifiques de la thyroïdite du post-partum), et, en cas d'hyperthyroïdie franche, recherche des anticorps antirécepteur de la TSH (TRAK) en faveur d'une maladie de Basedow.

Parallèlement, un bilan morphologique comprenant une échographie thyroïdienne pourra rechercher des signes de goitre vasculaire, évocateurs de maladie de Basedow. Une hypoéchogénéicité diffuse et importante de la thyroïde a été évoquée comme marqueur précoce de TPP mais sa valeur prédictive positive reste faible chez les patientes en post-partum [46]. En cas d'hyperthyroïdie, en l'absence d'allaitement et si le diagnostic est difficile, une scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 pourra alors être réalisée et montrera en cas de TPP une thyroïde blanche et, en cas de maladie de Basedow, une hyperfixation de façon diffuse.

Conclusion

Les syndromes endocriniens du post-partum sont encore trop peu souvent identifiés, leur symptomatologie banale les fai-

sant souvent passer pour un état quasi physiologique chez une femme dans la période du post-partum. L'obstétricien doit pourtant s'attacher à les rechercher, afin de pouvoir mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire adaptée, en partenariat avec un endocrinologue. Une identification plus précoce et systématique de ces pathologies endocriniennes du post-partum permettra alors d'en améliorer la compréhension physiopathologique et donc la prise en charge. Enfin, ces syndromes offrent des modèles intéressants d'études concernant les modulations immunologiques au cours de la grossesse.

Références

- [1] Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol* 1937;45:189.
- [2] Bergland RM, Ray BS, Torack RM. Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J Neurosurg* 1968;28:93-9.
- [3] Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988;85:217-20.
- [4] Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and postpartum: measurement with MR imaging. *Radiology* 1991;181:531-5.
- [5] Dinc H, Esen F, Demirci A, Sari A, Resit Gumele H. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and postpartum. MR assessment. *Acta Radiol* 1998;39:64-9.
- [6] Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990;65:461-74.
- [7] Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1171-80.
- [8] Carr BR, Parker Jr CR, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:416-22.
- [9] Rees LH, Burke CW, Chard T, Evans SW, Letchworth AT. Possible placental origin of ACTH in normal human pregnancy. *Nature* 1975;254:620-2.
- [10] Leroy R, Leroy-Billiard M, Bauters C, Puech F. Syndromes endocriniens du post-partum. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynecol Obstet, 5-114-G-10, 1996.
- [11] Rolih CA, Obert KP. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:291-302.
- [12] Sheehan HL. The pathogenesis of post-partum necrosis of the anterior lobe of the pituitary gland. *Acta Endocrinol* 1961;37:479-510.
- [13] Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G. Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase. *J Intern Med* 1998;244:261-6.
- [14] Grimes HG, Brooks MH. Pregnancy in Sheehan's syndrome. Report of a case and review. *Obstet Gynecol Surv* 1980;35:481-8.
- [15] Sheehan HL, Davis JC. Pituitary necrosis. *Br Med Bull* 1968;24:59-70.
- [16] Bakiri F, Bendib SE, Maoui R, Bendib A, Benmiloud M. The sellar turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest* 1991;14:193-6.
- [17] Molitch ME. Pituitary diseases in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:457-70.

- [18] Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a woman. *J Pathol Bacteriol* 1962;83:584–5.
- [19] Quencer RM. Lymphocytic adenohypophysitis: autoimmune disorder of the pituitary gland. *Am J Neuroradiol* 1980;1:343–5.
- [20] Asa SL, Bilbao JM, Kovacs K, Josse RG, Kreines K. Lymphocytic hypophysitis of pregnancy resulting in hypopituitarism: a distinct clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1981;95:166–71.
- [21] Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005;26:599–614.
- [22] Levy MJ, Jager HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol* 2004;61:721–5.
- [23] Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL. Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine* 1989;68:240–56.
- [24] Portocarerro CJ, Robinson AG, Taylor AL, Klein I. Lymphoid hypophysitis. An unusual cause of hyperprolactinemia and enlarged sella turcica. *JAMA* 1981;246:1811–2.
- [25] Ober KP, Elster A. Spontaneously resolving lymphocytic hypophysitis as a cause of post-partum diabetes insipidus. *The Endocrinologist* 1994;4:107–11.
- [26] Kristof RA, Van Roost D, Klingmuller D, Springer W, Schramm J. Lymphocytic hypophysitis: non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:398–402.
- [27] Leung GK, Lopes MB, Thorner MO, Vance ML, Laws Jr ER. Primary hypophysitis: a single-center experience in 16 cases. *J Neurosurg* 2004;101:262–71.
- [28] Lecube A, Francisco G, Rodriguez D, Ortega A, Codina A, Hernandez C, et al. Lymphocytic hypophysitis successfully treated with azathioprine: first case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1581–3.
- [29] Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, Hensen J, Buchfelder M, Muller M, et al. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 1997;40:713–22.
- [30] Lindheimer MD, Davison JM. Osmoregulation, the secretion of arginine vasopressin and its metabolism during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1995;132:133–43.
- [31] Iwasaki Y, Oiso Y, Kondo K, Takagi S, Takatsuki K, Hasegawa H, et al. Aggravation of subclinical diabetes insipidus during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324:522–6.
- [32] Soule SG, Monson JP, Jacobs HS. Transient diabetes insipidus in pregnancy—A consequence of enhanced placental clearance of arginine vasopressin. *Hum Reprod* 1995;10:3322–4.
- [33] Kennedy S, Hall PM, Seymour AE, Hague WM. Transient diabetes insipidus and acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:387–91.
- [34] Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276–87.
- [35] Nelson M, Wickus GG, Caplan RH, Beguin EA. Thyroid gland size in pregnancy: an ultrasound and clinical study. *J Reprod Med* 1987;32:888–90.
- [36] Caron P, Hoff M, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Gahndour I, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997;7:749–54.
- [37] Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Current concepts: Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646–55.
- [38] Lazarus JH, Parkes AB, Premawardhana LD. Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 2003;35:169–73.
- [39] Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999;9:705–13.
- [40] Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of postpartum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 1998;139:36–43.
- [41] Guan H, Li C, Li Y, Fan C, Teng Y, Shan Z, et al. High iodine intake is a risk factor of post-partum thyroiditis: results of a survey from Shenyang, China. *J Endocrinol Invest* 2005;28:876–81.
- [42] Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4042–7.
- [43] Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1997;47:305–8.
- [44] Amino N, Tada H, Hidaka Y, Crapo LM, Stagnaro-Green A. Therapeutic controversy: screening for postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1813–21.
- [45] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:51–47.
- [46] Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:303–16.