

University of Groningen

Het sheehansyndroom bij kraamvrouwen

Stibbe, K.J.M.; van den Berg, G.; Elvan-Taşpınar, A.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Stibbe, K. J. M., van den Berg, G., & Elvan-Taşpınar, A. (2015). Het sheehansyndroom bij kraamvrouwen. *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie*, 128(5), 244-248.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Het sheehansyndroom bij kraamvrouwen

drs. K.J.M. Stibbe *AIOS gynaecologie*
 prof. dr. G. van den Berg *internist-endocrinoloog*
 dr. A. Elvan-Taspinar *gynaecoloog-perinatoloog*
 Allen werkzaam bij het UMC, Groningen

Bij een kraamvrouw met ernstige hoofdpijnklachten direct post partum staan pre-eclampsie, een subarachnoïdale bloeding en een sinustrombose hoog in de differentiaaldiagnose. Soms moet ook aan minder vaak voorkomende afwijkingen gedacht worden zoals het syndroom van Sheehan. Ook moet hieraan gedacht worden als de kraamvrouw in het kraambed niet herstelt na een bevalling met een zeer ruime hoeveelheid bloedverlies waarbij een langdurige periode van hypotensie kan optreden.

Inleiding

Het syndroom van Sheehan is vernoemd naar de patholoog Harold Leeming Sheehan (1900-1986), geboren in Carlisle, Verenigd Koninkrijk. Hij is onder andere werkzaam geweest aan het Johns Hopkins University, University of Liverpool en University of Manchester. Sheehan ontdekte in het begin van de twintigste eeuw de relatie tussen postpartumbloedingen en necrose van de hypofyse met de bijbehorende symptomen. Dit is voor het eerst beschreven in 1937.¹ Wij presenteren drie patiënten met het syndroom van Sheehan met een verschillend ziektebeloop.

Patiënte 1, een 30-jarige gravida 2 para 2, werd één dag post partum opgenomen op de afdeling neurologie vanwege hevige hoofdpijn. Patiënte was een dag eerder thuis in bad bevallen van een gezonde neonat. Het bloedverlies werd door de verloskundige geschat op 500cc. Direct post partum voelde patiënte zich licht in het hoofd en zag bleek. Patiënte kon niet overeind komen en heeft thuis een aantal uren in de badkamer op de grond gelegen. Dit is geduid als een vasovagale reactie. In deze periode is geen bloeddruk gemeten.

De voorgeschiedenis vermeldt een spontane thuispartus twee jaar daarvoor, van een gezonde dochter met een normale hoeveelheid bloedverlies. Tevens heeft patiënte migraine zonder aura waarvoor al lange tijd geen medicatie meer gebruikt wordt.

Bij aankomst op de spoedeisende hulp vertelde patiënte toenemende bonzende hoofdpijn te hebben, linkszijdig, niet houdingsafhankelijk. Patiënte had geen motorische of sensibele uitval en was niet misselijk. Lichamelijk onderzoek toonde een bleke vermoeide patiënte met een bloeddruk van 115/75 mmHg en een hartfrequentie van 95 slagen/min. Neurologisch onderzoek was niet afwijkend. Laboratorium



Figuur 1: MRI scan (T1 gewogen opname) van cerebrum van casus 1, verricht één dag post partum. Links: Axiaal, zonder gadolinium, midden axiaal, met gadolinium, rechts midsagittaal, zonder gadolinium. Beelden tonen de gebruikelijke zwangerschapshyperplasie, met niet aankleuren met gadolinium, door de ontwikkeling van een groot centraal infarct, met ook bijkomende tekenen van hemorrhagie.



Figuur 2: MRI scan (T1-gewogen opname) van cerebrum van casus één, verricht drie maanden post partum. Links: zonder gadolinium. Rechts: met gadolinium. Zichtbaar is de kenmerkende restafwijking na een doorgemaakt syndroom van Sheehan, met het beeld van een empty sella.

onderzoek toonde een hemoglobine 4,6 mmol/l, leucocyten $17,7 \cdot 10^9/l$ en een CRP 24 mg/l. Lever- en nierfuncties waren niet afwijkend. Differentiaal-diagnostisch werd gedacht aan migraine, subarachnoïdale bloeding, sinustrombose en pre-eclampsie/HELLP. Tevens was sprake van een anemie op basis van ruim bloedverlies durante partu. Een CT-cerebrum is verricht om intra-cranieële pathologie uit te sluiten. Omdat een sinustrombose op de CT-scan niet kon worden uitgesloten, is aanvullend een MRI-scan verricht (figuur 1). Deze toonde een vergrote hypofyse zonder centrale aankleuring van gadolinium, waarschijnlijk vanwege centrale infarcering en hemorragie. Na de MRI is het sheehansyndroom opgenomen in de differentiaal diagnose. Vanwege het acute ontstaan van klachten en de MRI beelden leken een hypofysitis of een pre-existent niet-functionerend hypofyse adenoom minder waarschijnlijk.

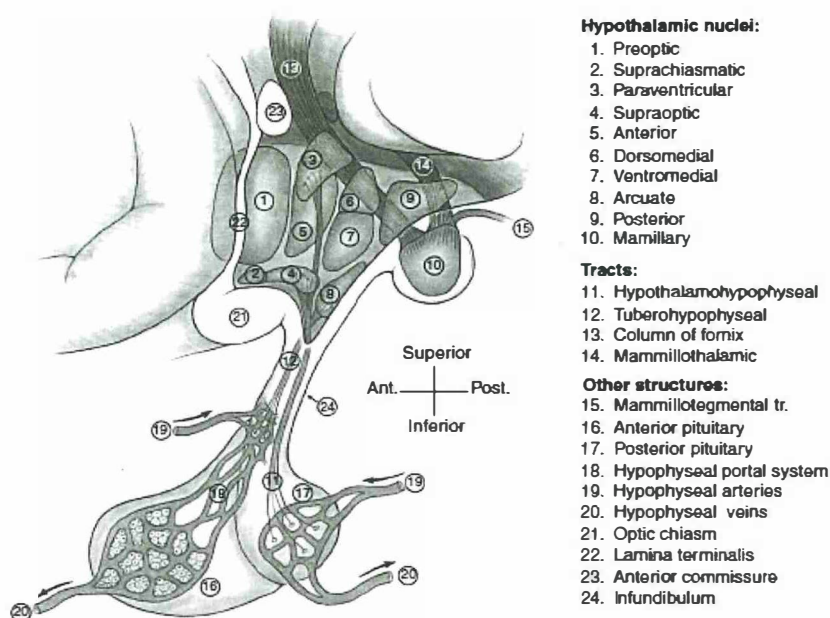
De internist-endocrinoloog is in consult gevraagd. Hormonaal onderzoek toonde een uitgesproken hypofysevoorkwabsinsufficiëntie, met zelfs een levensbedreigend hypocortisolisme met een cortisol van 65 nmol/l (tabel 1), waarvoor patiënte substitutie met hydrocortison en l-thyroxine kreeg, inclusief instructie in het gebruik van een steroïdstressschema. Tevens kreeg patiënte twee *packed cells* vanwege een anemie met een hemoglobine daling tot 3,6 mmol/l na hemodilutie vanwege rehydratie. Hiermee knapte patiënte op en kon in redelijke conditie het ziekenhuis verlaten.

Patiënte is na enkele dagen gestopt met borstvoeding omdat dit te vermoeiend was. Hierdoor is onbekend of de borstvoeding niet op gang zou komen. Een uitgesproken hyperprolactinaemie, zoals normaliter kort post partum aanwezig, ontbrak. Wel was sprake

van een toeschietreflex als gevolg van oxytocine, wat wordt afgegeven door de hypofyse achterkwab. Drie maanden post partum is patiënte redelijk hersteld en werkt zij weer halve dagen als verpleegkundige. Opvallend was het spontaan herstel van de menstruele cyclus. De MRI-hypofyse toont drie maanden post partum (figuur 2) kenmerkende restconfiguratie met atrofie van de hypofysevoorkwab (*empty sella*).

Patiënte 2, een 28 jarige gravida 1 para 1, werd twee dagen post partum overgenomen vanuit een tweedelijnsziekenhuis vanwege overplaatsing van haar dochter naar de *Neonatale Intensive Care Unit* (NICU). Patiënte heeft een blanco algemene en obstetrische voorgeschiedenis. Patiënte is bij 38 weken zwangerschap ingeleid vanwege pre-eclampsie/HELLP met een hoogste diastole van 108 mmHg. Na een spontane partus is een dochter geboren van 2860 gram met een goede start. Vanwege een vastzittende placenta is een manuele placentaverwijdering verricht op de OK. Na het verwijderen van de placenta ontstond een uterus atonie. Hierbij is in een kwartier drie liter bloedverlies opgetreden. Onbekend is of hierbij hypotensie is opgetreden. Post partum was het hemoglobine 4,1 mmol/l waarvoor patiënte twee *packed cells* ontving. Bij haar dochter ontstond een cyanose. Patiënte en dochter werden overgeplaatst naar een derdelijnscentrum, alwaar bij de dochter een pulmonalisatresie en een VSD werden vastgesteld.

Patiënte had op onze kraamafdeling hevige hoofdpijn. Deze was continue aanwezig naast de ogen en als een band om het hoofd. De bloeddruk was bij opname 130/70 mmHg. Aanvankelijk werd de hevige hoofdpijn geduid als pijn passend bij pre-eclampsie, slaapdeprivatie en stress om de gezondheid van de doch-



Hypothalamic nuclei:

- 1. Preoptic
- 2. Suprachiasmatic
- 3. Paraventricular
- 4. Supraoptic
- 5. Anterior
- 6. Dorsomedial
- 7. Ventromedial
- 8. Arcuate
- 9. Posterior
- 10. Mammillary

Tracts:

- 11. Hypothalamohypophyseal
- 12. Tuberohypophyseal
- 13. Column of fornix
- 14. Mammillothalamic

Other structures:

- 15. Mammilothegmental tr.
- 16. Anterior pituitary
- 17. Posterior pituitary
- 18. Hypophyseal portal system
- 19. Hypophyseal arteries
- 20. Hypophyseal veins
- 21. Optic chiasm
- 22. Lamina terminalis
- 23. Anterior commissure
- 24. Infundibulum

Figuur 3: Vaatvoorziening van hypofyse voor- en achterkwab. Hypofyse vergroting kan compressie van de bovenste hypofysaire arterie veroorzaken waardoor milde ischemie ontstaat. In het portale systeem is onder normale omstandigheden een lage druk aanwezig.¹⁰

ter. Echter, vijf dagen post partum was de hoofdpijn onverminderd aanwezig, de bloeddruk 120/70 mmHg en kwam de borstvoeding niet op gang. Differentiaal-diagnostisch werd gedacht aan het syndroom van Sheehan. Laboratoriumonderzoek (tabel 1) toonde te lage waarden voor het middagcortisol en het prolactine. De MRI-scan toonde een vergrote inhomogene adenohypofyse, passend bij een syndroom van Sheehan. Patiënte werd behandeld met hydrocortison 20-10mg per os. Drie dagen later toonde het laboratoriumonderzoek enig behoud van hypofysevoorkwabfunctie gezien een onttrokken ochtendcortisol van 245 nmol/l, en afwezigheid van verdere daling van het FT4 zonder suppletie. Met alleen hydrocortison 10-10 mg substitutie herstelde patiënte redelijk. Patiënte hield echter extreme vermoeidheidsklachten en de menstruele cyclus herstelde niet. Twaalf weken post partum bezocht patiënte de gynaecoloog waarbij uitval van de gonadale as werd vastgesteld (tabel 1). Patiënte startte met Femoston 1/5 als oestrogeen-substitutietherapie. Aanvullende substitutie met l-thyroxine en groeihormoon wordt overwogen.

Patiënte 3, een 30-jarige gravida 2 para 2, is spontaan vaginaal bevallen van haar tweede kind in een tweedelijnsziekenhuis. Post partum was sprake van een vastzittende placenta waarvoor een manuele placentaverwijdering is verricht. Het totale bloedverlies werd geschat op twee liter. Patiënte kon vrij snel worden ontslagen uit het ziekenhuis. Verdere kraambedcontroles zijn verzorgd door de eerstelijnsverloskundige. De borstvoeding kwam niet goed op gang. Tevens had patiënte post partum hoofdpijn waarvoor

paracetamol gebruikt werd met onvoldoende resultaat. De menstruele cyclus herstelde niet en patiënte was extreem vermoeid. Aanvankelijk weet patiënte deze klachten aan het drukke gezinsleven met een verhuizing naar het buitenland en een drukke baan. Echter, achttien weken post partum bezocht patiënte de huisarts nadat zij op internet had gelezen over het syndroom van Sheehan. Een verwijzing naar de internist-endocrinoloog volgde. Laboratoriumonderzoek toonde een vrijwel volledige hypofysevoorkwab uitval waarbij met name een diepe centrale hypothyreoïdie (tabel 1). Een MRI-sella toonde een kleine hypofyse voor de leeftijd die wel normaal aankleurde na gadolinium. Dit beeld kan passen bij status na het syndroom van Sheehan. Na suppletie met hydrocortison 15-10 mg, l-thyroxine 75 microgram en Femoston 2/10 voelde patiënte zich aanmerkelijk beter. De noodzaak tot aanvullende groeihormoontherapie kon niet meer beoordeeld worden, door haar vertrek naar het buitenland.

Beschouwing

Het syndroom van Sheehan is het gevolg van irreversibele ischemie in de hypofyse en daardoor uitval van de hormonale functie. De ischemie wordt veroorzaakt door een (langdurige) hypotensieve periode als gevolg van fors bloedverlies durante of post partum. De hypofyse is door de bijzondere ligging en bloedvoorziening juist zeer gevoelig voor deze hemodynamische veranderingen. Tijdens de zwangerschap ontstaan een fysiologische hypertrofie en hyperplasie van lactotrofe cellen in de hypofyse voorkwab. De lactotrofe cellen zijn noodzakelijk voor de melkproductie.^{2,3}

Tabel 1. Laboratoriumwaarden. Post partum bij casus 1 en 2 is er sprake van een uitgesproken hypofysevoor-kwabinsufficiëntie, met zelfs een levensbedreigend hypocortisolisme.

	Patiënte 1			Patiënte 2				Patiënte 3
	2 dagen	4 dagen	2 weken	5 dagen	8 dagen	6 weken	12 weken	18 weken
Hb (mmol/l)	5,3 ¹		6,1	5,4 ¹			7,0	7,9
Cortisol (nmol/l) ²	65 ²			(13:00) 40	245			105
Prolactine (mE/l) ³	508	984	708	307	307	273	342	409
TSH (mU/l)	3,51	1,70	0,79	1,5	1,06	1,83	2,88	3,58
FT4 (pmol/l)	8,8	8,8	12,6	13,0	11,8	13,3	12,5	2,4
LH (U/l)	2,0				0,01	2,90	2,86	7,88
FSH (E/l)	0,07				0,03	2,96	0,90	8,31
Oestradiol (nmol/l)			0,05			0,05	0,83	0,05
IGF1 (nmol/l) ⁴		13,4	21,4		23,1	16,8	14,3	7,9
IGF-1 SD ⁴		-1,16	0,29		0,40	-0,62	-1,08	-2,45

Alle tijdstippen zijn gerekend vanaf de dag van partus. 1) Na toediening van 2 packed cells. 2) Ochtendwaarden (normaalwaarden rond 500-600 nmol/l). 3) Normaalwaarde direct post partum: circa 2500-12000 mE/l. 4) Standaard deviatie (SD) voor 30 jarige vrouwen o.b.v. Bidlingmaier et al, JCEM 2014, jan 31: -2SD: 10; -1SD 14; M 20; +1SD 26; +2SD 34.

Vanwege de ligging in de fossa hypofysialis is slechts beperkte ruimte voor deze forse volumetoename van de hypofyse. Er is dus al een mate van 'fysiologische' ischemie. Daarnaast wordt de hypofyse voor-kwab van bloed voorzien door het poortadersysteem, dat een lage druk kent en gevoelig is voor een forse hypotensie. Door hypoperfusie van de vergrote hypofyse zal secundair oedeem ontstaan, waardoor de bloedvoorziening verder zal afnemen. De hypofyseachterkwab is meestal niet beschadigd vanwege een directe arteriële bloedtoevoer (figuur 3).⁴

De klachten kunnen dus binnen uren tot dagen ontstaan en bestaan uit alleen ernstige hoofdpijn (vermoedelijk vanwege necrosepijn). Het niet goed op gang komen van de borstvoeding is daarbij ook een signaal. Aanwijzingen voor een syndroom van Sheehan in een latere fase zijn: geen herstel van de menstruele cyclus, vermoeidheid, uitputting, huiddepigmentatie, verminderd libido, depressie en/of verlies van oksel- en pubisbehaarung.

Het syndroom van Sheehan is zeldzaam in Nederland vanwege de goedgeorganiseerde en bereikbare verloskundige zorg. De incidentie is onbekend, er zijn slechts case reports bekend.⁵⁻⁷

De diagnose wordt mogelijk vaak gemist vanwege de onbekendheid en het niet onderkennen van de relatief vage klachten van patiënte.⁸ De hypofysaire uitval kan ook gedeeltelijk zijn, waardoor het stellen van de juiste diagnose verder wordt bemoeilijkt.

De consequenties kunnen echter groot zijn. Hypocortisolisme is direct levensbedreigend. Op middellange termijn is de levenskwaliteit vaak dramatisch verslechterd. Actieve screening bij een patiënte met een ernstige fluxus post partum in de voorgeschiedenis valt te overwegen, dit mede ter detectie van de beelden met gedeeltelijke uitval.

Een sheehansyndroom dat zich, zoals in casus één, in de acute fase presenteert met ernstige hoofdpijn, is nog zeldzamer. Wij, obstetrici, hebben op dat moment niet aan het sheehansyndroom gedacht. Temeer daar het bloedverlies niet als ernstig was

ingeschat vanwege een bevalling in bad. Echter, dit moet wel degelijk ernstig zijn geweest gezien het beloop. Het herkennen en onderkennen van deze klachten is voor vele specialisten van belang, waaronder de huisarts, de verloskundige, de gynaecoloog en de internist.

De behandeling bestaat uit suppletie van aangedane hormoonassen zoals: l-thyroxine, oestrogeen en progestageen in de vorm van HRT of OAC, hydrocortison, eventueel DHEA en groeihormoon. Bij een nieuwe kindervens zal ovulatie-inductie met gonadotrofines noodzakelijk zijn. Indien tevens sprake is van polydipsie en polyurie dient men bedacht te zijn op betrokkenheid van de hypofyseachterkwab door onvoldoende productie van antidiuretisch hormoon. Dit kan met desmopressine gesuppleerd worden.⁹ Tijdens stressvolle episodes van patiënte, bijvoorbeeld bij intercurrente chirurgie of ziekte, dienen extra glucocorticoiden te worden gebruikt ter preventie van een acute (secundaire) bijnierschorsinsufficiëntie.

Bij patiënte 2 is twaalf weken post partum gestart met Femoston 1/5 als oestrogeen substitutie therapie. LH en FSH waren zes weken post partum aantoonbaar. Twaalf weken post partum was oestradiol zelfs 0,83. Wellicht had langer afgewacht moeten worden.

Patiënten kregen, ten tijde van ontslag, naast hydrocortisonsuppletie, ook een mondeling en schriftelijk stressadvies. Daarnaast kregen zij een ampul hydrocortison mee voor gebruik in nood, 100mg/2ml voor iv/ im (Solu-Cortef Act-O-Vial®).

Conclusie

Het waren drie leerzame casussen over kraamvrouwen met massaal bloedverlies tijdens de bevalling, ernstige hoofdpijn en het niet goed op gang komen van de borstvoeding. Bij deze patiënten zijn de klachten en het tijdsbeloop verschillend. Middels endocrinologisch onderzoek en MRI-scan, waarbij het kenmerkende beeld van infarcering van een vergrote

hypofyse direct post partum zichtbaar was, is de diagnose sheehansyndroom gesteld.

Wij weten dat bloedverlies durante partu heel moeilijk in te schatten is, zeker bij een badbevalling. Indien sprake is van een ruime hoeveelheid bloedverlies, dient te allen tijde een langdurige hypotensie voorkomen te worden om hypoperfusie van de hypofyse te voorkomen. Mogelijk is sprake van miskenning van het syndroom van Sheehan, gezien de soms vage klachten van hoofdpijn, vermoeidheid en niet goed op gang komen van borstvoeding in het kraambed.

Meldt een kraamvrouw zich met ernstige hoofdpijn direct post partum waarbij de patiënte een fluxus heeft gehad, denk dan aan het sheehansyndroom.

Literatuur

1. Sheehan, H.L., *Post-partum necrosis of anterior pituitary*. The Journal of Pathology and Bacteriology 1937; 45: 189-214.
2. Karaca, Z., F. Tanrierdi, K. Unluhizarci et al. *Pregnancy and pituitary disorders*. European J of Endocrinology 2010;162:453-75.
3. Kovacs, K., *Sheehan syndrome*. The Lancet 2003;361:520-22.
4. Nussey, S. & S. Whitehead, *Endocrinology: an integrated approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 2001
5. Sas, A.M.G., I.A. Meynaar, J.S.E. Laven et al. *Irreversibel coma na hypoglykemie bij het syndroom van Sheehan met bijnierschorsinsufficiëntie*. Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:1650-3.
6. Sert, M., T. Tetiker, S. Kirim et al. *Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome*. Endocrine Journal 2003;50(3):297-301.
7. Dejager, S., S. Gerber, L. Foubert et al. *Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase*. J Intern Med. 1998 Sep;244(3):261-6. Review.
8. Diri, H., F. Tanriverdi, Z. Karaca et al. *Eur Journal Endocrinology* (2014) 171,311-318.
9. Kelestimur, F., *Sheehan's Syndrome*. Pituitary 2003;6:181-8.
10. Clark, D.L., N.N. Boutros & M.F. Mendez, *The brain and behavior; An introduction to behavioral neuroanatomy*. Online ISBN: 9780511776915

Samenvatting

Het syndroom van Sheehan wordt veroorzaakt door irreversibele ischemie in de hypofyse door hypovolemische shock. Dit ontstaat door een aanzienlijke hoeveelheid bloedverlies post partum met langdurige hypotensie. Tijdens de zwangerschap neemt de hypofyse fysiologisch in omvang toe. Door zijn ligging in de benige fossa hypofysialis is er weinig ruimte voor volumegroei van de hypofyse. Secundaire schade ontstaat door oedeem als gevolg van hypoperfusie. Afhankelijk van de ernst van de ischemie, zal de functie van de hypofysevoorkwab geheel of gedeeltelijk uitvallen. De achterste kwab is gewoonlijk niet betrokken vanwege andere arteriële bloedtoevoer.

We presenteren drie kraamvrouwen met diverse symptomen en verschillende tijdsintervallen vanaf het begin van de symptomen tot diagnose. Mogelijk worden vaak klachten passend bij het sheehan-syndroom niet onderkend, waaronder hoofdpijn, vermoeidheid en niet goed op gang komen van de borstvoeding. Bij een patiënte met een ruime hoeveelheid bloedverlies dient langdurige hypotensie voorkomen te worden om zo het risico op hypofyse schade te voorkomen.

Trefwoorden

Syndroom van Sheehan, sheehansyndroom, haemorrhagia post partum, hypopituitarisme

Summary

Sheehan's syndrome is the result of irreversible ischemia in the pituitary by hypovolemic shock due to substantial blood loss post partum and long acting hypotension. During pregnancy the pituitary gland physiologically increases in size. Due to

its location in the bony fossa hypofysialis there is little room for volume growth of the pituitary and secondary damage occurs by edema due to hypoperfusion. Depending on the severity of the ischemia, the function of the anterior pituitary will fall out partially or totally. The posterior lobe is usually not involved because of other arterial blood supply. We present three women in puerperium with a wide range of symptoms and with different time frames from the start of the symptoms till diagnosis. Possible symptoms of Sheehan's syndrome are often not adequately recognized, including headache, fatigue and insufficient ability to breastfeed. In a patient with a large amount of blood loss post delivery, prolonged hypotension should be avoided to prevent the risk of pituitary damage.

Keywords

Sheehan's syndrome, haemorrhagia post partum, hypopituitarism

Correspondentieadres

Mw drs. K.J.M. Stibbe

AIOS gynaecologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

e kstibbe@hotmail.com

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Dankwoord

Speciale dank aan Mw. dr. Henriette E. Westerlaan, neuro-/ hoofd- halsradioloog, voor herbeoordelen en de opmaak van de radiologische beelden.