

DYSFONCTIONS ENDOCRINIENNES AU COURS DES TRAUMATISMES CRÂNIENS

Philippe Chanson, Sylvie Salenave

Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre et Université Paris-Sud 11.
e-mail: philippe.chanson@bct.aphp.fr

RÉSUMÉ

Les années 2000 ont vu rebondir l'intérêt d'évaluer la fonction hypophysaire chez les survivants de traumatisme crânien, à la lumière de plusieurs publications faisant état d'une prévalence d'insuffisance hypophysaire atteignant 10 à 60 % des patients. Il s'agit le plus souvent d'hommes jeunes, qui ont subi un accident de la voie publique, pratiquement toujours compliqué d'un coma. Le traumatisme crânien était généralement sévère (score de Glasgow ≤ 8) ou modéré (score de Glasgow entre 9 à 12). Le déficit est souvent partiel, parfois multiple (6 à 17 % des cas, selon les séries). Les atteintes les plus fréquentes sont l'atteinte somatotrope et gonadotrope (10 à 30 %, chacune). L'axe corticotrope (dont la méthode d'évaluation est, hélas, très différente d'une publication à l'autre) est moins souvent lésé (autour de 10 % des patients). Quant à l'insuffisance thyroïdienne, elle est plus rare (< 10 %). Un diabète insipide est observé chez 3 à 20 % des patients. Le déficit hypophysaire est rare chez les patients dont le traumatisme crânien a été faible (score de Glasgow > 13) mais il n'existe pas de corrélation entre la survenue d'un déficit hypophysaire et la gravité du traumatisme initial, l'importance des lésions scannographiques, l'existence d'une fracture. La physiopathologie de l'insuffisance hypophysaire fait intervenir la particulière vulnérabilité des vaisseaux portes irriguant l'hypophyse. Dans la moitié des cas environ, avec le temps, les déficits, en particulier quand ils sont isolés, s'améliorent surtout si le traumatisme était modéré.

INTRODUCTION

L'insuffisance hypophysaire compliquant les traumatismes crâniens est donc une pathologie très sous-estimée qui mérite d'être recherchée et surtout traitée, ce qui permettra peut-être d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les patients souffrant d'un traumatisme crânien sont rarement évalués de manière systématique par les endocrinologues, excepté, parfois, en cas d'apparition d'un diabète insipide, complication bien connue des services de Neurochirurgie, qui fait alors s'interroger sur la présence éventuelle d'un déficit anté-hypophysaire associé. En 1942, la prévalence d'un hypopituitarisme au décours d'un traumatisme crânien avait été estimée à 0,7 % [1]. Les années 2000 ont vu rebondir l'intérêt d'évaluer la fonction hypophysaire chez les survivants de traumatismes crâniens, à la suite de la publication de plusieurs articles rapportant une prévalence bien supérieure de déficits hypophysaires, en grande partie ignorés des neurochirurgiens, des réanimateurs, des médecins de rééducation fonctionnelle, mais aussi des endocrinologues ! **D'après ces études, 15 à 50 % des patients adultes pourraient présenter une dysfonction hypophysaire, partielle le plus souvent, mais parfois complète, lorsqu'on les évalue à distance d'un traumatisme crânien [2-20].** Il s'est agit, le plus souvent, d'un traumatisme crânien de gravité modérée à sévère, mais des déficits peuvent aussi s'observer après un traumatisme de sévérité faible.

Chez l'enfant et l'adolescent on ne dispose que de 2 études prospectives [21, 22] portant sur 74 enfants et de revues de la littérature faisant état de cas isolés ou de petites séries, insistant surtout sur les déficits en GH ou les déficits gonadotropes voire sur la survenue de pubertés précoces centrales [23-25].

Cet article propose donc une tentative de synthèse des principaux travaux prospectifs menés chez l'adulte et publiés sur ce sujet, tentative rendue difficile par le caractère très hétérogène des méthodes utilisées pour affirmer chacun des déficits hormonaux. Quoi qu'il en soit, même si la fréquence varie d'une série à l'autre, les chiffres de prévalence convergent pour confirmer qu'il s'agit d'une pathologie très largement sous-estimée qui mérite d'être recherchée et surtout traitée, ce qui permettra peut-être d'améliorer la qualité de vie des patients ayant subi un traumatisme crânien.

1. DE MANIÈRE NON ÉTONNANTE, LES PATIENTS SONT SURTOUT DES HOMMES, JEUNES ET ONT EU UN ACCIDENT DE LA VOIE PUBLIQUE.

Les patients étudiés dans ces publications pour établir la prévalence des anomalies endocriniennes après traumatisme crânien sont surtout des hommes : 60-80 % d'hommes [2, 6, 7, 11] ; ils sont jeunes : 60 % des patients ont entre 11 et 29 ans [3]. Cela correspond à l'épidémiologie habituelle des patients traumatisés crâniens (par exemple : 44 accidents de la route et 30 chutes dans une série de 85 patients [6]).

Trois quart des traumatismes sont secondaires à un accident de la voie publique et plus de 90 % des cas sont compliqués d'un coma ou d'une perte de connaissance, avec, dans la moitié des cas, une fracture du crâne [3].

2. QUELLE EST LA GRAVITÉ DE L'ACCIDENT INITIAL DES PATIENTS PRÉSENTANT UN DÉFICIT HORMONAL ?

Selon les séries (et c'est probablement l'une des raisons expliquant les variations parfois importantes dans la prévalence des anomalies fonctionnelles hypophysaires), la sévérité du traumatisme est très variable. Ainsi, dans la série

rapportée par Bondanelli et al. [5], le traumatisme initial était sévère (score de Glasgow ≤ 8) chez 27 des 50 patients étudiés, modéré (score de Glasgow entre 9 et 12) chez 7 et faible (score de Glasgow ≥ 13) chez 16 d'entre-eux. Il en est de même dans la série d'Aimaretti et al. [7], où plus de la moitié des patients avaient subi un traumatisme faible. À l'inverse, dans d'autres séries, ne sont pris en compte que des patients dont le traumatisme initial était sévère ou modéré [2, 6, 11], voire uniquement sévère [11], excluant les traumatismes faibles. Enfin, on ne dispose parfois pas de cette information [4]. Des détails concernant la gravité initiale des patients sont aussi parfois donnés : ainsi sur les 102 patients traumatisés crâniens rapportés par Agha et al., 82 % des patients ont nécessité une intubation, une ventilation et une sédation avec monitoring de la pression intracrânienne [6]. Le scanner a montré la présence d'un œdème cérébral important dans 70 % des cas et l'évacuation d'une hémorragie intracrânienne a été nécessaire pour 54 % des patients. **Quoi qu'il en soit, selon la méta-analyse de Schneider et al [16], la prévalence de l'hypopituitarisme est en moyenne de 35 % en cas de traumatisme sévère, de 11 % en cas de traumatisme modéré et de 17 % en cas de traumatisme faible :** le risque est donc accru en cas de traumatisme sévère.

Quant au devenir à long terme de ces patients, il est hélas rarement renseigné [5, 26]. Pourtant, il est important à connaître pour analyser la réelle prévalence des anomalies endocriniennes, car on peut penser que, dans beaucoup d'études, une partie seulement des patients a été étudiée : probablement les moins handicapés, ce qui sous-estime peut-être la prévalence réelle de ces déficits hormonaux, faute d'avoir étudié de manière systématique tous les patients ayant subi un traumatisme crânien. Ainsi, alors que Agha et al. étudient de manière systématique tous les patients consécutifs ayant eu un traumatisme crânien entre 2000 et 2002 [26], d'autres s'intéressent seulement à des patients hospitalisés en Centres de Réhabilitation Post-Traumatique et ayant des troubles cognitifs [4] ou à une sous-population de patients ayant répondu à un questionnaire de «dépistage» de l'insuffisance anté-hypophysaire [11].

3. DÉLAI ENTRE L'ACCIDENT INITIAL ET L'ÉVALUATION HORMONALE

Il est très variable d'une étude à l'autre allant de 3 mois à plusieurs dizaines d'années. Les études prospectives de suivi de longue durée sont rares : à notre connaissance, une seule étude a suivi systématiquement les patients 3 années [20]. Il s'agit sans doute, là encore, d'une des explications à la variabilité de la prévalence des anomalies hormonales rapportées. **En effet, on sait maintenant que l'installation des déficits peut se faire de façon progressive mais aussi que l'évolution des déficits se fait assez souvent vers la récupération, au moins partielle, de certaines des fonctions hypophysaires [27, 28]. A l'inverse, il est maintenant clair que d'autres déficits peuvent mettre plusieurs mois ou années à apparaître [13, 14, 16, 18-20, 29, 30].**

4. PRÉVALENCE DES DÉFICITS HORMONAUX

Il est très difficile de comparer les séries et de se faire une opinion synthétique objective de la prévalence des déficits hormonaux car les méthodes utilisées pour apprécier les déficits sont très variables d'une étude à l'autre et ne sont pas nécessairement, dans une étude donnée, appliquées à l'ensemble des patients.

4.1. PRÉVALENCE DES DÉFICITS HORMONAUX HYPOPHYSAIRES

Au décours d'un traumatisme crânien, selon les études, 16 à 68 % des patients ont au moins un déficit anté-hypophysaire - 27,5 % en moyenne, dans la méta-analyse [16] - et 6 à 17 % ont un déficit multiple [2-20, 31].

4.2. DÉLAI ÉCOULÉ DEPUIS LE TRAUMATISME

Les études prospectives, nombreuses maintenant, ont évalué l'incidence au cours du temps des déficits hormonaux. Dès la phase initiale suivant le déficit, plusieurs études ont montré une prévalence importante de dysfonction hypophysaire [5, 8, 15, 16, 18, 32, 33], même si l'on peut s'interroger sur l'interprétation des dosages hormonaux à cette phase et s'il est sûrement difficile de faire la part entre le traumatisme crânien, et ses conséquences sur l'hypophyse, et la réponse générale à une agression quelle qu'elle soit.

4.3. TYPE DE DÉFICIT

L'évaluation à la recherche d'un déficit, en dehors de la phase aiguë, dans les premiers mois suivant le traumatisme, montre que les fonctions hypophysaires les plus fragiles sont les fonctions gonadotrope et somatotrope, puis corticotrope.

4.3.1. L' ATTEINTE SOMATOTROPE

Elle a été évaluée par différentes méthodes selon les études : test au glucagon en dépistage puis confirmation par test à la GHRH-Arginine ou hypoglycémie insulinique (ITT) [6] ou par test à la L-Dopa [4] ; test GHRH-Arginine [5, 7] ou ITT [2] chez tous les patients (ce qui permet de distinguer les déficits partiels et complets) [34] ; dépistage par le dosage d'IGF-I (ou la présence d'une autre atteinte hypophysaire) puis test GHRH-GHRP6 suivie d'une ITT et/ou d'un test au glucagon [11] pour affirmer le diagnostic.

Globalement, sans tenir compte du test utilisé, l'atteinte somatotrope est rapportée chez 6 à 32 % des patients [2-20, 31].

4.3.2. FONCTION GONADOTROPE

Elle est appréciée, soit sur la clinique (troubles des règles chez la femme en période d'activité génitale) et les dosages hormonaux statiques (testostéronémie chez l'homme, estradiol chez la femme, bas en présence de gonadotrophines non élevées) (4-7, 11, 12-20, 31), soit sur la réponse des gonadotrophines à la stimulation par la LHRH, en comparaison d'une population témoin [2], mais dans ce dernier cas, la testostéronémie n'était pas prise en compte.

Deux à 20 % des patients avaient, selon les études, une insuffisance gonadotrope [2-20, 31].

4.3.3. FONCTION CORTICOTROPE

L'axe corticotrope a été examiné, d'une étude à l'autre, de manière très variable : concentration basale de cortisol à 8h le matin, mais avec des seuils de décision non validés (par exemple ≤ 8 µg/dl) dans quelques études [4, 7, 11], éventuellement associée à un dosage du cortisol libre urinaire [7] ou de l'ACTH [5], ou en dépistage, avant de confirmer le déficit par une ITT [11] ou au moyen d'un test au Synacthène® [4, 14], parfois à faible dose (1 µg) [15] ; dans d'autres études, les tests dynamiques sont systématiques, qu'il s'agisse d'un test au

glucagon, confirmé par une ITT [6] ou d'une ITT d'emblée [2, 18] dont la réponse est appréciée en fonction de celle d'une population témoin.

Le déficit corticotrope, selon les études (et donc les méthodes d'évaluation) serait présent chez 45 % des patients si l'on considère le seul dosage du cortisol [4]. Une évaluation plus réaliste la situe plutôt entre 3 et 20 % si d'autres critères ou des tests de stimulation sont utilisés [2-20, 31]. Dans 2 études, aucun déficit corticotrope n'a été trouvé [2, 5]. On peut regretter que le test de stimulation par l'hypoglycémie insulinique (ITT), test de référence [35-38], n'ait pas servi plus souvent mais il ne faut pas perdre de vue que, dans cette population, il est souvent contre-indiqué du fait d'antécédents épileptiques.

4.3.4. FONCTION THYRÉOTROPE

Elle est généralement appréciée par la mesure de la T4 plasmatique : si celle-ci est basse sans élévation de la TSH, le diagnostic est fait.

Le déficit thyroïdarien est plus rare : entre 1 et 10 % des patients auraient un déficit thyroïdarien [2-20, 31].

4.3.5. L' HYPERPROLACTINÉMIE

Elle est trouvée chez 8 à 12 % des patients chez qui elle a été cherchée [4-7]. Elle est d'interprétation parfois difficile en cas de traitement associé par les neuroleptiques [4].

4.3.6. LE DIABÈTE INSIPIDE

Sa fréquence est estimée entre 3 et 21 % des cas [5, 7, 11, 26]. Dans certaines études elle n'est jamais mentionnée [2, 4].

4.4. ÉVOLUTION DES DÉFICITS

Quelques observations privilégiées [3, 27, 2] avaient déjà montré que certains déficits étaient susceptibles de récupérer plusieurs années après le traumatisme. Cette notion a été confirmée par des publications plus récentes rapportant les résultats de l'évaluation séquentielle systématique des déficits. Une équipe irlandaise [6, 13, 26] et une équipe italienne [7, 12] ont été les premières à publier les résultats d'une étude transversale, complétées depuis par d'autres études de suivi longitudinal [15, 17-20].

Ainsi, dans l'étude italienne [12] multicentrique, impliquant 70 patients évalués de manière prospective, un hypopituitarisme était trouvé chez 32,8 % des patients à 3 mois mais n'était plus présent que chez 22,7 % lorsqu'ils étaient retestés à 12 mois. De manière intéressante, en cas de panhypopituitarisme (5,7 %) à 3 mois, celui-ci était toujours confirmé à 12 mois alors que la prévalence des déficits multiples passait de 5,7 à 4,2 % et celle des déficits isolés diminuait de 21,4 à 12,8 %. Un déficit isolé ou multiple n'était confirmé que dans un quart des cas au moment du contrôle à 12 mois (ce qui signifie que trois-quarts avaient récupéré). Néanmoins, un nouveau déficit a été observé (chez des patients qui en étaient indemnes) dans 5,5% des cas. Des observations comparables ont été faites dans les autres études de suivi longitudinal publiées [13-16, 18-20, 31, 39]. Toutes montrent une fréquente amélioration avec le temps des déficits avec, parfois récupération complète d'un déficit transitoire. En revanche, dans certains cas, un nouveau déficit apparaît, de manière exceptionnelle après 6 mois [16] ; en cas de déficits multiples, il n'y a généralement pas de récupération [12]. Une étude menée 3 ans après le traumatisme crânien [20] montre la poursuite de

l'amélioration en comparaison de l'évaluation faite à 12 mois, avec la disparition du déficit en GH (quand il existait) dans plus de la moitié des cas, et du déficit corticotrope (quand il existait à 12 mois) dans plus de 80 % des cas ; notons quand même que dans quelques cas, un déficit corticotrope ou somatotrope est apparu après la première année.

5. COMMENT CE DÉFICIT ENDOCRINIEN AFFECTE-T-IL LE PRONOSTIC ?

L'insuffisance surrénale aggrave le pronostic du sujet en état critique et les glucocorticoïdes sont très utiles dans ce contexte [40]. C'est aussi vrai lors de la phase aiguë suivant un traumatisme crânien, durant laquelle on peut observer une insuffisance surrénale (généralement transitoire et partielle) dans 50 % des cas environ, dans les 9 jours après un traumatisme sévère ou modéré [32]. Selon cette étude le pronostic des patients en insuffisance surrénale est moins bon, avec une surmortalité et une incapacité supérieure. Plus tard, au cours des 3 premières semaines, la prévalence de l'insuffisance surrénale est moindre mais celle-ci peut être responsable d'hyponatrémie ou d'une insuffisance surrénale aiguë facilement corrigées par des glucocorticoïdes [8, 41]. Au cours de la phase aiguë [8, 18], la prévalence du déficit gonadotrope est élevée (40-80 %) sans qu'il soit, semble-t-il, nécessaire de proposer une substitution: de toute façon ce déficit récupère dans la grande majorité des cas. On ne sait pas s'il serait utile de substituer le déficit en GH, présent dans 20 % des cas environ ; on se méfierait néanmoins du traitement par GH à cette phase, en référence aux effets délétères de la GH à forte dose chez les patients de réanimation [42, 43]. Bien sûr, le traitement du diabète insipide est obligatoire pour limiter, à cette phase, les pertes liées à la polyurie avec le risque de déshydratation [8].

Après cette phase, tout le monde s'accorde à donner un traitement substitutif en cas de déficit. Si le traitement de ces déficits (en particulier le traitement par GH) améliore le pronostic, n'est pas clairement établi. Apathie, fatigue, troubles cognitifs, qui sont les conséquences tardives si fréquentes des traumatismes crâniens, pourraient être en rapport avec les déficits thyroïdienne, corticotrope gonadotrope ou somatotrope. Une amélioration de ces symptômes grâce au traitement par les hormones thyroïdiennes, les corticoïdes, les hormones sexuelles ou la GH seraient alors bienvenues ! En tout cas, la présence d'un déficit hypophysaire expose à plus de facteurs de risque cardiovasculaire et à une moins bonne qualité de vie en comparaison d'une population témoin de patients ayant eu un traumatisme crânien mais sans déficit hypophysaire [17]. Le rôle du déficit en GH dans le pronostic à plus long terme est plus controversé [9, 44]. En tout cas, quand un déficit sévère en GH est confirmé [45] 3 mois après un traumatisme crânien, le traitement par GH est sans doute bénéfique comme chez les patients ayant un déficit en GH d'une autre origine [46]. Reste à savoir s'il sera capable d'améliorer les troubles cognitifs [47], les objectifs professionnels [48] ou même la mortalité [49].

6. LES DONNÉES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT [24, 25, 50]

Dans une étude préliminaire, Einaudi et al. ont montré que, sur 48 enfants, cinq (10 %) avaient présenté à l'évidence un déficit hypophysaire, entre 6 mois et 7 ans après le traumatisme. Les déficits somatotrope (3 cas), corticotrope (2 cas), thyroïdienne (1 cas) étaient plus rares que chez l'adulte [22].

Une autre étude prospective a été menée chez 26 enfants explorés 30 mois après un traumatisme crânien faible à sévère [21]. Une dysfonction hypophysaire est mise en évidence dans 61 % des cas et un déficit somatotrope dans près de la moitié des cas (sans retentissement sur la croissance, d'ailleurs). La signification clinique de ces déficits reste donc, dans un certain nombre de cas discutable.

7. PHYSIOPATHOLOGIE

Les études autopsiques menées chez les patients décédés de traumatisme crânien, trouvent très souvent des lésions hémorragiques et/ou nécrotiques de l'anté-hypophyse, de la posthypophyse, de la tige pituitaire et/ou de l'hypothalamus : en effet, seule une minorité des patients (environ un quart) en sont indemnes [3, 51, 52]. Ces chiffres sont confirmés par la forte prévalence des lésions, visibles en imagerie, qu'il s'agisse de scanner ou d'IRM (seuls 6 des 89 cas revus par Benvega et al. avaient un aspect normal en imagerie) [3].

Elles sont expliquées par la fragilité et la pauvreté de la vascularisation hypophysaire, particulièrement vulnérable lors d'un traumatisme important, entraînant alors une nécrose hypophysaire. Alimentées par les artères hypophysaires supérieures et d'autres petites branches artérielles issues du polygone de Willis, les vaisseaux portes hypophysaires longs traversent le diaphragme sella pour emprunter la tige pituitaire. C'est à ce niveau qu'ils sont particulièrement vulnérables à une compression mécanique, qu'il s'agisse d'un œdème cérébral ou hypophysaire, ou à une lésion directe de la tige pituitaire [52-54]. Or ils assurent la vascularisation de 70 à 90 % de l'anté-hypophyse, en particulier dans ses portions latérales. Les vaisseaux portes courts naissent sous le diaphragme sella et alimentent pour 30 % l'anté-hypophyse, principalement dans sa partie médiane [55]. Ils assurent aussi la vascularisation de la post-hypophyse. Cela explique peut-être l'atteinte préférentielle des cellules somatotropes (situées plutôt dans les ailerons hypophysaires) ou des cellules gonadotropes (situées dans la pars distalis et dans la pars tuberalis) alors que les cellules corticotropes et thyrotropes, plus médianes, sont plus protégées. Cette hiérarchie des atteintes est d'ailleurs aussi trouvée pour l'apoplexie hypophysaire [56].

Des fractures de la selle turcique peuvent aussi être à l'origine de lésions hypophysaires [54], parfois associées à des ruptures de la tige pituitaire [57, 58] ou à des hématomes [59].

CONCLUSION

La publication récente de nombreux articles traduit le regain d'intérêt que constitue la présence potentielle d'un déficit anté-hypophysaire au décours d'un traumatisme crânien ou d'une hémorragie intracrânienne. Un tel déficit semble, en effet, pouvoir être observé chez 20 à 70 % des patients. Des déficits précoces peuvent régresser spontanément, parfois après plusieurs années. D'autres, au contraire, mettent plusieurs mois ou années à se démasquer. La recherche d'un déficit devrait être envisagée de façon plus systématique chez ces patients, en collaboration avec les services de neurochirurgie, de réanimation chirurgicale et avec les départements de réhabilitation post-traumatique. Des signes cliniques discrets doivent alerter : la léthargie et la fatigabilité musculaire, souvent imputées à des séquelles physiques ou neuropsychiques, peuvent, en fait, être la conséquence d'un déficit corticotrope ou somatotrope, justifiant une substitution

hormonale au long cours, souvent capable d'améliorer les symptômes et la morbidité. C'est en tout cas le sens des Recommandations proposées par un Groupe d'Experts Internationaux, afin que le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance ante-hypophysaire soient améliorés [60]. Reste maintenant à les appliquer, tout en sachant que le moment idéal pour effectuer ce dépistage, par rapport au traumatisme initial, reste encore à définir.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Escumilla RF, Lissner H. Simmonds disease. *J Clin Endocrinol* 1942;2:65-76
- [2] 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;93:743-52
- [3] Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1353-61
- [4] Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2752-6
- [5] Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004;21:685-96
- [6] Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4929-36
- [7] Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, 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;61:320-6
- [8] Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:584-91
- [9] Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, et al. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest* 2004;27:1048-54
- [10] Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, Douka E, Zervou M, Kouyialis AT, et al. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors. *Intensive Care Med* 2004;30:1051-7
- [11] Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:525-32
- [12] Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6085-92
- [13] Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med* 2005;118:1416
- [14] Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2006;154:259-65
- [15] Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2105-11
- [16] Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Jama* 2007;298:1429-38
- [17] Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3861-8

- [18] Klose M, Juul A, Struck J, Morgenthaler NG, Kosteljanetz M, Feldt-Rasmussen U. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:598-606
- [19] Klose M, Juul A, Poulsen L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:193-201
- [20] Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:573-9
- [21] Niederland T, Makovi H, Gal V, Andreka B, Abraham CS, Kovacs J. Abnormalities of pituitary function after traumatic brain injury in children. *J Neurotrauma* 2007;24:119-27
- [22] Einaudi S, Matarazzo P, Peretta P, Grossetti R, Giordano F, Altare F, et al. Hypothalamo-hypophyseal dysfunction after traumatic brain injury in children and adolescents: a preliminary retrospective and prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:691-703
- [23] Acerini CL, Tasker RC, Bellone S, Bona G, Thompson CJ, Savage MO. Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation. *Eur J Endocrinol* 2006;155:663-9
- [24] Acerini CL, Tasker RC. Traumatic brain injury induced hypothalamic-pituitary dysfunction: a paediatric perspective. *Pituitary* 2007;10:373-80
- [25] Einaudi S, Bondone C. The effects of head trauma on hypothalamic-pituitary function in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:465-70
- [26] Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5987-92
- [27] Eiholzer U, Zachmann M, Gnehm HE, Prader A. Recovery from post-traumatic anterior pituitary insufficiency. *Eur J Pediatr* 1986;145:128-30
- [28] Iglesias P, Gomez-Pan A, Diez JJ. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. *J Endocrinol Invest* 1996;19:320-3
- [29] Agha A, Ryan J, Sherlock M, Thompson CJ. Spontaneous recovery from posttraumatic hypopituitarism. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:381-5
- [30] Aimaretti G, Ghigo E. Traumatic brain injury and hypopituitarism. *ScientificWorldJournal* 2005;5:777-81
- [31] Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, Wiedemayer H, Doerfler A, Ischebeck W, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:316-21
- [32] Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 2005;33:2358-66
- [33] Dimopoulou I, Tsagarakis S, Douka E, Zervou M, Kouyialis AT, Dafni U, et al. The low-dose corticotropin stimulation test in acute traumatic and non-traumatic brain injury: incidence of hyporesponsiveness and relationship to outcome. *Intensive Care Med* 2004;30:1216-9
- [34] Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1615-8
- [35] Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-12
- [36] Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998;352:127-34
- [37] Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93
- [38] Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204
- [39] Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophyseal dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005;152:371-7
- [40] Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34
- [41] Childers MK, Rupright J, Jones PS, Merveille O. Assessment of neuroendocrine dysfunction following traumatic brain injury. *Brain Inj* 1998;12:517-23
- [42] Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [see comments]. *N Engl J Med* 1999;341:785-92

- [43] Demling R. Growth hormone therapy in critically ill patients [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1999;341:837-9
- [44] Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, degli Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005;152:679-91
- [45] Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81
- [46] Casanueva FF, Leal A, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson P, Goth MI. Traumatic brain injury as a relevant cause of growth hormone deficiency in adults: A KIMS-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:463-8
- [47] Hellawell DJ, Taylor RT, Pentland B. Cognitive and psychosocial outcome following moderate or severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 1999;13:489-504
- [48] Corrigan JD, Whiteneck G, Mellick D. Perceived needs following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2004;19:205-16
- [49] Shavelle RM, Strauss D, Whyte J, Day SM, Yu YL. Long-term causes of death after traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;8:510-6;quiz 517-9
- [50] Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, et al. Hypopituitarism induced by traumatic brain injury in the transition phase. *J Endocrinol Invest* 2005;28:984-9
- [51] Ceballos R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). *Ala J Med Sci* 1966;3:185-98
- [52] Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch Pathol* 1969;88:242-8
- [53] Adams JH, Daniel PM, Prichard MM. The long-term effect of transection of the pituitary stalk on the volume of the pituitary gland on the adult goat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1966;51:377-90
- [54] Daniel PM, Prichard MM, Treip CS. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet* 1959;2:927-31
- [55] Gorczyca W, Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery* 1987;20:369-78
- [56] Chanson P, Lepeintre JF, Ducreux D. Management of pituitary apoplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1287-98
- [57] Massol J, Humbert P, Cattin F, Bonneville JF. Post-traumatic diabetes insipidus and amenorrhea-galactorrhea syndrome after pituitary stalk rupture. *Neuroradiology* 1987;29:299-300
- [58] Halimi P, Sigal R, Doyon D, Delivet S, Bouchard P, Pigeau I. Post-traumatic diabetes insipidus: MR demonstration of pituitary stalk rupture. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:135-7
- [59] Kawai K, Aoki M, Nakayama H, Kobayashi K, Sano K, Tamura A. Posterior pituitary hematoma in a case of posttraumatic diabetes insipidus. Case report. *J Neurosurg* 1995;83:368-71
- [60] Casanueva FF, Ghigo E, Popovic V. Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI): a guideline decalogue. *J Endocrinol Invest* 2004;27:793-5