



HAL
open science

**Impact of Cushing's syndrome on fertility and pregnancy
L'impact du syndrome de Cushing sur la fertilité et la grossesse**

Frederic Castinetti, Thierry Brue

► **To cite this version:**

Frederic Castinetti, Thierry Brue. Impact of Cushing's syndrome on fertility and pregnancy L'impact du syndrome de Cushing sur la fertilité et la grossesse. *Annales d'Endocrinologie*, 2022, 83 (3, SI), pp.188-190. 10.1016/j.o.2022.04.001 . hal-03780221

HAL Id: hal-03780221

<https://amu.hal.science/hal-03780221>

Submitted on 23 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FERTILITE, GROSSESSE ET CUSHING

Frédéric CASTINETTI, Thierry BRUE

Aix Marseille Université, INSERM U1251 Marseille Medical Genetics, Service d'endocrinologie, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Marseille, France

Mots clé : Grossesse, Syndrome de Cushing, Hypophyse, surrénales, maladie de Cushing

Keywords : Pregnancy, Cushing's syndrome, Pituitary, Adrenals, Cushing's disease

Auteur correspondant

Frédéric Castinetti, MD, Ph.D

Service d'endocrinologie, Hopital de la Conception

147 Boulevard Baille, 13385 Marseille, Cedex 05

Email : frederic.castinetti@ap-hm.fr

Résumé

Le syndrome de Cushing se définit par un hypercortisolisme endogène ou exogène. L'augmentation de sécrétion du cortisol va avoir un impact négatif sur la sécrétion pulsatile de GnRH. L'hyperandrogénie pouvant être associée va également avoir un impact sur la GnRH, ces 2 mécanismes aboutissant à un sur-risque d'infertilité. En cas de grossesse survenant chez une patiente présentant un syndrome de Cushing, de nombreuses conséquences vont pouvoir être observées chez la mère (avec un sur-risque de diabète gestationnel, hypertension artérielle, éclampsie... en sus des complications propres à l'hypercortisolisme) et chez le fœtus (retard de croissance intra-utérin, prématurité...). Il s'agit cependant d'un évènement rare, de diagnostic difficile, du fait de nombreuses modifications hormonales induites par la grossesse sur le cortisol. L'objectif de cette revue est de détailler les mécanismes de l'infertilité, les méthodes diagnostiques de syndrome de Cushing pendant la grossesse, les conséquences materno-fœtales, ainsi que les moyens de contraception pouvant être proposés.

Abstract

Hypercortisolism usually occurs in women of childbearing age. Even if hypercortisolism theoretically leads to infertility, due to altered mechanisms of GnRH secretion, pregnancy can happen. Endocrinologists should be aware of the management of this situation in this context, as it may lead to serious comorbidities for both the mother (gestational diabetes, hypertension...) and the fetus (intra-uterine growth retardation, early birth...). Cushing's syndrome can also happen during pregnancy: the comorbidities are the same, but the diagnosis is usually very difficult to perform due to hormonal changes especially due to hyperestrogenism. This review will detail the mechanisms leading to infertility in women with Cushing's syndrome, the risks of hypercortisolism during pregnancy, the methods to diagnose Cushing's syndrome during pregnancy, and the methods of contraception.

Introduction

Le syndrome de Cushing est une pathologie rare, sa survenue pendant la grossesse est encore plus rare avec environ 300 cas rapportés à ce jour dans la littérature. Malgré les effets délétères possibles de la maladie sur la fertilité, la survenue d'une grossesse chez une patiente atteinte de syndrome de Cushing est toujours possible. En raison de la gravité globale de la maladie, les endocrinologues et les gynécologues doivent être conscients de cette possibilité et informés sur la meilleure façon de gérer ce défi thérapeutique difficile. Dans cette revue, nous détaillerons dans un 1^{er} temps les mécanismes à l'origine de l'infertilité dans le syndrome de Cushing, puis les étapes diagnostiques et thérapeutiques possibles en cas de syndrome de Cushing pendant la grossesse, ainsi que les conséquences foeto-maternelles. Nous finirons par une brève partie sur la contraception et des perspectives de recherche.

Syndrome de Cushing et fertilité

Les mécanismes de l'hypercortisolisme sur la fertilité sont corrélés au niveau d'expression du récepteur aux glucocorticoïdes dans les tissus cibles. A l'étage hypothalamo-hypophysaire, les glucocorticoïdes inhibent la sécrétion pulsatile du GnRH et la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines. Cet effet serait en partie lié à une action sur les neurones à Kisspeptin (KISS1) et les neurones à Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). Les neurones KISS1 expriment les récepteurs aux glucocorticoïdes : dans le modèle murin, les glucocorticoïdes diminuent la synthèse de KISS1. Les neurones à GnIH inhibent les neurones à GnRH et les neurones KISS1 : chez l'animal, un stress aigu (reproduisant une augmentation du cortisol) peut induire une stimulation des neurones à GnIH. Les glucocorticoïdes ont également des effets sur le développement ovarien et utérin. Ainsi, dans le modèle murin les glucocorticoïdes modulent la stéroïdogenèse et la prolifération des cellules de la granulosa ; la dexaméthasone bloque la croissance et la prolifération de l'endomètre [1].

Qu'en est-il sur le plan clinique chez les patientes présentant un syndrome de Cushing ? Les données de la littérature sont très pauvres, parfois discordantes et suggèrent un effet ovarien et gonadotrope avec vraisemblablement 2 profils liés à la sévérité de l'hypercortisolisme. En 1959, de rares données portant sur les ovaires obtenus post-mortem chez 10 patientes décédées de syndrome de Cushing sont rapportées : les ovaires étaient décrits comme de volume réduit (4/8 cas) ou normal (4/8 cas) ; il existait un nombre réduit de follicules chez 5/6 patientes âgées de moins de 40 ans ; il n'existait pas d'hyperplasie stromale ou de lutéinisation, suggérant une absence de stimulation hypothalamo-hypophysaire [2]. A l'inverse, Kaltsas et al. ont rapporté un volume ovarien globalement conservé chez les patientes avec syndrome de Cushing, en différenciant les patientes selon leurs niveaux de LH et d'estradiol, la sévérité de l'hypercortisolisme étant corrélée à l'existence d'un hypogonadisme hypogonadotrope: la série comparait 13 patientes avec hypercortisolisme (Maladie de Cushing, n=11) comparées à 27 patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Deux des 7 patientes présentant un hypercortisolisme avec profil d'hypogonadisme hypogonadotrope avaient un aspect échographique compatible avec un syndrome des ovaires polykystiques, alors que 4/6 avec des estrogènes non freinés, avaient ce même profil échographique [3]. A ces effets des glucocorticoïdes peut s'ajouter un effet freinateur des androgènes co-sécrétés dans le cadre d'une tumeur surrénalienne, ou stimulés par la sécrétion d'ACTH. Cependant, Lado-Abeal et al. ont souligné que les troubles des cycles étaient plutôt corrélés aux taux de cortisol circulants qu'aux niveaux d'androgènes. Dans cette étude, 45 patientes ont été évaluées, seulement 20% avaient des cycles réguliers. La durée des cycles (oligoménorrhée, aménorrhée, polyménorrhée, cycles normaux) était corrélée aux taux d'estradiol, eux-mêmes corrélés à la valeur des taux de cortisol : ainsi, les patientes en aménorrhée avaient des taux de cortisol significativement plus élevés que les patientes en oligoménorrhée. A l'inverse, il n'existait aucune corrélation avec les taux d'androgènes [4]. Enfin, le surpoids présenté par les patientes présentant un syndrome de Cushing pourrait aussi être à l'origine d'une aromatisation de l'excès d'androgènes en estrogènes, dont les taux auraient un effet dérégulateur sur l'axe gonadotrope [5].

Syndrome de Cushing et grossesse

Malgré l'impact de l'hypercortisolisme sur la fertilité, des grossesses ont été rapportées chez des patientes avec syndrome de Cushing actif [6, 7]. L'épidémiologie de ces syndromes de Cushing est différente de celle observée en situation classique, avec une majorité de causes surrenaliennes par rapport aux causes hypophysaires [8]. Les méthodes diagnostiques et les possibilités thérapeutiques ont fait l'objet de 2 revues récentes, résumées dans les paragraphes suivants, et d'un consensus de la Société Européenne d'endocrinologie [8-10]

- Diagnostic de syndrome de Cushing pendant la grossesse

Le **diagnostic clinique** de syndrome de Cushing pendant la grossesse est difficile : en effet, certains des signes cliniques de l'hypercortisolisme se superposent aux signes classiques observés pendant la grossesse, comme la fatigue, la prise de poids, l'hirsutisme, l'acné et la labilité émotionnelle. Des vergetures pourpres peuvent également être observées (mais elles ont également été décrites dans des grossesses sans hypercortisolisme). Au final, c'est l'association hypertension artérielle, échymoses faciles et faiblesse musculaire qui doit faire suspecter un hypercortisolisme. Si une hypokaliémie peut être observée pendant la grossesse en raison des vomissements, les fractures pathologiques, à l'inverse, doivent également conduire à rechercher un hypercortisolisme.

Le diagnostic hormonal est au moins aussi difficile que le diagnostic clinique. La grossesse est en effet caractérisée par plusieurs changements hormonaux, notamment l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ceci représente un défi supplémentaire, car la majorité des caractéristiques hormonales classiques utilisées pour diagnostiquer l'hypercortisolisme chez les femmes non enceintes seront d'interprétation difficile pendant la grossesse :

- Une augmentation du **cortisol plasmatique** apparaît à partir du premier trimestre et pendant toute la durée de la grossesse. Ceci est dû à la concentration élevée de sa protéine de transport, la Corticostéroïd Binding Globulin (CBG), consécutive à l'augmentation des oestrogènes plasmatiques et à une augmentation de la CRH placentaire. L'augmentation de la CBG peut être jusqu'à 3 fois supérieure à la valeur normale au cours du troisième trimestre, entraînant une multiplication par 2 ou 3 des taux de cortisol plasmatique. Le placenta joue également un rôle principal dans les modifications des taux de cortisol : la CRH et l'ACTH placentaires augmentent progressivement de la 7e semaine jusqu'à la fin de la grossesse. Habituellement, le rythme circadien du cortisol est maintenu, mais il peut disparaître au cours du troisième trimestre. Ces niveaux élevés de cortisol plasmatique rendent le test de freinage à la dexaméthasone difficile à interpréter pendant la grossesse : ainsi, seulement 40 % des femmes sans hypercortisolisme pendant la grossesse auraient un test de freinage considéré comme normal.

- Le **cortisol libre urinaire** des 24 heures (CLU) augmente également au cours du deuxième trimestre (augmentation de 1,4 à 1,6 fois au cours des deuxième et troisième trimestres). Le CLU ne peut donc être considéré comme un marqueur fiable que pendant le premier trimestre, à moins que les niveaux soient clairement augmentés (jusqu'à 2 à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales).

- A l'inverse, Ambroziak et al. n'ont pas montré de changement évident du **cortisol salivaire** pendant la grossesse. Les valeurs de référence de cortisol salivaire établies pour une population adulte en bonne santé pourraient donc être utilisées pour les femmes enceintes comme moyen de dépistage du syndrome de Cushing pendant la grossesse. Lopes et al. ont défini des valeurs seuils normales de cortisol salivaire pour chaque trimestre de la grossesse : < 6,9 nmol/L pour le premier, < 7,2 nmol/L pour le deuxième et < 9,1 nmol/L pour le troisième trimestre : la spécificité variait de 80 à 92 % [11, 12].

Il convient de noter que la grossesse entraîne également une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, en raison de l'augmentation des œstrogènes et de la synthèse de rénine placentaire. Cela entraîne une augmentation des taux d'aldostérone et de désoxycorticostérone (qui est également due à l'augmentation des taux de progestérone, entraînant une résistance à l'aldostérone), et peut expliquer l'hypokaliémie. Wilson et al. ont évalué le système rénine-aldostérone de façon plus détaillée chez 106 femmes enceintes, du premier trimestre à l'accouchement. Ils ont montré que la rénine plasmatique était multipliée par deux à la huitième semaine de grossesse, doublée à nouveau à la 20e semaine, puis restait stable jusqu'au terme.

Parallèlement, l'aldostérone augmentait progressivement au cours de la grossesse, pour atteindre une multiplication par 8-10 au troisième trimestre [13].

Enfin, le diagnostic étiologique peut également s'avérer être une question tout aussi difficile. En effet, la sécrétion placentaire d'ACTH et de CRH peut conduire à des taux d'ACTH non diminués chez 50 % des patientes avec hypercortisolisme d'origine surrénalienne. Les étapes diagnostiques suivantes, à savoir le test à la CRH, le test à la desmopressine et le test de suppression à la dexaméthasone à forte dose, n'ont pas été réalisées chez un nombre suffisant de patientes pour s'assurer de leur validité. L'imagerie doit privilégier l'échographie (surrénale) puis l'IRM (hypophyse ou surrénale), sans contraste. Si les tumeurs surrénaliennes sont généralement évidentes, les étiologies ACTH-dépendantes sont le plus souvent difficiles à diagnostiquer à l'imagerie.

- Conséquences du syndrome de Cushing sur la grossesse

Evaluer le devenir des grossesses de patientes présentant un syndrome de Cushing ou un antécédent d'hypercortisolisme en fonction du statut cortisolique au moment de la grossesse était l'objectif principal de l'étude multicentrique rétrospective française Baby-Cush. Les données de 78 grossesses survenues en hypercortisolisme (n=21), en hypocortisolisme substitué à dose physiologique (n=32) ou en eucortisolisme sans traitement après chirurgie de maladie de Cushing (n=25) ont souligné un sur-risque de prématurité dans 33% des cas (contre 19,3% pour les patientes en hypocortisolisme substitué, et 8%, pourcentage similaire à celui de la population française, pour les patientes eucortisoliques). Pour les patientes diagnostiquées avec un syndrome de Cushing pendant la grossesse, ce sur-risque atteignait le taux de 62,5%. Les patientes non eucortisoliques étaient également à sur-risque d'hypertension et de pré-éclampsie, alors que seules les patientes hypercortisoliques étaient à sur-risque de diabète gestationnel (sur-risque multiplié par un facteur 7). Nos données suggèrent donc que les patientes non eucortisoliques (en hypercortisolisme ou en hypocortisolisme substitué) devraient être considérées comme devant bénéficier d'une surveillance rapprochée en cas de grossesse. A l'inverse, les patientes en eucortisolisme sans traitement ne semblaient pas présenter de sur-risque par rapport à la population générale, soulignant l'importance du statut cortisolique au moment de la grossesse (et la probable absence, tout au moins sur des critères globaux, de « mémoire » de l'hypercortisolisme) [14]. Ces données sont en accord avec une revue de la littérature portant sur 122 grossesses, incluant 40 maladies de Cushing, et qui avaient souligné un taux élevé de prématurité (43%) et de retard de croissance intra-utérin (21%). Les risques maternels sont également élevés avec 68% d'hypertension et 14% de pré-éclampsie ou 25% de diabète. Le risque de fausse couche est évalué à 24% des cas [9].

Enfin, il n'existe pas de données sur le devenir des enfants de mères exposées à un syndrome de Cushing pendant la grossesse : cependant, une étude basée sur des grossesses non pathologiques a suggéré qu'un taux de cortisol plus élevé pendant la grossesse était à l'origine d'une augmentation modérée de l'indice de masse corporelle chez les enfants de sexe féminin (et non de sexe masculin) [15].

- Prise en charge du syndrome de Cushing pendant la grossesse

La prise en charge du syndrome de Cushing nécessite un avis d'expert en centre habitué à la prise en charge de ce type de pathologies, que ce soit sur le plan endocrinien ou obstétrical. En cas d'indication chirurgicale, celle-ci devra être réalisée idéalement au cours du deuxième trimestre, avant la 24^e semaine de gestation. Certains case-reports ont décrit la possibilité d'une chirurgie au cours du troisième trimestre, avec un risque plus élevé de prématurité. Il existe très peu de données sur l'efficacité et les risques induits par la surrénalectomie bilatérale pour l'hypercortisolisme pendant la grossesse. Les médecins doivent garder à l'esprit que les patientes traitées chirurgicalement pour un hypercortisolisme auront probablement une insuffisance surrénalienne pendant le reste de la grossesse. La dose d'hydrocortisone à administrer est identique à celle d'une femme non enceinte au cours des deux premiers trimestres, tandis que certains auteurs recommandent d'augmenter légèrement la dose au cours du troisième trimestre. Un certain nombre de patientes, notamment celles découvertes en fin de grossesse, peuvent être prises en charge de manière conservatrice en essayant de contrôler les comorbidités telles que l'hypertension et le diabète sucré sans nécessairement réaliser de prise en charge spécifique de l'hypercortisolisme. Dans

certains cas cependant, l'utilisation d'inhibiteurs de la stéroïdogénèse ou de médicaments à action centrale a été rapportée (sans indication officielle d'utilisation)

- La cabergoline peut être une option thérapeutique efficace et sûre pour le traitement de la maladie de Cushing pendant la grossesse. En effet, dans deux cas rapportés, une grossesse a été obtenue sous cabergoline à forte dose et maintenue pendant toute la grossesse avec une rémission complète.
- La metopyrone peut contrôler l'hypercortisolisme, mais peut aggraver l'hypertension artérielle en raison de l'accumulation de désoxycorticostérone, et ainsi augmenter la fréquence de la prééclampsie. La metopyrone traverse la barrière placentaire et peut donc affecter la synthèse des stéroïdes surrenaliens chez le fœtus.
- Le kétoconazole a également été rapporté dans un nombre limité de cas. Il exposerait à une tératogénicité potentielle dans les modèles animaux.
- Le mitotane est classiquement contre-indiqué en raison d'un risque de tératogénicité. A notre connaissance, il n'existe pas de données publiées pour le pasiréotide.

En conclusion, les traitements médicaux doivent être réservés à des cas spécifiques, où la chirurgie pourrait mettre en jeu le pronostic vital. Si nécessaire, l'option la plus sûre semble être la cabergoline, voire la metopyrone [8, 10].

Syndrome de Cushing et contraception

Bien que la possibilité de grossesse soit faible chez les patientes atteintes d'hypercortisolisme actif, une méthode contraceptive peut être souhaitée par les patientes porteuses de syndrome de Cushing. Cependant, l'état d'hypercoagulabilité observé chez les patients atteints d'hypercortisolisme et, par conséquent, le risque accru de thrombose veineuse profonde, contre-indique l'utilisation de pilules œstro-progestatives classiques [16]. Après rémission, les données sont contradictoires sur le temps nécessaire pour revenir à un état de coagulation normal: il n'existe ainsi pas de recommandation nette sur la durée d'anticoagulation prophylactique nécessaire après obtention d'un eucortisolisme post-opératoire [17]. Cet état semble nettement amélioré un an après la chirurgie, mais de légères anomalies persistent [18]. Un bilan complet de la coagulation est conseillé à ce stade pour rechercher des contre-indications persistantes aux œstrogènes. Compte tenu des risques d'exposition à l'hypercortisolisme pendant la grossesse pour la mère et le fœtus, nous considérons que la grossesse ne devrait pas être recommandée chez les patientes présentant un hypercortisolisme [16].

Conclusions

En conclusion, le syndrome de Cushing est à l'origine d'une infertilité inconstante. La maladie de Cushing survenant le plus souvent chez des patientes en âge de procréer, il est important que les endocrinologues aient conscience des risques que cette situation peut entraîner à la fois pour la mère (diabète gestationnel, pré-éclampsie...) et pour le fœtus (retard de croissance intra-utérin, prématurité...). La prise en charge doit être effectuée en centre expert et nécessitera un échange endocrinologue/obstétricien. Les conséquences au long-terme chez les enfants nés de mères exposées à un syndrome de Cushing ne sont pas connues et devraient faire l'objet de travaux de recherche ultérieurs.

REFERENCES

1. Whirlledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids and Reproduction: Traffic Control on the Road to Reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(6):399-415.
2. Iannaccone A, Gabrilove JL, Sohval AR, Soffer LJ. The ovaries in Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1959;261:775-80.
3. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JA, Trainer PJ, Monson JP, et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(4):493-500.
4. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnan J, Newell-Price JD, Perry LA, Grossman AB, Besser GM, et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3083-8.
5. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):861-73.
6. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev.* 2005;26(6):775-99.
7. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy R, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine.* 2017;55(2):555-63.
8. Brue T, Amodru V, Castinetti F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):R259-R66.
9. Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MC. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of pregnant patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R85-91.
10. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(3):G1-G33.
11. Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Krasnodebska-Kiljanska M, Bednarczuk T. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):774-8.
12. Lopes LM, Francisco RP, Galletta MA, Bronstein MD. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. *Pituitary.* 2016;19(1):30-8.
13. Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, Letcher RL, Romney BM, Von Oeyon P, et al. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med.* 1980;68(1):97-104.
14. Hochman C, Cristante J, Geslot A, Salenave S, Sonnet E, Briet C, et al. Pre-term birth in women exposed to Cushing's disease: the baby-cush study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(3):469-76.
15. Van Dijk AE, Van Eijdsden M, Stronks K, Gemke RJ, Vrijkotte TG. The relation of maternal job strain and cortisol levels during early pregnancy with body composition later in the 5-year-old child: the ABCD study. *Early Hum Dev.* 2012;88(6):351-6.
16. van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, de Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):481-8.
17. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-75.
18. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Aganovic I. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome is reversible following remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(1):102-6.