



# Choroby nadnerczy w ciąży

## Adrenal disorders in pregnancy

**Bogdan Marek<sup>1,2</sup>, Robert Krysiak<sup>3</sup>, Bogusław Okopień<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

<sup>2</sup>II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

### Streszczenie

Okres ciąży wiąże się z dużymi zmianami w zakresie funkcji nadnerczy, powodującymi wzrost stężeń wielu hormonów tego gruczołu. Do obserwowanych w tym okresie zmian adaptacyjnych należą zwiększenie aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron. W konsekwencji ciąża może zmieniać przebieg wcześniej rozpoznanych schorzeń nadnerczy, jak również doprowadzać do ujawnienia się jednostek chorobowych uprzednio niepowodujących manifestacji klinicznej. Chociaż choroby nadnerczy nie są w ciąży obserwowane często, mogą jednak stanowić poważny problem zdrowotny. Fakt, że niektóre objawy schorzeń tego gruczołu mogą być błędnie interpretowane jako wykładniki kliniczne ciąży fizjologicznej, w powiązaniu z częściowym pokrywaniem się wyników badań laboratoryjnych, utrudnia rozpoznanie choroby nadnerczy w okresie ciąży. Odpowiednio wczesne postawienie poprawnego rozpoznania wraz z zastosowaniem właściwego leczenia jest konieczne w celu zapobieżenia zwiększonej chorobowości i śmiertelności zarówno matki, jak i płodu. Celem pracy było przedstawienie fizjologicznej regulacji funkcji nadnerczy w ciąży oraz omówienie patofizjologii, obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia poszczególnych chorób tego gruczołu w ciąży. Podano również pewne zalecenia praktyczne dotyczące podejścia diagnostyczno-terapeutycznego do kobiet w ciąży z zaburzeniami funkcji nadnerczy. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (4): 331–342)

**Słowa kluczowe:** ciąża, funkcja nadnerczy, choroby nadnerczy, rozpoznawanie, leczenie

### Abstract

Pregnancy dramatically affects the function of the adrenal glands and is associated with altered levels of adrenal hormones. Endocrine adaptation to pregnancy involves changes in the activities of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin-aldosterone axes. As a result, pregnancy may influence the course of pre-existing adrenal diseases or lead to their unmasking. Although disorders of the adrenal glands are rare during pregnancy, they may pose a serious health problem. The fact that some symptoms of adrenal disorders may be erroneously interpreted as symptoms of normal pregnancy together with overlapping their biochemical features make diagnosis of adrenal disorders in pregnancy difficult. Antenatal diagnosis and correct treatment of these disorders is necessary to prevent maternal and fetal morbidity and mortality. The aim of this paper is provide a scientific understanding of the normal function of adrenal glands in pregnancy and to discuss the pathophysiology, clinical manifestation, diagnosis and management of various adrenal disorders during pregnancy. We provide the reader with some practical recommendations concerning the approach to pregnant women with adrenal disturbances. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (4): 331–342)

**Key words:** pregnancy, adrenal function, adrenal disease, diagnosis, treatment

### Wstęp

Kluczowa rola nadnerczy w regulacji homeostazy powoduje, że nielezione schorzenia tego gruczołu wykazują wielokierunkowy niekorzystny wpływ na organizm kobiety w ciąży i płodu. Jako że w okresie ciąży i po porodzie gruczoł ten ulega istotnym zmianom fizjologicznym, rozpoznawanie schorzeń nadnerczy u kobiety w ciąży stanowić może istotny problem diagnostyczny. Lepsze poznanie patogenez oraz dokonana w ostatnich latach poprawa w zakresie diagnostyki i leczenia schorzeń nadnerczy w ciąży zwiększyły ich

wykrywalność i tym samym ułatwiły rozpoznawanie procesu chorobowego na wcześniejszych jego etapach.

Celem pracy było przedstawienie współczesnych poglądów na temat patogenez, obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia chorób nadnerczy w okresie ciąży. Przedstawiono również pewne zalecenia praktyczne dotyczące postępowania w takich przypadkach.

### Fizjologia nadnerczy w ciąży

Ciąża wiąże się z wielokierunkowymi zmianami dotyczącymi aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadner-



Dr hab. n. med. Robert Krysiak, Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel./faks: (0-32) 252 39 02, e-mail: r.krysiak@interia.pl

cza (PPN) i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), podczas gdy funkcja rdzenia nadnerczy nie ulega wyraźnym zmianom [1].

Najsilniej wyrażone zmiany w zakresie osi PPN w ciąży dotyczą kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). Począwszy od 8.–10. tygodnia ciąży, wskutek wzrostu wytwarzania tego hormonu w łożysku, dochodzi do zwiększenia jego stężenia [2, 3]. Wzrost ten jest szczególnie wyrażony powyżej 35. tygodnia ciąży, natomiast pod jej koniec przekracza nawet do 1000 razy wartości sprzed ciąży [2, 3]. W przeciwieństwie do kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), stężenie CRH nie wykazuje w ciąży dobowego rytmu stężeń [1]. Regulacja wytwarzania CRH przez łożysko jest odmienna od regulacji sekrecji tego hormonu przez podwzgórze, gdyż pobudza ją kortyzol, natomiast hamują estrogeny i progesteron [1, 4]. Pomimo tak dramatycznego wzrostu wytwarzania CRH, wskutek zwiększonej w ciąży produkcji białka wiążącego CRH, wzrost tak zwanej frakcji wolnej CRH jest przez większość okresu ciąży znacznie mniejszy. Stężenie białka wiążącego CRH obniża się pod koniec ciąży, wskutek czego dochodzi wówczas do zwiększenia frakcji wolnej CRH [1].

Na początku ciąży stężenie ACTH zachowuje się niecharakterystycznie, gdyż może ono ulegać obniżeniu, utrzymywać się na poziomie sprzed ciąży lub nieznacznie wzrastać [2]. W późniejszych fazach ciąży dochodzi do stałego wzrostu stężenia tego hormonu, osiągającego wartość maksymalną pod koniec trzeciego trymestru, która dodatkowo wzrasta w czasie porodu [1]. Przyczyna zwiększenia stężenia ACTH w ciąży jest przedmiotem kontrowersji. Wśród możliwych mechanizmów uwzględnia się: wzrost wytwarzania CRH i ACTH w łożysku, spadek wrażliwości komórek adrenokortykotropowych przysadki na hamujący wpływ glukokortykoidów oraz zwiększoną odpowiedź przysadki na CRH i wazopresynę [2, 5]. Choć stężenia ACTH w ciąży osiągają większą wartość niż przed nią, charakterystyczną cechą jest zachowanie rytmu dobowego ACTH. Duże znaczenie w utrzymaniu tego rytmu przypisuje się zwiększonej sekrecji hormonu antydiuretycznego przez komórki części drobnokomórkowej jądra przykomorowego podwzgórza [4].

W okresie ciąży dochodzi do około 2-krotnego wydłużenia biologicznego okresu półtrwania kortyzolu wskutek wzrostu puli tego hormonu związanej z białkami [4]. Pod koniec ciąży całkowita kortyzolemia jest 2–3-krotnie większa niż przed ciążą [6]. Wzrost ten jest konsekwencją zwiększenia syntezy globuliny wiążącej kortykoidy (CBG, *corticosteroid-binding globulin*), spowodowanej wysokim stężeniem estrogenów [2]. Wraz z zaawansowaniem ciąży zwiększeniu ulega również stężenie kortyzolu w ślinie, stężenie wolnego kortyzolu

w osoczu oraz wydalanie wolnego kortyzolu z moczem [4]. Wydaje się, że przyczyną wzrostu stężenia wolnego kortyzolu jest nasilona produkcja ACTH [5]. Źródłem zwiększonej produkcji kortyzolu jest sam organizm matki, a nie płodu, gdyż hiperkortyzolemię obserwuje się również w przypadku zaśnięcia groniastego [1].

Okres porodu charakteryzuje dodatkowy wzrost aktywności osi PPN, obejmujący wszystkie jej piętra, która w ciągu 1–3 dni obniża się do wartości sprzed porodu [4]. Pełna normalizacja funkcji tej osi wymaga jednak zwykle około 12 tygodni [1]. U niektórych kobiet jest ona poprzedzona przez fazę supresji funkcji kory nadnerczy, przypominającą obserwowaną po resekcji gruczolaka wydzielającego glukokortykoidy [1].

W czasie ciąży dochodzi do wzrostu aktywności układu RAA, który zaczyna się już w pierwszym trymestrze ciąży i postępuje tak, że pod koniec ciąży aktywność ta w stosunku do aktywności przed ciążą jest zwiększona 3–7-krotnie, a stężenie aldosteronu wzrasta 5–20-krotnie [7, 8]. Zwiększenie aktywności reninowej wynika po części z jej produkcji przez łożysko, natomiast wzrost aldosteronemii — z fizjologicznego powiększenia warstwy kłębkowej [7]. Zwiększonej reninemii i aldosteronemii towarzyszy zachowana, choć na innym poziomie, reaktywność na bodźce [8].

## Zespół Cushinga

Jak dotychczas opisano zaledwie około 150 przypadków zespołu Cushinga (*Cushing's syndrome*) w ciąży [2]. Przyczyną upośledzonej płodności kobiet chorych na tę jednostkę kliniczną jest hamujący wpływ nadmiernych stężeń glukokortykoidów, a niekiedy również nadmiaru innych hormonów na funkcję układu rozrodczego [1]. Wykładnikiem tego są zaburzenia miesiączkowania o typie *oligomenorrhea* lub *amenorrhea*, obecne u 75% kobiet w wieku reprodukcyjnym z czynną postacią zespołu Cushinga [3]. W przeciwieństwie do populacji ogólnej, w której ACTH-zależna postać zespołu Cushinga występuje kilkakrotnie częściej niż postać nadnerczowa, w ciąży częstość tego zespołu spowodowanego pierwotnym wzrostem aktywności hormonalnej nadnerczy wynosi około 50% [7]. Powyższe różnice tłumaczy się tym, że gruczolaki nadnerczy wydzielają w większości wyłącznie glukokortykoidy i dlatego zaburzają owulację w mniejszym stopniu niż gruczolaki przysadki, których obecność — poza stymulowaniem wydzielania hormonów warstwy pasmowatej kory nadnerczy — wiąże się ze zwiększoną produkcją androgenów nadnerczowych oraz niejednokrotnie z hiperprolaktynemią, wynikającą z mieszanego utkania guza lub objawów uciskowych szypuły [5, 6].

Poza niekorzystnym wpływem nadmiaru hormonów nadnerczowych na funkcje rozrodcze, niewielka

liczba opisanych dotychczas przypadków zespołu Cushinga wynika z jego niedostatecznej rozpoznawalności. Typowe objawy tego zespołu, takie jak: przyrost masy ciała, łatwe siniaczenie, niestabilność emocjonalna, upośledzona tolerancja glukozy, zaburzenia elektrolitowe (zwłaszcza hipokalemia), mogą bowiem być interpretowane jako wykładniki ciąży fizjologicznej [9]. Jeśli jednak powyższym objawom towarzyszy pojawienie się karku bawolego, osłabienie mięśni proksymalnych, wystąpienie złamań kręgosłupa, silnie wyrażonych objawów psychiatrycznych, rozległych rozstępów skórnych o zabarwieniu purpurowym czy też nadmierne szybkiego przyrostu masy ciała [3, 9], prawdopodobieństwo obecności zespołu Cushinga jest duże.

Występowanie zespołu Cushinga w ciąży wiąże się ze zwiększonym zagrożeniem rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ciężarnych oraz stanu przedrzucawkowego, których częstość ocenia się odpowiednio na 65, 32 i 10% [5]. Do rzadszych, ale związanych z dużym ryzykiem powikłań, należą: wystąpienie zastoinowej niewydolności krążenia, kardiomiopatii, zatorowości płucnej, obrzęku płuc, pełnoobjawowej rzucawki, a nawet śmierci matki (29%, 49%). Upośledzeniu ulega również proces gojenia się ran [6]. Natomiast do najczęstszych powikłań położniczych należą: poród przedwczesny (65%) oraz wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (26%) [5]. Występowanie zespołu Cushinga wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem utraty płodu w pierwszych dwóch trymestrach ciąży, zagrożeniem urodzenia martwego płodu w późniejszych jej okresach oraz zwiększoną śmiertelnością we wczesnym okresie poporodowym [3]. Z zestawień summarycznych wynika, że ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu wynosi 20%, przy czym ulega ono zmniejszeniu, ale nie normalizacji, w przypadku zastosowania odpowiedniego leczenia [7]. Wskutek przedostawania się zwiększonych ilości glukokortykoidów przez łożysko może dochodzić do zaburzonego rozwoju nadnerczy u płodu, jako reakcji kompensacyjnej na stan hiperkortyzolizmu płodowego. Dotychczas opisano jednak jedynie kazuistyczne przypadki ostrej niewydolności nadnerczy u dzieci matek z nieleczonym lub niewłaściwie leczonym zespołem Cushinga, u których po porodzie doszło do spadku kortyzolemii (brak przenikania z organizmu matki) przy równocześnie zahamowanej jego endogennej produkcji [3].

Diagnostyka laboratoryjna zespołu Cushinga w ciąży stanowi istotne wyzwanie dla przeprowadzającego ją lekarza. Ocena stężenia kortyzolu (zarówno całkowitego, jak i wolnego) oraz ACTH ma niewielkie znaczenie, ponieważ stężenia tych hormonów rosną w ciąży fizjologicznej [10]. W prawidłowej ciąży, zwłaszcza w trzecim jej trymestrze, można nie obserwować również hamowania wydzielania kortyzolu w krótkim te-

ście z deksametazonem [7]. Dlatego ważną rolę w ciąży przypisuje się zbadaniu wydalania z moczem wolnego kortyzolu. Choć wydalanie tego hormonu jest zwiększone również w ciąży fizjologicznej, w przypadku zespołu Cushinga zawartość kortyzolu w dobowej zbiorce moczu osiąga wartości znacznie większe i dlatego prawdopodobieństwo „pokrywania się” wyników pochodzących od zdrowych kobiet w ciąży i kobiet z zespołem Cushinga jest niewielkie [3]. Niektórzy [2] przyjmują, że wykazanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży zawartości wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu, przekraczającej ponad 3-krotnie górną granicę normy, przemawia za obecnością zespołu Cushinga. Pewną wartość różnicową przypisuje się również ocenie rytmu dobowego kortyzolemii. W przeciwieństwie do ciąży fizjologicznej, w której pomimo podwyższonych stężeń kortyzolu zachowany jest rytm dobowy jego wydzielania, w większości przypadków zespołu Cushinga rytm ten zanika [1]. W ostatnich latach duże nadzieje wiąże się z oceną stężenia kortyzolu w ślinie, jednak przydatność tego markera ogranicza brak danych normatywnych dla kobiet w ciąży [6].

Wskutek zwiększonego wytwarzania ACTH przez łożysko oraz pobudzającego wpływu łożyskowego CRH na wydzielanie ACTH przez komórki adrenokortykotropowe przysadki [1], w okresie ciąży różnicowanie nadnerczowej oraz przysadkowej postaci zespołu Cushinga jest znacznie trudniejsze niż poza nią [10]. W przeciwieństwie do kobiet nieciążarnych, u których w przypadku ACTH-niezależnej postaci zespołu Cushinga stężenie tego hormonu jest obniżone, w ciąży mieści się ono w granicach normy, a niekiedy może ją nawet niewiele przekraczać [3].

Obecność ciąży utrudnia ponadto diagnostykę obrazową zespołu Cushinga, która ogranicza się do wykonania ultrasonografii (USG) nadnerczy oraz ewentualnie magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI, *magnetic resonance imaging*) nadnerczy i przysadki bez wzmocnienia gadolinem [6]. Wartość MRI zmniejszają zwykle małe rozmiary zmian zlokalizowanych w przysadce, tłumaczące niewielką, gdyż nieznacznie tylko przekraczającą 50%, ich wykrywalność oraz możliwość współwystępowania zmiany o charakterze *incidentaloma* przysadki [10]. W przypadkach wątpliwych, w których rozpoznanie zespołu Cushinga ma bardziej prawdopodobny niż pewny charakter lub też nieznaną jest przyczyna tego zespołu, wskazane jest po porodzie wykonanie kontrolnego badania MRI przysadki oraz tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej [6].

Niewielka liczba opisywanych przypadków zespołu Cushinga w ciąży powoduje, że obecnie brakuje jednoznacznej opinii co do postępowania w przypadku rozpoznania nadczynności glukokortykoidowej nadnerczy w tym okresie. Tak więc postępowanie lekarskie

z kobietą w ciąży i chorą na zespół Cushinga powinno każdorazowo uwzględniać wielkość zmiany, okres ciąży, w którym się ją rozpoznaje, obecność schorzeń współistniejących oraz preferencje pacjentki. W farmakoterapii zespołu Cushinga w ciąży stosowano aminoglutetimid, mitotan, metyrapon oraz ketokonazol, jednak skuteczność i bezpieczeństwo żadnego z tych związków w okresie ciąży nie zostało w pełni udowodnione [5]. Metyrapon, będący inhibitorem  $11\beta$ -hydroksylazy steroidowej, wydaje się dobrze tolerowany i jak dotąd w opisanych przypadkach nie obserwowano, by jego stosowanie wiązało się z ryzykiem anomalii rozwojowych u płodu [6]. U pojedynczych pacjentek wywoływał jednak nadciśnienie tętnicze, a nawet wystąpienie stanu przedzucawkowego [7]. Drugim lekiem, który wydaje się względnie bezpieczny w ciąży, jest ketokonazol [3]. Zdaniem niektórych autorów [6] powinien być on jednak rezerwowany tylko dla kobiet nietolerujących metyraponu lub też podawany wówczas, gdy metyrapon jest niedostępny [6]. Natomiast nie zaleca się podawania aminoglutetimidu i mitotanu. Pierwszy z tych leków wykazuje niewielką efektywność i wydaje się zwiększać ryzyko maskulinizacji płodów oraz obniża stężenie estradiolu, co jest niekorzystne w ciąży [6]. Natomiast mitotan, wskutek zdolności przenikania przez łożysko, może uszkadzać czynność nadnerczy płodu [1]. Obecnie przeważa pogląd, że w zespole Cushinga w ciąży należy dążyć do leczenia operacyjnego, które — w przypadku wczesnego rozpoznania gruczolaka nadnercza przy odpowiednich warunkach anatomicznych — może być wykonane techniką laparoskopową [1]. Bezpieczeństwo tego zabiegu dla organizmu matki i płodu wydaje się największe wówczas, jeśli wykonany jest on w drugim trymestrze ciąży [7]. Opisywane przypadki raków nadnerczy jako przyczyny zespołu Cushinga skłaniają jednak niektórych autorów do przeprowadzania leczenia zabiegowego nawet w trzecim trymestrze [6]. W przypadku resekcji nadnercza należy bezwzględnie pamiętać o konieczności prowadzenia pooperacyjnej terapii suplementacyjnej hydrokortyzonem (HC) i o zwiększeniu dawki tego leku w czasie porodu lub cięcia cesarskiego [9]. Nieprzestrzeżenie powyższego zalecenia grozi ryzykiem przełomu nadnerczowego, jeśli przeciwstronne nadnercze uległo atrofii, wskutek braku stymulacji przez ACTH.

U kobiet w ciąży, u których stwierdza się obecność łagodnej nadczynności glukokortykoidowej nadnerczy, szczególnie w drugiej połowie ciąży, można odroczyć leczenie przyczynowe do okresu po porodzie [7]. W takich przypadkach należy jednak pacjentkę okresowo kontrolować, uwzględniając ocenę gospodarki węglowodanowej i ciśnienia tętniczego, w momencie zaś stwierdzenia zaburzeń tej gospodarki lub nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednie ich leczenie [9].

Jak dotąd brakuje zaleceń co do sposobu zakończenia ciąży. Decydując się na cięcie cesarskie, należy pamiętać o tym, że choroba wyjściowa może utrudniać gojenie się rany pooperacyjnej, wpływać na działanie anestetyków oraz teoretycznie zwiększać ryzyko okołoperacyjne [9]. Pomimo powyższych zastrzeżeń, wskazaniami do jego zastosowania są: rozpoznanie rzucawki, ciężkich schorzeń płodu oraz przypadki, w których z innych, niezwiązanych z zespołem Cushinga powodów dąży się do skrócenia drugiego etapu porodu [9].

## Hiperaldosteronizm pierwotny

Choć hiperaldosteronizm pierwotny może stanowić 5–13% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego i około 20% nadciśnienia opornego na leczenie i w dużym stopniu dotyka osób w wieku prokreacyjnym (najczęściej ujawnia się pomiędzy 3. a 6. dekadą życia) [13, 14], jak dotąd opisano jedynie kilkadziesiąt przypadków tej choroby u kobiet w ciąży [7]. Były one uwarunkowane albo gruczolakiem wydzielającym aldosteron, albo symetrycznym przerostem nadnerczy [15, 16]. Opisano również w ciąży kazuistyczne przypadki hiperaldosteronizmu wrażliwego na glukokortykoidy (GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*) [7].

Objawy kliniczne hiperaldosteronizmu pierwotnego w ciąży nie różnią się od stwierdzanych u innych chorych i obejmują: nadciśnienie tętnicze, polidypsję, poliurię, osłabienie mięśniowe, skurcze mięśniowe, kołatania serca oraz ból głowy [17, 18]. Nadciśnienie tętnicze ma przebieg umiarkowany lub ciężki, charakteryzując się opornością na farmakoterapię [15]. Opisano ponadto nieliczne przypadki, w których hiperaldosteronizm pierwotny objawiał się niedowładem oraz objawami nerwowo-mięśniowymi [19]. Częściej zaś obserwowano nietolerancję glukozy lub cukrzycę [20]. U ponad połowy kobiet stwierdza się białkomocz [7]. Najbardziej typowym powikłaniem położniczym hiperaldosteronizmu pierwotnego jest przedwczesne odklejenie się łożyska, obserwowane u kobiet z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym [15]. Opisywano również inne niekorzystne wpływy hiperaldosteronizmu pierwotnego na ciążę, obejmujące śmierć płodów czy przedwczesne poronienia [16, 18].

Rozpoznanie hiperaldosteronizmu pierwotnego w ciąży stanowi bardzo trudny problem diagnostyczny i fakt ten tłumaczy najprawdopodobniej wykrywanie w ciąży jedynie znikomej części przypadków tej choroby [14]. Z uwagi na pokrywanie się fizjologicznie podwyższonych stężeń aldosteronu w ciąży z obserwowanymi w niektórych przypadkach hiperaldosteronizmu pierwotnego, wartość oznaczenia tego hormonu jest ograniczona [9]. Większe znaczenie przypada stwierdzeniu niskiej reninemii i każdy taki przypadek

przy obecności typowych objawów klinicznych powinien budzić podejrzenie hipoadosteronizmu pierwotnego [9, 20]. Wartość wykonywanych rutynowo poza ciążą testów weryfikujących rozpoznanie jest niewielka. Wiąże się one z potencjalnym ryzykiem dla płodu (test z chlorkiem sodu), wykazują niewielką czułość i swoistość (test pionizacji), brakuje norm dla kobiet w ciąży (oba powyższe testy) lub też nie był dotychczas przeprowadzany (cewnikowanie żył nadnerczowych) [7, 18]. Pewne znaczenie odgrywać może tak zwany test restrykcji sodu [15]. Wartość stosowanych w diagnostyce obrazowej badań USG i MRI jest ograniczona, ponieważ gruczolaki wydzielające aldosteron są zwykle małe, a zmiana stwierdzona w tych badaniach może odpowiadać *incidentaloma* pozbawionej aktywności hormonalnej [13, 18]. W wielu przypadkach postawienie rozpoznania jest możliwe dopiero po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki hipoadosteronizmu pierwotnego po zakończeniu ciąży [7].

Leczenie pacjentek z hiperaldosteronizmem pierwotnym w ciąży stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne. Celem leczenia jest normalizacja ciśnienia tętniczego i stężeń potasu oraz zapobieżenie skutkom wielokierunkowego i niekorzystnego działania nadmiaru aldosteronu na nerki, serce czy mózg [13, 14, 18]. Charakter leczenia jest uwarunkowany przyczyną hiperaldosteronizmu pierwotnego oraz okresem ciąży, w której stawiane jest rozpoznanie [17].

Postępowaniem z wyboru u pacjentek z gruczolakiem produkującym aldosteron, u których rozpoznanie jest stawiane w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, jest adrenalektomia, wykonana w miarę możliwości w drugim trymestrze [14]. Choć dotychczasowe doświadczenia z adrenalektomią są zachęcające, jej przeprowadzenie każdorazowo wymaga przeprowadzenia analizy korzyści i ryzyka [13]. Adrenalektomia jest preferowaną metodą postępowania, ponieważ gruczolaki produkujące aldosteron są zwykle małe i istnieje ryzyko, że wykonując mniejszy zabieg operacyjny, można usunąć zmianę hormonalnie nieczynną, natomiast pozostawić małego gruczolaka [13, 14].

Leczenie farmakologiczne wydaje się postępowaniem z wyboru w przebiegu obustronnego przerostu nadnerczy albo gruczolaka rozpoznanego w trzecim trymestrze ciąży [19, 20]. Najczęściej stosowany w farmakoterapii tego zespołu spironolakton jest przeciwskazany z uwagi na jego działanie antyandrogenowe [15]. Z uwagi na udowodnione działanie teratogenne nie wolno ponadto stosować leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora dla angiotensyny II [15]. W związku z brakiem danych na temat bezpieczeństwa stosowania nowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego — eplerenonu, większość autorów preferuje podawanie pseudoantagonistów aldosteronu: triamterenu i amilo-

ridu, które — choć nie do końca przebadane w ciąży — są skuteczne i nie wydają się wykazywać działania teratogenne [18]. Ponadto korzystne wydaje się stosowanie antagonistów wapnia, które poza efektem hipotensyjnym mogą obniżać sekrecję aldosteronu. Znaczenie pomocnicze przypadać może ponadto dihydrydazynie oraz metyldopie [13, 20]. Leki te, choć bezpieczne w ciąży, nie mają jednak wykazanej udowodnionej skuteczności w terapii hiperaldosteronizmu pierwotnego [14].

W pojedynczych, opisanych przypadkach kobiet ciężarnych z hiperaldosteronizmem wrażliwym na glukokortykoidy obserwowano korzyści z zastosowania deksametazonu [7].

## Choroba Addisona

Choroba Addisona bardzo rzadko rozpoczyna się w okresie ciąży. Najczęściej, z uwagi na zmniejszoną płodność w przypadkach nieleczonych, rozpoznanie jest stawiane przed ciążą i dopiero zastosowanie substytucji glukokortykoidami umożliwia jej wystąpienie [21]. Jeśli jednak nie zostaje wcześniej rozpoznana, to diagnostyka powyższej jednostki klinicznej może sprawiać istotne problemy, ponieważ niektóre objawy tej choroby, takie jak nawrotowe wymioty oraz hiperpigmentacja skóry, mogą być mylnie interpretowane jako fizjologiczne wykładniki ciąży [22]. Znane są z piśmiennictwa opisy, w których wymioty stanowiące manifestację zagrażającego przełomu nadnerczowego były interpretowane jako zmiany fizjologiczne [22]. Za możliwym związkiem wymiotów z chorobą Addisona przemawia ich uporczywość oraz przeciąganie się poza pierwszy trymestr ciąży [23]. Innymi objawami, które mogą wskazywać na obecność choroby Addisona w ciąży, są również: brak łaknienia, utrata lub brak przyrostu masy ciała, nudności, bóle brzucha, ogólne osłabienie i zmęczenie oraz hipotonia ortostatyczna [24, 25]. Za chorobą Addisona przemawiać może również: tachykardia i obniżone ciśnienie tętnicze pomimo podaży płynów, jak również hiponatremia, hiperkaliemia i/lub hipoglikemia bez uchwytnego przyczyny [23]. Opisywano ponadto przypadki choroby Addisona o łagodnym przebiegu, która przez cały okres ciąży powodowała niewielkie objawy kliniczne, interpretowane jako fizjologiczne, a ujawniła się dopiero w czasie porodu pod postacią przełomu nadnerczowego [24]. Przyczyną zaostżenia w okresie poporodowym, poza czynnikiem stresowym, jest ochronny wpływ przezłożyskowego transportu kortyzolu z organizmu płodu do matki [7]. Choroba Addisona u matki wiąże się ze zwiększonym ryzykiem urodzenia się dzieci niskorosłych (*small for gestational age*) [26]. Nie wiadomo jednak, na ile jest to wynik schorzenia wyjściowego, a w jakim stopniu stosowanego leczenia glukokortykoidami [27].

Postawienie poprawnego rozpoznania choroby Addisona ma kluczowe znaczenie. Przed erą stosowania glukokortykoidów śmiertelność w chorobie Addisona u kobiet w ciąży była bowiem bardzo duża i taka pozostaje w przypadku jej nierozpoznania [28, 29]. Obecnie w ogromnej większości przypadków zastosowanie odpowiedniego leczenia umożliwia jednak bezpieczne przebycie ciąży i porodu [21, 26].

W podstawowych badaniach biochemicznych zwraca uwagę hiponatremia, której nasilenie jest zwykle większe niż w ciąży fizjologicznej [28]. Natomiast hiperkaliemia jest stwierdzana znacznie rzadziej, gdyż efekt niedoboru glukokortykoidów może być częściowo kompensowany przez zwiększoną aktywność układu RAA [7]. Na rozpoznanie powyższej jednostki klinicznej naprowadzić może również limfocytoza z eozynofilią oraz hipoglikemia, która jednak może występować fizjologicznie w ciąży [22, 24].

Z uwagi na fizjologiczny wzrost kortyzolemii w ciąży, prawidłowe stężenie kortyzolu w surowicy i wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu nie wyklucza obecności choroby Addisona [23, 29]. Z uwagi na duże fluktuacje stężeń ACTH wynik pojedynczego oznaczenia, jeśli nie towarzyszą mu zmiany kortyzolemii, ma ograniczoną wartość diagnostyczną [7, 28]. Nieprawidłowo niskie jak na ciążę stężenie kortyzolu, szczególnie jeśli współistnieje on z bardzo wysokim stężeniem ACTH (400–2000 pg/ml), wskazuje jednak na obecność tej choroby [24]. Zdaniem niektórych autorów już wartości stężeń ACTH przekraczające 100 pg/ml, nawet w późnych okresach ciąży, przemawiają za możliwą obecnością powyższej choroby [7]. Za możliwość występowania choroby Addisona przemawia również występowanie w godzinach rannych stężenia kortyzolu w osoczu poniżej 3  $\mu\text{g/dl}$ , któremu towarzyszą wykładniki kliniczne niedoboru glukokortykoidów [28, 29]. Natomiast stężenie kortyzolu przekraczające 18  $\mu\text{g/dl}$  w pierwszym i drugim trymestrze ciąży praktycznie wyklucza obecność powyższej jednostki klinicznej [7]. Pod koniec drugiego i w trzecim trymestrze ciąży z uwagi na fizjologiczny wzrost kortyzolemii należy uciec się do testów czynnościowych [23]. W teście z domięśniowym lub dożylnym podaniem 250  $\mu\text{g}$  syntetycznego 1-24-ACTH przedział stężeń, powyżej którego można wykluczyć niedoczynność nadnerczy, waha się w granicach 18–25,4  $\mu\text{g/dl}$  [7]. W drugim i trzecim trymestrze ciąży fizjologicznej przekracza tę wartość o 60–80% [7]. Ograniczoną przydatność mają również testy prowokacyjne [22]. Test z metyraponem oraz z insuliną grożą ryzykiem wystąpienia przełomu nadnerczowego, natomiast test z CRH, choć wydaje się bezpieczny, może dawać wyniki fałszywie ujemne wskutek typowego dla ciąży upośledzenia reakcji ACTH na CRH [7, 23].

Znaczenie pomocnicze w rozpoznaniu ma stwierdzenie obniżonego lub pozornie normalnego stężenia aldosteronu w osoczu, które przy współistniejącej hiperreninemii powoduje niską wartość stosunku stężeń aldosteronu/renina [9, 24]. Ponieważ choroba Addisona wykazuje związek z autoimmunologicznym zespołem wielogruzołowym, w każdym jej przypadku celowe wydaje się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku współistniejącego schorzenia tarczycy, przez zbadanie stężeń TSH i hormonów tarczycy oraz oznaczenie miana przeciwciał przeciwciarczycowych [29]. Izolowane podwyższenie stężenia TSH nie zawsze jednak dowodzi występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy, gdyż może stanowić ono wykładnik samej choroby Addisona [24, 28].

Preferowaną metodą diagnostyki obrazowej choroby Addisona jest USG, które jednak charakteryzuje się ograniczoną zdolnością rozdzielczą [25, 26]. W przypadku wątpliwości, po uwzględnieniu wszystkich korzyści i uniknięcia ryzyka, należy uciec się do badania MRI [7].

W leczeniu choroby Addisona w ciąży zastosowanie znajduje hydrokortyzon (HC, *hydrocortisone*), podawany w dobowej dawce 20–30 mg, podzielonej na 2–3 dawki jednorazowe oraz fluorohydrokortyzon stosowany w dawce 0,05–0,2 mg/dobę [21]. Pomimo wzrostu stężenia globuliny wiążącej kortykotropinę (CBG, *corticosteroid-binding globulin*), uwarunkowanego stanem hiperestrogenizmu, przez cały okres ciąży zapotrzebowanie na glukokortykoidy utrzymuje się zwykle na stałym poziomie [21]. Jedynie u nielicznych kobiet wymagane jest zwiększenie dawki w trzecim trymestrze [30]. Wzrost dawki HC wymagany jest ponadto w przypadku dołączenia się stanu zapalnego lub schorzenia układuowego, przy czym u niektórych chorych wymagana jest wówczas zmiana drogi podania na parenteralną [27]. Droga ta jest również preferowana w przypadku występowania niepowściągliwych wymiotów [30]. W tych przypadkach zastosowanie znajduje najczęściej domięśniowe podawanie 50 mg HC lub 1 mg deksametazonu, którym w przypadku występowania wykładników hipowolemii powinno towarzyszyć podanie izotonicznego roztworu chlorku sodu [24]. W przypadku przełomu nadnerczowego należy podać dożylnie 100–200 mg HC w bolusie, a następnie kontynuować podawanie tego leku (400 mg) w postaci 6-godzinnej wlewu dożylnego wraz z 2–3 litrami 0,9-procentowego NaCl i równoczesnym wyrównywaniem hipoglikemii oraz hipokaliemii przez dożylny wlew 5-procentowej glukozy z 20–40 mEq potasu [24]. Podany w takich dawkach HC wykazuje wystarczające działanie mineralokortykoidowe i dlatego nie istnieje potrzeba suplementacji fluorohydrokortyzonu [23]. Kobiety leczone glukokortykoidami nie mają przeciwwskazań do karmienia pier-

sią [27]. Wykładnikiem efektywności mineralokortykoidów jest aktywność reninowa osocza, która nie powinna ulec obniżeniu poniżej wartości obowiązujących w okresie ciąży [30]. W razie niemożności wykonania tego badania za wskazanie do zmniejszenia dawki fluorohydrokortyzonu uważa się wzrost ciśnienia tętniczego oraz hipokaliemię [25].

Obecność leczonej choroby Addisona nie wpływa na sposób zakończenia ciąży. Przy wyborze porodu fizjologicznego należy dodać 100 mg HC w drugiej fazie porodu, a w następnych dwóch dobach podwyższyć dawkę HC do 50–100 mg/dobę [7]. W przypadku cięcia cesarskiego zaleca się podawanie w odstępach 6-godzinnych 100–200 mg HC domięśniowo lub 100 mg dożylnie (wraz z infuzją soli fizjologicznej) ze stopniową redukcją dawkowania o połowę od drugiego dnia po porodzie i następczym przejściem na suplementację doustną w dawkach sprzed ciąży [30].

Choroba Addisona nie stanowi przeciwwskazania do karmienia naturalnego oraz stosowania antykoncepcji [30].

## Ostra niewydolność nadnerczy

W rzadkich przypadkach w okresie okołoporodowym obserwowano ostrą niewydolność kory nadnerczy, dotyczącą zwykle kobiet, u których doszło do krwawienia do nadnerczy w okresie ciąży lub porodu [1]. U niektórych pacjentek była ona wywołana stosowaniem doustnych antykoagulantów lub glukokortykoidów, szczególnie w leczeniu astmy, albo przebytą w czasie ciąży resekcją gruczolaka nadnerczy [21, 28]. W obrazie klinicznym zwracały uwagę wymioty, hipotensja oraz częste bóle brzucha [28]. Leczenie z wyboru u tych chorych stanowi płynoterapia w połączeniu z dożylnym podawaniem HC w dawce 100 mg co 6 godzin, z następczym przejściem na doustny HC i fluorohydrokortyzon, po uzyskaniu stabilizacji stanu pacjentki i możliwości przyjmowania przez nią leków *per os*.

## Wrodzony przerost nadnerczy

Wrodzony przerost nadnerczy (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) stanowi grupę schorzeń dziedziczonych autosomalnie recesywnie, u podłoża których leży defekt jednego z pięciu enzymów uczestniczących w procesie biosyntezy kortyzolu z cholesterolu [31, 32]. Obniżone stężenie kortyzolu, niezależnie od typu niedoboru enzymatycznego, powodując wzrost wydzielania ACTH, doprowadza (niekiedy już w okresie życia płodowego) do przerostu nadnerczy [33]. Manifestacja kliniczna poszczególnych postaci CAH zależy od działania biologicznego prekursorów steroidowych znajdujących się powyżej miejsca bloku lub na szlakach enzymatycznych niepodlegających regulacji przez defektywny gen

[31]. Dwie najczęstsze formy CAH: niedobór 21-hydroksylazy i 11 $\beta$ -hydroksylazy, odpowiedzialne odpowiednio za ponad 90% i około 5% wszystkich postaci CAH, wynikają z mutacji w genach *P450c21* i *P450c11*, których ekspresję stwierdza się wyłącznie w nadnerczach [31, 33]. Z kolei trzy rzadsze postaci, spowodowane defektami genów *P450scc*, dehydrogenazy 3 $\beta$ -hydroksysteroidowej i *P450c17*, obecnych zarówno w nadnerczach, jak i gonadach, stanowiące razem niecałe 5% wszystkich przypadków CAH, poza hamowaniem biosyntezy kortyzolu, zmniejszają również produkcję testosteronu, co powoduje zaburzenie maskulinizacji płodów męskich [32, 34].

Z uwagi na zdecydowanie najczęstsze występowanie najlepiej poznany jest związek ciąży z niedoborem 21-hydroksylazy. Niedobór tego enzymu ujawnia szerokie spektrum dolegliwości klinicznych, które nie stanowią oddzielnych chorób, lecz reprezentują różnego nasilenie jednej choroby i bezpośrednio wiążą się ze stopniem deficytu enzymatycznego [35]. Wyróżnia się dwa główne typy niedoboru 21-hydroksylazy: klasyczny i nieklasyczny [36]. Typ klasyczny jest dzielony dodatkowo na postać z utratą soli (*salt-wasting*) i postać czystej wirylizacji (*simple virilisation*), w zależności od występowania lub braku cech utraty soli we wczesnym dzieciństwie [33, 36].

Płodność kobiet z klasycznym typem CAH jest znacznie mniejsza niż kobiet zdrowych, gdyż oceniana na zaledwie 1/3 [37], przy czym jest ona większa w postaci z utratą soli niż w czystej wirylizacji [38]. Natomiast w typie nieklasycznym, w przypadku prawidłowego leczenia płodność nie różni się od obserwowanej u kobiet zdrowych [31]. Przyczyna obniżonej płodności jest złożona i wynika ze zwiększonej częstości oligoowulacji, nieprawidłowej budowy pochwy, zmniejszonej aktywności seksualnej oraz rzadszego wchodzenia w związki małżeńskie [38, 39]. Przyczyną rzadszego występowania owulacji jest podwyższone stężenie progesteronu, który wskutek hamowania wydzielania gonadotropin działa antykoncepcyjnie (*mini-pill*), oraz hiperinsulinizm, wtórny do otyłości (często obserwowanej w CAH), którego wynikiem jest zwiększone ryzyko rozwoju zespołu policystycznych jajników [40]. Ponadto w trakcie leczenia dochodzi niekiedy do wystąpienia stanu endogenego hipoandrogenizmu [41]. Ciąża u kobiety z niedoborem 21-hydroksylazy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, do których należą wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu płodu, rzucawka poporodowa i zwiększony odsetek cięć cesarskich, spowodowany androidalną budową miednicy [39, 41, 42]. Odsetek spontanicznych poronień w pierwszym trymestrze jest ponad 2-krotnie większy niż w populacji ogólnej i wydaje się on wynikać z nieprawidłowej aktywności ciała żółtego oraz nieprawi-

dłowej implantacji zarodka, uwarunkowanych hiperandrogenizmem [38]. Ponadto wskutek zwiększonego zapotrzebowania na steroidy w okresie porodu może wystąpić przełom nadnerczowy i dlatego poród powinien odbyć się w osłonie HC [37, 38].

Należy pamiętać, że z uwagi na podłoże genetyczne istnieje realne ryzyko wystąpienia tego schorzenia u potomstwa [42]. Biorąc pod uwagę poważne konsekwencje kliniczne nierozpoznania CAH, szczególnie u płodów żeńskich, w każdym przypadku CAH w ciąży, jeśli ojciec dziecka choruje też na niedobór 21-hydroksylazy lub jest nosicielem defektywnego genu, wskazane jest przeprowadzenie diagnostyki prenatalnej. Obecnie opiera się ona na analizie DNA alleli 21-hydroksylazy w próbkach kosmków kosmówki, pobranych w 10.–12. tygodniu ciąży [40]. W związku z wprowadzeniem tej czułej i relatywnie mało inwazyjnej metody, w praktyce zrezygnowano z przeprowadzania oceny biochemicznej płynu owodniowego oraz związanego z dużym ryzykiem popełnienia błędu typowania antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*) [35, 38].

Podstawową formą leczenia CAH jest podawanie glukokortykoidów w dawkach zapewniających prawidłową homeostazę energetyczną i glukozową organizmu, jak również zapobiegających stanowi nadmiaru androgenów [31, 33]. Jest ono niezbędne u wszystkich chorych z klasyczną postacią niedoboru 21-hydroksylazy oraz u objawowych pacjentek z postacią nieklasyczną [36]. U pacjentek cierpiących na postać choroby skojarzoną z utratą soli wymagane jest również zastosowanie fluorohydrokortyzonu [38]. Z wyjątkiem terapii prenatalnej, postępowaniem z wyboru w leczeniu CAH w ciąży jest stosowanie HC lub prednizonu, które charakteryzują się słabym przenikaniem przez łożysko, co zmniejsza ryzyko jatrogennych powikłań u płodu [31]. W większości przypadków nie jest wymagana zmiana dawki leku [37]. Wskutek syntezy przez ciało żółte 17-hydroksyprogesteronu związek ten oraz androstendion mają, szczególnie w pierwszym trymestrze, ograniczoną wartość jako markery efektywności terapii i dlatego większą wartość przypisuje się ocenie stężenia wolnego testosteronu [42]. Podobnie jak w chorobie Addisona, w przypadku wystąpienia przełomu nadnerczowego, ciężkiej ostrej choroby zakaźnej lub porodu u chorej z klasyczną postacią CAH obowiązuje zwiększenie dawki leku [41]. W postaci z utratą soli poza glukokortykoidami obowiązuje podanie mineralokortykoidów [33]. Należy jednak pamiętać, że zastosowanie tych ostatnich leków w zbyt wysokiej dawce powodować może, zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży, zwiększoną retencję płynów, nadciśnienie tętnicze, a nawet obraz zbliżony do stanu przerzucawkowego [41]. Okres ciąży jest przeciwwskazaniem do podawania sto-

sowanych niekiedy w terapii CAH antyandrogenów (flutamid, spironolakton, cyproteron), inhibitorów aromatazy (testolakton) oraz inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy (finasteryd) [41].

Pewne odmienności w postępowaniu dotyczą matek dzieci zagrożonych rozwojem klasycznego typu CAH [37, 40]. Lekiem z wyboru jest w tym przypadku deksametazon z uwagi na jego długi okres biologicznego półtrwania oraz dobrą przenikalność przez łożysko. Ta ostatnia jest konsekwencją braku powinowactwa do CBG oraz niepodlegania metabolizmowi przez dehydrogenazę 11-hydroksysteroidową w łożysku [39, 40]. Korzyści wynikające z włączenia deksametazonu w zapobieganiu wirylizacji wyraźnie przewyższają ryzyko wywoływania działań niepożądanych [35]. Leczenie deksametazonem powinno rozpocząć się przed 8. tygodniem ciąży, przy czym w celu zapewnienia stałego stężenia tego leku u płodu zalecana dawka dobową (ok. 20 mg/kg masy ciała matki) powinna być podawana w trzech dawkach podzielonych [34, 37]. W czasie terapii stężenie 17-hydroksyprogesteronu w płynie owodniowym powinno ulec normalizacji [35]. Wyniki leczenia zależą od momentu jego wdrożenia oraz są lepsze w przypadku stosowania deksametazonu w dawkach podzielonych [35, 42]. Jeśli analiza kariotypu przemawia za obecnością płci męskiej płodu lub też płci żeńskiej, lecz analiza DNA nie wykazuje defektu, leczenie się przerywa [40]. Płeć płodu można ustalić wcześniej, pomiędzy 6. i 11. tygodniem ciąży, przez analizę techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) w czasie rzeczywistym komórek płodowych obecnych w krwi matki w kierunku obecności regionu określającego płęć (SRY, *sex-determining region Y*) [42]. U 7 na 8 płodów (płody męskie i niedotknięte chorobą płody żeńskie) można zaprzestać dalszej terapii prenatalnej [35]. W pozostałych przypadkach terapia powinna być kontynuowana aż do dnia porodu [40], a efektywność leczenia oceniana przez stężenie w osoczu siarczanu dehydroepiandrosteronu, którego stężenie powinno być obniżone [40]. Można ponadto oceniać zawartość 17-hydroksyprogesteronu w płynie owodniowym oraz — w drugiej połowie ciąży — stężenie estriolu we krwi matki [40].

Nieporównanie mniej wiadomo na temat przebiegu ciąży w przypadku innych postaci CAH. Opisywano przypadki kobiet z niedoborem 11 $\beta$ -hydroksylazy, u których po włączeniu leczenia normalizowała się płodność i dlatego możliwe było zajście i donoszenie ciąży [32, 34]. W tych przypadkach postępowanie nie różniło się od zalecanego w niedoborze 21-hydroksylazy, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego, wymagającego u niektórych kobiet konieczności stosowania leków hipotensyjnych, zwłaszcza antagonistów wapnia [41]. W diagnostyce prenatalnej u tych kobiet zastoso-



wanie znajduje wykrycie zwiększonych stężeń 11-dezoksykortyzolu w płynie owodniowym oraz badania w kierunku obecności mutacji genu *P450c11* w materiale pochodzącym z kosmków kosmówki [32].

## Guz chromochłonny rdzenia nadnerczy

Guz chromochłonny (PHEO, *pheochromocytoma*) jest rzadką, gdyż szacowaną na około 0,1% przypadków, przyczyną nadciśnienia tętniczego. Do dzisiaj opisano ponad 200 przypadków jego ujawniania się w okresie ciąży [7]. Szacuje się, że PHEO u kobiet w ciąży występuje z częstością od 1:50 000 do 1:54 000 [43]. Postęp, wynikający z większej świadomości lekarskiej, pozwolił na wzrost rozpoznawalności PHEO u kobiet przed urodzeniem z 25% przed 1970 rokiem do ponad 85% w latach 90. [43].

Najczęstszymi objawami klinicznymi są: okresowe zwwyżki ciśnienia tętniczego, połączone ze zblednięciem skóry, bólem głowy, drżeniem rąk i kołataniem serca [44–46]. Uznawana za charakterystyczną dla tego guza triada objawów klinicznych pod postacią bólów głowy, kołatań serca lub nadmiernego pocenia występuje jednak rzadziej niż poza ciążą [47]. U części pacjentek nadciśnienie tętnicze może mieć charakter utrwalony [48]. Objawy kliniczne PHEO mogą po raz pierwszy ujawnić się w ciąży lub może w jej czasie dojść do ich nasilenia wskutek zwiększenia unaczynienia guza oraz wpływu czynników mechanicznych, takich jak ucisk powiększonej macicy lub ruchy płodu, które mogą stymulować wyrzut amin katecholowych [44]. W czasie porodu rolę czynnika wyzwalającego sekrecję amin katecholowych i przełom nadciśnieniowy mogą spełniać dodatkowo skurcze macicy i bóle partu, co tłumaczy większą śmiertelność matek w przypadku porodu przezpochwowego niż cięcia cesarskiego [44, 49]. W rzadkich przypadkach dojść może do wzrostu ciśnienia w następstwie zastosowania znieczulenia ogólnego [50]. Do rzadszych objawów klinicznych PHEO opisanych w ciąży należą: ból w klatce piersiowej, duszność, zaburzenia widzenia, ból brzucha, nudności, wymioty, obrzęk, hipotonia ortostatyczna, lęk oraz drgawki [43, 51]. Powikłaniem przełomu nadciśnieniowego w przebiegu PHEO może być krwawienie do guza (niekiedy prowadzące nawet do zgonu), niedokrwienie ważnych życiowo narządów, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu, a nawet zgon [45, 46]. Wynikiem niewydolności maciczno-łożyskowej może być wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, jego niedotlenienie i śmierć [48].

Obecność PHEO powinno się brać pod uwagę w każdym przypadku, w którym nadciśnienie tętnicze ujawnia się w pierwszej połowie ciąży, gdy ma charakter labilny lub towarzyszą mu bóle głowy, kołatanie serca lub wzmożone pocenie [44]. Jak uczy doświad-

czenie, u wielu kobiet, u których wykryto PHEO, wyjściowo rozpoznawano nadciśnienie indukowane ciążą [50]. W przeciwieństwie do tego ostatniego, w którego przebiegu nadciśnienie ujawnia się zwykle powyżej 20. tygodnia ciąży i towarzyszy mu często białkomocz, w przypadku PHEO początek nadciśnienia dotyczyć może każdego okresu ciąży, białkomocz zaś jest nieobecny [44, 46]. Poprawne zróżnicowanie PHEO i nadciśnienia indukowanego ciążą ma istotne znaczenie kliniczne. Poród, który powoduje ustąpienie objawów gestozy, może przynieść katastrofalne skutki w przypadku obecności nieleczonego PHEO [46].

W diagnostyce biochemicznej podstawowe znaczenie ma ocena wydalania amin katecholowych oraz ich metabolitów z moczem [21]. Z metabolitów większe znaczenie przypada metanefrynie i normetanefrynie, ponieważ czułość oznaczenia kwasu wanilinomigdałowego (VMA, *vanilylmandelic acid*) jest znacznie niższa. Zdaniem niektórych autorów szczególnie dużą wartość diagnostyczną przypisuje się 2-krotnemu równoczesnemu oznaczeniu w dobowej zbiorce moczu wydalania metanefryn, frakcjonowanych amin katecholowych oraz VMA [45, 49]. Poza oznaczeniem w moczu istnieje ponadto możliwość zbadania stężeń amin katecholowych i ich metabolitów w osoczu, choć istnieją wątpliwości co do wartości referencyjnych [44]. Dwukrotne stwierdzenie prawidłowego stężenia katecholamin oraz ich metabolitów w dobowej zbiorce moczu i/lub w osoczu czyni rozpoznanie PHEO bardzo mało prawdopodobnym [43]. Jako że w ciąży wydalanie amin katecholowych i ich metabolitów nie ulega zmianie lub nieznacznie rośnie [1], dlatego praktycznie nie istnieje ryzyko pokrywania się wyników pomiędzy zdrowymi kobietami w ciąży i ciężarnymi z PHEO. W ciąży nie zaleca się wykonywania testów prowokacyjnych [51]. Większość ich wydaje się związana z ryzykiem powikłań, a wartość uważanego za najbezpieczniejszy testu z klonidyną jest bardzo ograniczona [49, 51]. Diagnostyka lokalizacyjna PHEO w ciąży obejmuje USG oraz MRI nadnerczy [47, 48]. Scyntygrafia z zastosowaniem <sup>131</sup>I-metajodobenzyloguanindyny jest przeciwwskazana z uwagi na zwiększony wychwyty tego izotopu przez tarczycę płodu [46]. Można ją jednak wykonać po porodzie w przypadku, kiedy postępowanie zabiegowe ulega odłożeniu [21].

Celem leczenia PHEO w ciąży jest normalizacja ciśnienia tętniczego i zapobieżenie występowaniu innych objawów tego zespołu. Wyniki zestawienia 42 przypadków PHEO w ciąży przemawiają za tym, że zastosowanie efektywnego leczenia redukuje śmiertelność matek i płodów z 17 i 26% w przypadkach nieleczonych do odpowiednio 0 i 15% [44].

Choć podstawą leczenia PHEO jest postępowanie operacyjne polegające na resekcji guza po wcześniej-

szym farmakologicznym przygotowaniu pacjentki do zabiegu [21], charakter zastosowanej terapii zależy od okresu ciąży, w którym stawiane jest rozpoznanie. Zgodnie z obecnymi zaleceniami, jeśli obecność PHEO jest stwierdzana do 24. tygodnia ciąży, należy dążyć do jak najszybszego jego usunięcia [45]. Po 24. tygodniu wymiary macicy praktycznie wykluczają możliwość dokładnego zlokalizowania i usunięcia guza, dlatego za korzystniejsze dla pacjentki postępowanie w tym okresie ciąży uważa się farmakoterapię, umożliwiającą stabilizację stanu klinicznego matki i dziecka do momentu uzyskania dojrzałości płodu [49]. Normalizacja odchyleń wymaga zwykle 10–14 dni leczenia [43]. W przypadkach rozpoznania PHEO w późniejszych stadiach ciąży usunięcia guza dokonuje się często w trakcie cięcia cesarskiego, po wydobyciu płodu [7]. Podstawą leczenia zachowawczego PHEO w ciąży jest stosowanie antagonistów receptora  $\alpha$  i ewentualnie receptora  $\beta$ . Leczenie  $\alpha$ -adrenolityczne obniża ciśnienie tętnicze, natomiast antagoniści receptora  $\beta$ , poza słabszym efektem hipotensyjnym, zapobiegają tachykardii oraz innym zaburzeniom rytmu serca [47, 51]. Jak dotąd nie wykazano niekorzystnego wpływu nawet kilkumiesięcznego podawania antagonistów receptora  $\alpha$  na rozwój płodu, podczas gdy antagoniści receptora  $\beta$  mogą spowodować zwolnienie szybkości wzrostu płodu [43]. W długotrwałym leczeniu najczęściej stosuje się fenoksybenzaminę [45]. Wyjściowa dawka tego leku 2 razy 10–20 mg jest stopniowo zwiększana do momentu uzyskania kontroli nadciśnienia [7]. Prazosyna, chociaż słabsza, bardzo rzadko powoduje odruchową tachykardię i dlatego w przypadku jej podawania rzadziej zachodzi konieczność blokady receptora  $\beta$  [43, 48]. Terapia lekami  $\alpha$ -adrenolitycznymi powinna zawsze poprzedzać, najlepiej o 1–2 tygodnie, zastosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych [49]. W przypadku rozpoczęcia terapii od tych ostatnich leków istnieje duże ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego [49, 51]. Z podobnych względów w przypadku nadciśnienia uwarunkowanego PHEO należy unikać labetalolu, wykazującego silniejszy wpływ na receptory  $\beta$  niż  $\alpha$  [43]. Niektórzy autorzy, w celu lepszej kontroli reaktywności naczyń krwionośnych, są zwolennikami podawania siarczanu magnezu [21]. W najcięższych przypadkach PHEO, w których pod koniec trzeciego trymestru ciąży stwierdza się ciężkie i odporne na leczenie nadciśnienie tętnicze lub arytmie, można rozważyć włączenie inhibitora syntezy katecholamin, metyrozyny, choć doświadczenie ze stosowaniem tego leku w ciąży jest bardzo ograniczone [7].

## Rak nadnerczy

Jak dotąd opisano bardzo nieliczne przypadki raka kory nadnerczy, którego rozpoznanie postawiono

w okresie ciąży [52]. Opierało się ono na wykazaniu przerzutów w badaniach obrazowych (zwłaszcza USG) lub w czasie zabiegu operacyjnego [53]. Pomimo zastosowanego leczenia operacyjnego i chemioterapii rokowanie w tych przypadkach było najczęściej niekorzystne dla matki, natomiast nie obserwowano istotnych powikłań u płodu [53]. W jednym z opisanych przypadków z powodu obecności na powierzchni nowotworu receptorów dla LH/ $\beta$ -HCG w okresie ciąży obserwowano wzrost guza i nasilenie objawów zespołu Cushinga [52]. Z uwagi na rzadkość występowania raka nadnerczy w ciąży brakuje zaleceń dotyczących sposobu leczenia tych chorych i w związku z tym każdy taki przypadek powinien być traktowany indywidualnie.

Drugim zagadnieniem wymagającym omówienia jest przebyty wcześniej rak nadnerczy. Dane zarówno polskich [54], jak i zagranicznych [55] autorów pokazują, że w przypadku efektywnego leczenia chirurgicznego i farmakologicznego nie obserwowano w późniejszym okresie życia niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży oraz rozwój płodu, a nawet opisywano jej wystąpienie u osoby uprzednio mającej zaburzenia płodności [55]. A zatem przebycie raka kory nadnerczy nie powinno być uważane za przeciwwskazanie do macierzyństwa.

## Incidentaloma nadnerczy

Nazwą *incidentaloma* nadnerczy (AI, *adrenal incidentaloma*) określa się przypadkowe i nieoczekiwane rozpoznanie w czasie badania obrazowego, wykonywanego z innych wskazań, zmiany guzowatej w tym gruczole, niepowodującej uprzednio żadnych objawów klinicznych [56, 57]. Z uwagi na rzadkość wykonywania takich badań (praktycznie wyłącznie USG oraz MRI) w ciąży rozpoznanie *de novo* AI jest w tym okresie stawiane rzadko. W większości przypadków zmiana taka jest bowiem rozpoznawana przed zajściem w ciążę, co umożliwia wcześniejsze określenie jej charakteru [58]. W populacji ogólnej częstość zmian o morfologii AI ocenia się na około 3%, przy czym 90% z nich ma średnicę poniżej 2 cm [58]. Brakuje analogicznych danych dla kobiet w ciąży i po porodzie. Należy wyraźnie podkreślić, że określenie AI nie precyzuje jej charakteru i że pod tym rozpoznaniem mogą ukrywać się choroby, które w istotny sposób wpływają na stan zdrowia pacjentki, takie jak pierwotny rak kory nadnerczy, przerzuty nowotworowe do tego narządu oraz — co ma większe znaczenie w okresie ciąży — hormonalnie czynne zmiany w nadnerczach: PHEO, hiperaldosteronizm pierwotny oraz zespół Cushinga [56, 59]. Z drugiej strony, może to być zmiana o znikomym znaczeniu, taka jak: nieaktywny hormonalnie gruczolak (zdecydowanie najczęstsza przyczyna AI), torbiel, myelolipoma lub rzadziej tłuszczak, która nie wpływa ani na

stan zdrowia pacjentki, ani często nie uzasadnia ryzyka związanego z wykonaniem zabiegu chirurgicznego [56, 60, 61]. Przyjmuje się, że w populacji ogólnej prawdopodobieństwo ujawnienia się pod postacią AI guza chromochłonnego wynosi około 5%, nadczynności glukokortykoidowej nadnerczy (włączając w to subkliniczny zespół Cushinga) — 4,9–12%, podczas gdy nadczynności mineralokortykoidowej — 1,5–3,3% [58]. Natomiast bezobjawowy klinicznie rak kory nadnerczy i niepowodujące objawów przerzuty do tego gruczołu w grupie kobiet w okresie prokreacyjnym stanowią prawdziwą kazuistykę [60].

Brakuje swoistych zaleceń dotyczących postępowania w przypadku stwierdzenia AI w ciąży. Korzyści z rozpoznania określonej choroby nadnerczy powinny być uwzględnione w kontekście całościowym. Dlatego określone postępowanie diagnostyczne i lecznicze powinny być podejmowane jedynie wtedy, gdy prawdopodobnie przyniesie to korzyść pacjentce oraz płodowi [60]. Wydaje się jednak, że w grupie młodych kobiet badania takie należy wykonywać rutynowo, najlepiej przed zajściem w ciążę. Choć brakuje analogicznych zaleceń dla kobiet w ciąży, biorąc pod uwagę niekorzystny wpływ nadmiaru hormonów kory i rdzenia nadnerczy na ciążę oraz ryzyko związane z przeoczeniem dysfunkcji hormonalnej nadnerczy, a zwłaszcza PHEO i niedoczynności kory, uważamy jednak za uzasadnione przeprowadzenie takiej diagnostyki również w tej grupie kobiet. W odczuciu autorów artykułu w każdym przypadku zmiany guzowatej nadnerczy, jeśli uprzednio nie przeprowadzono diagnostyki lub nie zdecydowano się na leczenie radykalne, należy w ciąży dokonać oceny hormonalnej nadnerczy. Pozytywny wynik uzyskany w teście przesiewowym wymaga weryfikacji i zastosowania właściwego leczenia [57, 62]. Poza obligatoryjnym badaniem w kierunku PHEO i zespołu Cushinga u kobiet z nadciśnieniem i/lub hipokaliemią, diagnostyka powinna uwzględniać również badania w kierunku hiperaldosteronizmu pierwotnego [59, 63]. Diagnostyka w kierunku niedoczynności nadnerczy, u podłoża której może leżeć naciek lub efekt masy, powinna być podjęta u wszystkich pacjentek z obustronnymi zmianami w nadnerczach [61, 63].

Bezobjawowe hormonalnie nieaktywne gruczolaki nadnerczy nie wymagają w okresie ciąży prawie nigdy leczenia. Wynika to z faktu, że ryzyko ich powiększenia w ciąży jest niewielkie [58]. Natomiast w przypadku występowania cech nadprodukcji hormonów lub też istnienia podejrzenia nowotworu złośliwego obowiązuje postępowanie typowe dla tych schorzeń [56].

## Wtórna niedoczynność nadnerczy

Choć wtórna niedoczynność nadnerczy jest schorzeniem przysadki, a nie nadnerczy, wspomniano o niej

w niniejszej pracy, ponieważ jej manifestacja kliniczna jest zbliżona do obserwowanej w chorobie Addisona. Do wtórnej niedoczynności nadnerczy może dochodzić w przebiegu poporodowej martwicy przysadki (zespół Sheehana) oraz jej limfocytnego zapalenia [5, 10]. Ich różnicowanie z chorobą Addisona ma istotne znaczenie kliniczne z uwagi na częściowe odmienności w leczeniu [64, 65]. W przeciwieństwie do choroby Addisona, zespół Sheehana oraz większość przypadków limfocytnego zapalenia przysadki ujawnia się po porodzie, a nie w ciąży i w przypadku zespołu Sheehana dotyczy zwykle porodów powikłanych. O ile zespół Sheehana charakteryzuje się uogólnionym niedoborem wielu hormonów przysadkowych, o tyle limfocytnie zapalenie przysadki może dotyczyć tylko niedoboru niektórych z nich, zwłaszcza ACTH [65]. Za obecnością zespołu Sheehana przemawia współistnienie wykładników niedomogi nadnerczy z innymi objawami, takimi jak: brak lub słaba laktacja, utrata owłosienia łonowego i pachowego, zahamowanie odrostu włosów w okolicy łonowej, słabe gojenie się ran po cięciu cesarskim oraz uogólnione osłabienie [64]. Natomiast za zapaleniem przysadki mogą przemawiać objawy wtórne do jej powiększenia: bóle głowy, zaburzenia w polu widzenia czy podwójne widzenie [65]. Jako że limfocytnie zapalenie przysadki, podobnie jak choroba Addisona, znamiennej części kojarzy się z chorobami autoimmunologicznymi — zwłaszcza tarczycy, cukrzycą typu 1, niedoczynnością przytarczyc, moczówką prostą, zanikowym zapaleniem żołądka, niedokrwistością Addisona-Biermera [65], a nawet samą chorobą Addisona, niedobór zaś ACTH może stanowić jedyną manifestację kliniczną — uzasadnione wydaje się stwierdzenie, że w każdym przypadku niewydolności nadnerczy w ciąży i po porodzie należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku jej postaci wtórnej.

## Podsumowanie

Rozpoznawanie schorzeń nadnerczy w okresie ciąży może stanowić istotny problem diagnostyczny, zwłaszcza wówczas, kiedy nie zostały one zdiagnozowane wcześniej. Objawy związane z ich obecnością mogą być bowiem błędnie interpretowane jako manifestacja kliniczna samej ciąży. Ponadto zwiększona aktywność osi PPN oraz układu RAA utrudnia interpretację uzyskanych wyników badań hormonalnych oraz może częściowo kompensować występujący u chorych deficyt hormonalny. Wybitnie niekorzystny wpływ niektórych schorzeń nadnerczy na przebieg ciąży i okresu okołoporodowego oraz na rozwój płodu, jak również możliwość zapobieżenia wystąpienia tych powikłań w przypadku odpowiednio wczesnego postawienia rozpoznania i zastosowania odpowiedniego leczenia, przema-

wiają za koniecznością zachowania świadomości lekarskiej co do możliwości ich występowania. W przypadku nawet najmniejszego podejrzenia o chorobę nadnerczy wymagane jest przeprowadzenie kompleksowej diagnostyki różnicowej oraz często szybkie zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pomimo niewątpliwego postępu w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób nadnerczy w ciąży, w przypadku niektórych z nich wykrywane w ciąży przypadki stanowią jedynie wierzchołek góry lodowej.

## Piśmiennictwo

- Malee MP. Pituitary and adrenal disorders in pregnancy. W: Gabbe SG, Nieblyl JR, Simpson JL (red.). *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2007; 39P: 1211–1254.
- Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26: 775–799.
- Polli N, Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Cushing's syndrome in pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1045–1050.
- Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 129–135.
- Foyouzi N, Frisbaek Y, Norwitz ER. Pituitary gland and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 873–892.
- Kita M, Sakalidou M, Ioannis S i wsp. Cushing's syndrome in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Hormones* 2007; 6: 242–246.
- Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 1–20.
- Nicholls MG, Robertson JL, Inagami T. The renin-angiotensin system in the twenty-first century. *Blood Press* 2001; 10: 327–343.
- Polli N, Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Cushing's disease and pregnancy. *Pituitary* 2004; 7: 237–241.
- Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 99–116.
- Yawar A, Zuberi LM, Haque N. Cushing's disease and pregnancy: case report and literature review. *Endocr Pract* 2007; 13: 296–299.
- Chico A, Manzanera JM, Halperin I i wsp. Cushing's disease and pregnancy: report of six cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64: 143–146.
- Krysiak R, Okopień B, Łabuzek K i wsp. Hiperaldosteronizm pierwotny — nowe spojrzenie na starą chorobę. *Pol Arch Wewn* 2004; 112: 1241–1248.
- Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Hiperaldosteronizm pierwotny. *Przegl Lek* 2007; 64: 31–36.
- Matsumoto J, Miyake H, Isozaki T i wsp. Primary aldosteronism in pregnancy. *J Nippon Med Sch* 2000; 67: 275–279.
- Webb JC, Bayliss P. Pregnancy complicated by primary aldosteronism. *South Med J* 1997; 90: 243–245.
- Lotgering FK, Derckx FM, Wallenburg HC. Primary hyperaldosteronism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 986–998.
- Okawa T, Asano K, Hashimoto T i wsp. Diagnosis and management of primary aldosteronism in pregnancy: case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 2002; 19:31–36.
- Wang W, Long W, Li G i wsp. Primary aldosteronism in pregnancy: review of cases. *Chin Med J* 1999; 112: 574–575.
- Fujiyama S, Mori Y, Matsubara H i wsp. Primary aldosteronism with aldosterone-producing adrenal adenoma in a pregnant woman. *Intern Med* 1999; 38: 36–39.
- Hague WM. Drugs in pregnancy. *Endocrine disease (including diabetes)*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 877–889.
- Gradden C, Lawrence D, Doyle PM i wsp. Uses of error: Addison's disease in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 1197.
- Wälinder O. Addison disease during pregnancy — a diagnostic dilemma. Symptoms are similar to normal pregnancy problems. *Lakartidningen* 2005; 102: 1988–1990.
- Ambrosi B, Barbetta L, Morriconi L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 698–702.
- Ten S, New M, Maclaren N. Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909–2922.
- Adonakis G, Georgopoulos NA, Michail G i wsp. Successful pregnancy outcome in a patient with primary Addison's disease. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 90–92.
- Trainer PJ. Corticosteroids and pregnancy. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 375–380.
- Prihoda JS, Davis LE. Metabolic emergencies in obstetrics. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 301–318.
- Lakasing L, Williamson C. Obstetric complications due to autoantibodies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 149–175.
- van der Spuy ZM, Jacobs HS. Management of endocrine disorders in pregnancy. Part II. Pituitary, ovarian and adrenal disease. *Postgrad Med J* 1984; 60: 312–320.
- Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Wrodzony przerost nadnerczy na tle niedoboru 21-hydroksylazy steroidowej. *Pol Merkur Lek* 2006; 20: 236–241.
- Krysiak R, Marek B, Okopień B. Rzadkie zaburzenia wrodzone steroidogenezy nadnerczowej. *Endokrynol Pol* 2008; 59: 354–365.
- Deaton MA, Glorioso JE, McLean DB. Congenital adrenal hyperplasia: not really a zebra. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1190–1196.
- New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 75–83.
- Forest MG, Tardy V, Nicolino M i wsp. 21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol* 2005; 66: 225–232.
- Miller WL. Congenital adrenal hyperplasia in the adult patient. *Adv Intern Med* 1999; 44: 155–173.
- Arlt W, Krone N. Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2007; 68 (supl. 5): 158–164.
- Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Claahsen-van der Grinten HL i wsp. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2005; 8: 54–66.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245–291.
- Forest MG. Congenital adrenal hyperplasia, prenatal diagnosis and therapy. *Encyclopedia of Endocrine Disorders* 2004; 538–548.
- Garner PR. Congenital adrenal hyperplasia in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 446–456.
- Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2007; 67: 53–60.
- Lyman DJ. Paroxysmal hypertension, pheochromocytoma, and pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 153–158.
- Dugas G, Fuller J, Singh S i wsp. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. *Can J Anaesth* 2004; 51: 134–138.
- Kalra JK, Jain V, Bagga R i wsp. Pheochromocytoma associated with pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 305–308.
- Mannelli M, Bemporad D. Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 567–571.
- Ahlawat SK, Jain S, Kumari S i wsp. Pheochromocytoma associated with pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 728–737.
- Grodski S, Jung C, Kertes P i wsp. Phaeochromocytoma in pregnancy. *Intern Med J* 2006; 36: 604–606.
- Bullough A, Karadia S, Watters M. Phaeochromocytoma: an unusual cause of hypertension in pregnancy. *Anaesthesia* 2001; 56: 43–46.
- Huddle KR, Nagar A. Phaeochromocytoma in pregnancy. *Aust. N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 203–206.
- Almog B, Kupferminc MJ, Many A i wsp. Pheochromocytoma in pregnancy — a case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 709–711.
- Wy LA, Carlson HE, Kane P i wsp. Pregnancy-associated Cushing's syndrome secondary to a luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor-positive adrenal carcinoma. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 413–417.
- White FA. Functioning adrenal cortical carcinoma in pregnancy. *South Med J* 1994; 87: 380–383.
- Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska B, Perkowicz J i wsp. Successful pregnancy following surgery for a masculinizing adrenocortical carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983; 16: 107–111.
- Coonrod DV, Rizkallah TH. Virilizing adrenal carcinoma in a woman of reproductive age: a case presentation and literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1912–1914.
- Young WF Jr. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601–610.
- Thompson GB, Young WF Jr. Adrenal incidentaloma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 84–90.
- Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Incidentaloma: jedno z największych wyzwań współczesnej endokrynologii. *Pol Merkur Lek* 2006; 21: 73–79.
- Aron DC. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 335–342.
- Mansmann G, Lau J, Balk E i wsp. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 309–340.
- Aron DC, Kievit J. Adrenal incidentalomas. W: Schwartz MD (red). *Advances in endocrinology* 2004; 411–425.
- Bertherat J, Mosnier-Pudar H, Bertagna X. Adrenal incidentalomas. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 58–63.
- Munver R, Fromer DL, Watson RA i wsp. Evaluation of the incidentally discovered adrenal mass. *Curr Urol Rep* 2004; 5: 73–77.
- Keleçtimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003; 6:181–188.
- Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Zapalenie przysadki mózgowej. *Przegl Lek* 2007; 64: 515–520.