

ENDOKRINOPATIE V GRAVIDITE

Zuzana Nižňanská, Miroslav Korbeľ, Miroslav Borovský, Juraj Payer

Endokrinopatie v tehotnosti môžu negatívne ovplyvňovať priebeh tehotnosti a zvyšovať perinatálnu morbiditu a mortalitu, ak nie sú adekvátne sledované a liečené. V práci je prehľad údajov o manažmente porúch štítnej žľazy, prístítnych teliesok, nadobličiek a hypofýzy v gravidite, pri pôrode a v popôrodnom období. Potrebná je dôsledná spolupráca endokrinológa a gynekológa.

Kľúčové slová: endokrinopatie, štítna žľaza, prístítna telieska, nadobličky, hypofýza, gravidita

ENDOCRINOPATHIES AND PREGNANCY

Endocrinopathies if not treated sufficiently influence negatively both perinatal morbidity and mortality. Management of thyroidal, parathyroidal, adrenal and pituitary disorders in pregnancy, peripartal and postpartum period is discussed. Close cooperation of gynecologist and endocrinologist is necessary.

Key words: endocrine disorders, thyreopathies, parathyroid, adrenal, pituitary disorders, pregnancy

Gynekol. prax 2011; 9 (3): 167-174

Úvod

Od samého začiatku sa činnosť endokrinných žliaz prispôbuje potrebám gravidity. V prípade porušenej činnosti endokrinných žliaz je ohrozený nielen celkový zdravotný stav matky, ale aj tehotnosť (potratom, predčasným pôrodom, nepriaznivým vplyvom na vývoj plodu, vyššou perinatálnou morbiditou a mortalitou)⁽¹⁾. Z toho vyplýva dôležitosť poznania a liečby endokrinopatií existujúcich už pred tehotnosťou aj vyhľadávania a riešenia tých, ktoré vzniknú alebo sa manifestujú až počas tehotnosti⁽¹⁾.

PORUCHY FUNKCIE ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

Ochorenia štítnej žľazy patria medzi najčastejšie choroby komplikujúce tehotnosť. Kým incidencia manifestnej dysfunkcie štítnej žľazy u tehotných sa zvyčajne udáva 1-2%, novšie správy ukazujú, že subklinické formy hyper- a hypotyreózy sú ešte častejšie, ale ostávajú nepoznané. Incidencia stúpa s vekom tehotnej. Častejšia je u žien s infertilitou. Zvyšujúci sa počet tehotností žien vo vyššom veku a tehotností po asistovanej reprodukcií znamená následne vyšší výskyt tyreopatií u tehotných. Tyreopatie sú príčinou spontánnych potratov, predčasných pôrodov, neskorých komplikácií tehotnosti, aj novorodeneckej mortality a morbiditu. Ich korekcia je nevyhnutná na optimalizáciu peripartálnych výsledkov^(1,3).

Etiológia tyreopatií v gravidite

Príčinou dysfunkcie štítnej žľazy („laboratórnej hypertyreózy“) v 1. trimestri je vysoká produkcia ľudského chorionogonadotropínu (hCG) a „prestrelenie“ jeho fyziologického stimulačného účinku na štítnu žľazu. V 3. trimestri dochádza k dysfunkcii najčastejšie v súvislosti s prostaglandínovým mechanizmom nástupu preeklampsie^(1,3,4).

Pri liečbe hypotyreózy je potreba hormónov štítnej žľazy v tehotnosti vyššia ako u netehotných. Zvýšenie je individuálne, približne o 10-15% každý trimester, priemerne sa udáva o 25-50 µg tyroxínu denne viac ako pred graviditou.

Ak bola pred tehotnosťou produkcia štítnej žľazy hranične v norme, pri zvýšení nárokov v tehotnosti sa stáva nedostatočnou a dochádza k rozvoju hypotyreózy^(1,3,4).

V tehotnosti dochádza k zmenám imunitného systému, ktoré môžu byť podkladom vzniku autoimúnnej tyreopatie. Rovnako môžu spôsobiť aktiváciu alebo zhoršenie už existujúceho ochorenia. Opísané sú však častejšie prípady zlepšenia autoimúnnej tyreopatie v gravidite pod vplyvom zvýšenia imunotolerancie^(1,2,3,6).

Najčastejšou príčinou tyreopatií v tehotnosti sú ochorenia štítnej žľazy známe už pred tehotnosťou (Gravesova-Basedowova choroba, autoimúna tyreoiditída - morbus Hashimoto). V prípadoch klinicky evidentnej nodóznej strumy treba myslieť aj na možnosť tumoru - benígneho adenómu alebo karcinómu štítnej žľazy^(2,3).

Diagnostika tyreopatií v gravidite

K štandardným vyšetreniam vočasnej tehotnosti patrí u zdravých žien skríning funkcie štítnej žľazy. Robí sa odber periférnej krvi na vyšetrenie tyreostimulačného hormónu (TSH) a protilátok proti tyreoperoxidáze (anti-TPO)⁽⁴⁾.

Pri patologickom náleze TSH treba vyšetriť hladiny periférnych hormónov - tyroxínu (fT₄) a trijódtyronínu (fT₃). Pri manifestnej hypotyreóze sa nachádza vysoké TSH pri zníženom fT₄. Pre autoimúnu tyreoiditídu je typický nález zvýšených protilátok okrem anti-TPO aj proti tyreoglobulínu (anti-TG). Pri Gravesovej-Basedowovej chorobe sú to aj protilátky proti TSH receptoru^(3,5).

V prípade podozrenia na tyreopatiu je indikované vyšetrenie endokrinológom. Na posúdenie morfológie štítnej žľazy sa využíva ultrasonografia. V gravidite je v prípade potreby možná aj punkčná aspiračná biopsia. U tehotných nemožno použiť rádioizotopové vyšetrovacie metódy^(1,2,3).

Dysfunkcia štítnej žľazy

Dysfunkcia štítnej žľazy sa často vyskytuje v súvislosti s hyperemézou tehotných - prítomné môžu byť príznaky

hypertyreózy. Obyčajne spontánne odznejú do 16. týždňa a nevyžadujú liečbu. Niektorí autori považujú podávanie tyreostatík za kontraindikované, iní odporúčajú krátkodobú antityroidnú liečbu, ktorá je efektívna a možno ju postupne vysadiť^(1,2,3).

Takzvaná „pseudohypertyreóza“ („laboratórna alebo gestačná hypertyreóza“) môže byť aj súčasťou pre eklampsie. Po pôrode ochorenie spontánne odznie. Nevyžaduje žiadne liečebné opatrenia, podávanie tyreostatík je kontraindikované. V prípade pretrvávania klinických príznakov by mala byť funkcia štítnej žľazy monitorovaná aj počas šestonedelia^(2,3,6).

Hypertyreóza v gravidite

Najčastejšou príčinou hypertyreózy v tehotnosti je Gravesova-Basedowova choroba. Má tendenciu k exacerbácii počas prvého trimestra, zlepšuje sa alebo úplne odznieva v neskorších štádiách a môže znovu vzplanúť po pôrode^(3,4,5). Zle liečená hypertyreóza môže viesť ku kongestívnemu zlyhaniu srdca matky, k potratu, predčasnému pôrodu, preeklampsii, intrauterinnej rastovej retardácii plodu, zvýšenej perinatálnej mortalite a morbidite aj materskej mortalite. Riziko komplikácií je vyššie, ak sa liečba hypertyreózy začína až v tehotnosti, ako keď je diagnostikovaná a liečená už pred graviditou. 40 % detí matiek s hypertyreózou má predpoklad vzniku dysfunkcie štítnej žľazy^(4,6).

Diferenciálne diagnosticky treba odlišiť gestačnú hypertyreózu, pretože na rozdiel od nej Gravesova choroba vyžaduje urýchlene adekvátnu liečbu^(2,3,5).

V liečbe sa štandardne využívajú tionamidy (carbimazol, metimazol a propyltiouracyl), ktoré inhibujú biosyntézu T₃ a T₄. Preferovaným liekom v tehotnosti je propyltiouracyl. Dôvodom je raritne opisovaný negatívny vplyv carbimazolu na plod (aplasia cutis). Nie je však v gravidite kontraindikovaný. Všetky uvedené tyreostatiká sú strumigény a prechádzajú placentou do obehu novorodenca. Nadmerná dávka môže vyvolať rast strumy a hypotyreózu matky aj plodu. Závažným vedľajším účinkom liečby je agranulocytóza, v prípade propyltiouracylu hepatotoxicita. Samotná Gravesova choroba môže byť združená s autoimúnnou trombocytopeniou a hemolytickou anémiou. Tieto komplikácie si vyžadujú okamžitú starostlivosť hematológa a liečbu. Odporúča sa pravidelne kontrolovať krvný obraz, prísne sledovať klinické príznaky (škriabanie v hrdle, príznaky chrípky). Betablokátoary sa podávajú na potlačenie prejavov sympatikotónie, ktoré sú prítomné pri základnom ochorení. Potreba liečby je obyčajne prechodná (1-3 týždne), kým sa základné ochorenie stabilizuje^(2,3,5). Tehotnú po nastavení liečby treba kontrolovať v 6-8-týždňových intervaloch a podľa potreby aj častejšie^(3,4). Sledovať treba aj stav plodu. Pacientka by mala byť udržiavaná v ľahko hypertyroidnom stave. Dávku antityroidnej medicíny v jednotlivých trimestroch treba upravovať a udržiavať na čo najnižšej dávke. Po docelení stabilizácie stavu sa k udržiavacej liečbe niekedy pridáva malá dávka tyroxínu za účelom zníženia rizika tyreotoxikózy aj ras-

tu strumy. Sérové tyreostimulačné protilátky prechádzajú placentou. Môžu stimulovať fetálnu štítnu žľazu a spôsobíť fetálnu tyreotoxikózu pri 2,6 % plodov aj v prípade, že sú matky eutyroidné. Klinickými príznakmi fetálnej tyreotoxikózy sú pretrvávajúca tachykardia plodu, fetálna struma, frontálny hrbolček, predčasná kraniosynostóza, rastová retardácia a zlyhanie srdca (sú diagnostikovateľné ultrazvukom). Indikovaná je liečba plodu in utero tionamidmi, aj ak je matka dobre kompenzovaná. Dávku treba titrovať podľa srdcovej frekvencie plodu. Liečba má trvať do konca tehotnosti. Každý novorodenec narodený matke s hypertyreózou má byť cielene vyšetrený, so zameraním na stav štítnej žľazy aj na možné následky intrauterinnej liečby^(3,5,6,7).

Dojčenie je možné aj vtedy, ak liečba pokračuje po pôrode. Preferovaným liekom počas dojčenia je propyltiouracyl, pretože do materského mlieka ho prechádza len nesignifikantné množstvo. Dlhodobá bezpečnosť liečby však bola potvrdená aj pri metimazole a karbimazole. Potrebná je pravidelná kontrola dieťaťa, pretože sa môže vyskytnúť materskou liečbou navodená hypotyreóza u dojčených detí^(2,3).

Hypotyreóza v gravidite

Hypotyreóza je často nediodagnostikovaná porucha činnosti štítnej žľazy. Vyskytuje sa u 2,5 % tehotných. Celosvetovo najčastejšia príčina je nedostatočný prísun jódu v potrave. V populácii bez endemického nedostatku jódu, aká je aj na Slovensku, je najčastejšou príčinou autoimúnnu difúzna lymfoidná tyreoiditída. Môže byť aj v súvislosti s autoimunitným ochorením napríklad u diabetičiek I. typu, žien so systémovým lupus erythematoses, Sjögrenovým syndrómom a s glomerulonefritídou. Hypotyreóza zvyšuje riziko tehotenských strát, komplikácií včasnej aj neskorkej gravidity, negatívne ovplyvňuje vývoj mozgu a kognitívnych funkcií plodu^(1,2,5).

Požiadavky materského organizmu na hormóny štítnej žľazy sú v tehotnosti zvýšené. Pri substituovej liečbe je potreba zvýšenia individuálna - v I. trimestri až do 30 %, v I. polovici tehotnosti niekedy o 50 % pôvodnej dávky. Súčasné užívanie železa a/alebo kalcia znižuje absorpciu tyroxínu a môže spôsobiť potrebu zvýšenia dávky. Fetálny tyroxín v II. polovici tehotnosti môže transplacentárnym prechodom zlepšiť materskú hladinu periférnych hormónov, a tak znížiť požiadavky na substitúciu. Po pôrode potreba tyroxínu obyčajne klesá^(1,3).

Tehotná s hypotyreózou by mala byť sledovaná každých 8-12 týždňov za účelom stanovenia adekvátnej dávky liečby a vylúčenia predávkovania. Najvhodnejším markerom je sledovanie hladiny TSH. Pri pôrode treba o liečbe informovať neonatológa, aby sa u dieťaťa mohlo urobiť cieľené vyšetrenie. Dojčenie je možné. Treba ďalej sledovať funkciu štítnej žľazy aj po pôrode a podľa aktuálneho stavu a potreby upraviť dávku substituovej liečby^(2,3,8,9,10).

Postpartálna dysfunkcia štítnej žľazy

Bez ohľadu na stav funkcie štítnej žľazy pred pôrodom môžu sa u matiek vyvinúť rôzne formy postpartál-

nej dysfunkcie štítnej žľazy. Zvyčajne má autoimunitný pôvod. Incidencia sa uvádza 4-9%. Väčšinou sa manifestuje za 1-6 mesiacov po pôrode. Nepriaznivo ovplyvňuje laktáciu, často vedie k zmenám nálady, depresiám, neskôr k poruchám menštruačného cyklu.

U tretiny postihnutých v prvej fáze nastupuje tyreotoxikóza, v druhej fáze asi o 1-2 mesiace hypotyreóza a po nich dochádza k eutyroidnému stavu. U niektorých žien chýba fáza hypertyreózy a až u 60% môže chýbať fáza hypotyreózy. Pridružená môže byť aj ťažká hypertenzia. Asi u 40% sa ochorenie prejaví hypotyreózou, ktorá môže byť prechodná alebo trvalá. Klinicky sa prejavuje depresiou a myalgiami. U časti pacientok s postpartálnou tyreoiditídou sa vyliečia hypotyreóza do 2-4 rokov po pôrode^(2,3).

Pri postpartálnej tyreoiditíde liečba tyreotoxikózy nie je potrebná - odznie spontánne. Hypotyreózu však treba liečiť substitúciou tyroxínom. Po pol roku treba liečbu prerušiť a kontrolovať funkciu štítnej žľazy. Tak možno zistiť, či bola hypotyreóza prechodná alebo trvalá. Pacientky s postpartálnou tyreoiditídou musia byť dlhodobo sledované, po normalizácii sa odporúča kontrolovať funkciu štítnej žľazy raz ročne^(2,3,5).

Struma v tehotnosti

Tehotnosť má strumigénny efekt. Objem štítnej žľazy sa zvyšuje z priemerných 20,2 ml v 18. týždni na 24,1 ml v 36. týždni. Tehotnosť tiež môže spôsobiť sformovanie nových uzlíkov. Pri aspiračnej biopsii sa najčastejšie nájde benígna nodulárna hyperplázia. Tieto zmeny nebývajú sprevádzané zmenou hladiny hormónov štítnej žľazy^(2,3).

Veľmi dôležité je odlíšiť benígnu strumu v tehotnosti od toxického adenómu a diferencovaného karcinómu štítnej žľazy. *Toxický adenóm* sa prejaví príznakmi tyreotoxikózy a lieči sa podľa podobných pravidiel ako basedovská tyreotoxikóza^(3,5,8,9).

Karcinóm štítnej žľazy je jedným z najčastejších karcinómov u žien v reprodukčnom veku. Prezentuje sa ako hrčka, ktorá rapídne rastie počas tehotnosti. Diagnostika je postavená na výsledku aspiračnej biopsie. Podľa štúdií 78-93% rýchlorašúcich uzlov v gravidite je na podklade papilárneho karcinómu. Diagnóza je obvyčajne známa už v I. trimestri, preto ak je to potrebné, tyreoidektómiu možno vykonať v II. trimestri. Možno ju odložiť až na obdobie po pôrode, ak bola stanovená v neskoršej tehotnosti. Odloženie tyreoidektómie o 6-8 mesiacov a viac neovplyvní nepriaznivo prognózu pacientky - je dobrá, s dlhým prežívaním. Ukončenie tehotnosti pri diagnóze karcinómu nie je potrebné^(3,8,10).

PORUCHY PRIŠTÍTNYCH TELIESOK

Poruchy prištítnych teliesok (hyper- alebo hypoparatyreóza) sú v populácii zriedkavé a adekvátne k tomu sú len raritne diagnostikované v tehotnosti. Maligne zmeny prištítnych teliesok sú extrémne zriedkavé^(3,5,11).

Porucha funkcie prištítnych teliesok ovplyvňuje metabolizmus kalcia u matky aj plodu. Ak je tehotná hyperkalcemická, voľné kalcium prechádza placentou a narušuje je-

ho rovnováhu u plodu. Plod sa prispôbuje relatívnemu nadbytku kalcia prostredníctvom negatívnej väzby a potlačením aktivity vlastných prištítnych teliesok. Po pôrode sa znižuje prísun kalcia, novorodenec môže byť výrazne hypokalcemický, čo sa prejaví kŕčovými stavmi a tetániou. Ak je tehotná, naopak, hypokalcemická, stúpa fetálna sekrécia parathormónu a dochádza k zvýšeniu činnosti fetálnych prištítnych teliesok, v ťažších prípadoch k demineralizácii plodu, až k jeho intrauterinnému odumretiu^(1,5,11).

Diagnostika je sťažená hlavne pri asymptomatických formách. Zistí sa obvyčajne náhodne, keď sa pri biochemickom vyšetrení z iných dôvodov objaví hyperkalcémia. Môže súvisieť aj s poklesom materských albumínov, na ktoré sa kalcium viaže. Hyperparatyreózu potvrdí laboratórny nález zvýšenej hladiny voľného parathormónu súčasne s hyperkalcémiou a hyperkalcúriou v 24-hodinovej vzorke moču. Dá sa dokázať poklesom kostnej denzity pomocou denzitometrie. USG vyšetrenie môže odhaliť tumor, ale má veľmi slabú senzitivitu oproti scintigrafii, ktorá je v gravidite kontraindikovaná. Liečba je primárne chirurgická, ak je kontraindikovaná, je možná liečba cinakalcetom^(3,5,11).

Hyperparatyreóza

Najčastejšie sa vyskytuje asymptomatická forma hyperparatyreózy. Pri rozvinutom ochorení sú klinickými prejavmi smäd, vracanie, bolesti brucha, príznaky renálnej koliky alebo pankreatitídy, bolesti v kostiach a svalová slabosť. Materský syndróm sa môže tiež objaviť až po pôrode (až do 2 mesiacov) súčasne so záchvatom a zistením hypokalcémie u novorodenca^(3,5,11).

Jedinou definitívnou *liečbou* primárnej hyperparatyreózy je operácia. Ak je potrebné operovať v tehotnosti, odporúča sa v II. trimestri. Rozhodnutie o operácii závisí od stupňa materskej hyperkalcémie. Pri akútnej hyperkalcémií je indikovaná masívna hydratacia, podávanie furosemidu intravenózne, kalcitonín, v prípade potreby aj hemodialýza, čo pacientku predoperačne stabilizuje. U žien so stredným stupňom primárnej hyperparatyreózy (sérové kalcium < 2,6 mmol/l) možno zaujať expektačný postup a vyčkať do pôrodu. V týchto prípadoch je indikovaná dôsledná hydratacia a pravidelné sledovanie klinického stavu a laboratórnych parametrov. Pre vedenie pôrodu nie sú zvláštne odporúčania. Po pôrode musí byť pozorne sledované a vyšetrené aj dieťa so zameraním na príznaky zmien rovnováhy kalcia^(5,11).

Hypoparatyreóza

Hypoparatyreóza býva v dôsledku chirurgického odstránenia prištítnych teliesok pri operácii štítnej žľazy. Poruchu môže spôsobiť aj inaktivita parathormónu zapríčinená chybou aktívnou časťou molekuly. Zriedkavejšie môže ísť o idiopatickú hypoparatyreózu^(1,5,11).

V klinickom obraze dominuje predovšetkým neuromuskulárna dráždivosť, tetánia. Môžu sa vyskytnúť aj psychické zmeny (apatia, anxiozita, depresie).

V laboratórnych vyšetreniach sa zistí hypokalcémia, hyperfosfatémia, nízka hladina parathormónu, znížené vylučovanie kalcia močom. Diferenciálne diagnosticky treba odlišiť hypokalcémiu spôsobenú zníženou resorpciou kalcia, zvýšenými stratami cez zažívaci trakt alebo pri renálnej insuficiencii^(1,5,11).

V liečbe je potrebná dôsledná substitúcia kalcia a aktívne formy vitamínu D a potrava bohatá na fosfáty. Pri akútnom tetanickom záchvate je potrebná aj intravenózna substitúcia kalcia. Pri pôrode treba obmedziť hyperventiláciu, sledovať príznaky tetánie, podľa aktuálneho stavu podávať kalcium intravenózne (i. v.). Pôrod per vias naturales je možný. Po pôrode je potrebná ďalej suplementácia aj sledovanie stavu endokrinológom. Dôležité je informovať neonatológa, dieťa má byť cielene vyšetrené^(1,5,11).

POCHORENIA NADOBĽIČIEK V GRAVIDITE

Incidencia ochorenia nadobličiek v ženskej populácii sa udáva 1:100 000. Zvýšená činnosť môže byť v oblasti drene aj kôry nadobličiek. Príčinou poruchy funkcie bývajú tumory. Hypoaktivita obyčajne súvisí s poškodením nadobličky, hypofyzárnymi poruchami regulácie alebo predchádzajúcim chirurgickým odstránením tumoru^(1,6,7,11,13). Benígne adenómy sú niekoľkonásobne častejšie ako malígne tumory. Asi 10% tumorov zistených v gravidite je malígnych. Hyperplázia žľazy môže byť dôsledkom defektu adrenokortikálnej regulácie syntézy kortizolu, môže sa objaviť pri pituitárnych alebo hypotalamických léziách ako sekundárny proces. Adenómy a karcinómy sa môžu vyvinúť v ktorejkoľvek vrstve kôry nadobličky a ich prejavy potom závisia od toho, akú hormonálnu odpoveď vyvolajú. Adenómy zona reticularis vyvolávajú excesívnu tvorbu androgénov s maskulinizáciou. Adenómy zona fasciculata spôsobia Cushingov syndróm (CS). Nadmerná tvorba aldosterónu nastáva pri tumoroch zona glomerulosa. Spôsobí hypokaliemickú hypertenziu - Connov syndróm. Enzymatický defekt pri súčasnej kortikálnej hyperplázii (CAH) vedie k excesívnej tvorbe androgénov, rozvoju hyperandrogénneho stavu (HAS).

Hypofunkcia kôry nadobličiek je obyčajne dôsledkom atrofie. Žľaza neodpovedá na adrenokortikotropný hormón (ACTH) ani renín-angiotenzínovú stimuláciu. Môže byť spôsobená aj autoimúnnym ochorením⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Diagnostika porúch činnosti nadobličky môže byť veľmi sťažovaná prítomnosťou gravidity. Diagnóza adrenokortikálneho hormonálne aktívneho tumoru u netehotných spočíva v dôkaze supresie adrenokortikotropného hormónu funkčným dexametazónovým testom a v jeho lokalizácii zobrazovacími metódami. V gravidite časť cirkulujúceho ACTH nie je hypofyzárneho pôvodu, nie je supresibilná, ani sekrécia periférnych hormónov sa nedá potlačiť podávaním dexametazónu. Preto sa v diagnóze možno pomýliť. Dexametazónový test supresie sa robí len v hraničných prípadoch. Dôležité je vyšetrenie hladín kortizolu v moči a diurnálneho rytmu jeho vylučovania v krvi a detekcia hladín androgénov. Na diagnostiku adrenálnej insuficiencie sa používa ACTH - synakténový test. V gravidite sa však používa

raritne, pretože je obava zo stimulácie fetálnej nadobličky a následne predčasných kontrakcií a pôrodu. Zo zobrazovacích metód sa uplatňuje ultrazvuk a magnetická rezonancia (MRI)⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Hyperkorticizmus (Cushingov syndróm)

Najčastejšou príčinou všeobecne je adenóm hypofýzy alebo nadobličiek. Rovnako je to aj v gravidite. Klinické príznaky sú podobné ako u netehotných. Zahŕňajú prírastok hmotnosti, hypertenziu, hirzutizmus. Obyčajne sa zistia až medzi 12. a 26. týždňom gravidity. Pred týmto obdobím bývajú prekryté včasnými tehotenskými príznakmi^(11,14,16).

Cushingov syndróm je združený so zvýšenou materskou morbiditou aj mortalitou. Najčastejšou komplikáciou je hypertenzia, gestačný diabetes alebo porucha glukózovej tolerancie, preeklampsia. Ženy majú tendenciu k horšiemu hojeniu rán, osteoporóze, zlyhaniu srdca, vyššiemu výskytu psychiatrických ochorení. Plod je ohrozený predčasným pôrodom, zvýšeným výskytom respiračného distress syndrómu a hyalinných membrán, intrauterinnou rastovou retardáciou a intrauterinným odumretím^(13,14,16).

Liečba je primárne vo väčšine prípadov chirurgická. V medikamentóznej liečbe sa uplatňuje metyrapon a ketokonazol. Metyrapon môže zhoršiť hypertenziu, a tým zvýšiť aj riziko preeklampsie. Ketokonazol je embryotoxický a teratogénny u zvierat. Oba lieky majú aj antiandrogénny účinok, ale negatívny vplyv na plod mužského pohlavia nebol potvrdený. V kazuistikách sa uvádza aj použitie cyproheptadinu v gravidite, ale výsledky majú len obmedzenú interpretáciu. Tehotnú na liečbe treba intenzívne sledovať, podľa aktuálneho stavu optimalizovať dávku, sledovať laboratórne parametre preeklampsie. Ak je potrebné operačné odstránenie tumoru (veľkosť, útlak okolia, progresia rastu), má byť podľa možnosti časované na obdobie II. trimestra. V prípadoch oneskoreného stanovenia diagnózy (po II. trimestri) sa odporúča medikamentózna liečba, príprava tehotnosti na včasné ukončenie a naplánovať operačné riešenie tumoru až po ukončení gravidity^(5,11,13,14,16).

Primárny aldosteronizmus (Connov syndróm)

Je extrémne zriedkavé ochorenie v gravidite. Ide o hypersekréciu aldosterónu s utlmeným renín-angiotenzínovým systémom. Najčastejšou príčinou býva adenóm nadobličky alebo jej hyperplázia. V klinickom obraze dominuje hypertenzia, príznakmi sú aj svalová slabosť, polyúria, polydipsia. Diagnózu potvrdí kombinácia zvýšených hodnôt aldosterónu v moči a subnormálnej plazmatickej reninovej aktivity. V liečbe býva potrebné primárne chirurgické riešenie. Z medikamentóznych prostriedkov sa používa spironolaktón, ktorý je indikovaný na liečbu aj mimo gravidity. Vzhľadom na jeho antiandrogénny efekt boli výrazné obavy z jeho použitia v gravidite, negatívny vplyv na plody mužského pohlavia však nebol zaznamenaný^(5,11,13,16).

Kortikoadrenálna hyperplázia (CAH)

Pri kortikálnej hyperplázii dochádza k zvýšenej sekrécii kortizolu. Mechanizmom negatívnej spätnej väzby hypotalamo-hypofyzárnej osi dochádza k tvorbe prekursorových hormónov, ktoré sa nezmetabolizujú pre enzymatický defekt. Najčastejším príkladom CAH je defekt 21-hydroxylázy s následnou tvorbou 17-hydroxyprogesterónu a tvorbou androgénnych metabolitov - androstendiónu a testosterónu. Prejavy tohto enzymatického defektu sú rôzne, v závislosti od stupňa enzymovej aktivity. Ide o klinické príznaky virilizácie (zvýraznenie ochlpenia, ochlpenie mužského typu, zmeny hlasu, alopecia, akné). Ťažké prípady sú známe už pred graviditou. Nižší stupeň bloku môže spôsobiť late onset adrenogenitálny syndróm, ktorý môže byť klinicky neodlíšiteľný od syndrómu polycystických ovárií alebo sa prvý raz prejaví až v gravidite. Zanedbanie príznakov alebo nesprávna liečba už známeho ochorenia môžu viesť k maskulinizácii plodu ženského pohlavia alebo fenoménu intersexu so stratou minerálov po narodení⁽¹⁶⁾.

Ženy so známym ochorením sú nastavené na liečbu už pred graviditou. Obyčajne otehotnejú po metódach asistovanej reprodukcie. Ak sa v tehotnosti objavia znaky androgenizácie matky, treba urýchlene stanoviť diagnózu a liečiť. Adrenálna hyperplázia sa lieči kortikoidmi. Ide buď o glukokortikoidy samotné, alebo kombináciu glukokortikoidov a mineralokortikoidov. Pri dávkovaní sa využíva supresívny efekt glukokortikoidov na ACTH s večerným dávkovaním. Potentnejšie a dlhšie pôsobiace fluoridované kortikosteroidy prechádzajú placentou s možným efektom na hypofýzo-adrenálnu os a imunitu plodu^(11,14,16).

Ultrazvukom možno diagnostikovať kongenitálnu adrenálnu hyperpláziu (adrenogenitál) u plodu. V prípade jej zistenia je potrebná liečba plodu in utero - redukcia virilizácie dexametazónom podávaným matke. V závažnejších prípadoch bolo odporúčané predčasné ukončenie gravidity (ukončenie vplyvu androgénov na plod). Pri súčasných možnostiach a dobrom efekte liečby tento postup už nie je potrebný^(11,14,16).

Adrenálna insuficiencia

Primárna adrenálna insuficiencia (Addisonova choroba) môže byť dôsledkom celkového ochorenia (autoimúnneho, infekcie) alebo súčasťou autoimúnneho procesu (autoimúnnny polyglandulárny syndróm). Výskyt v gravidite je raritný. U postihnutých žien môže, ale nemusí byť ovplyvnená fertilita. U tehotných s adrenálnou insuficienciou je dokumentované zvýšené riziko materskej mortality, včasných tehotenských strát, vývoja intrauterinnej rastovej retardácie, nízkej pôrodnej hmotnosti, intrauterinného odumretia plodu a zvýšenej perinatálnej morbidita a mortality^(5,15).

Diagnóza je postavená na zhodnotení klinických príznakov (únava, nevoľnosť, úbytok hmotnosti, vracanie), ktoré sú v tehotnosti často podceňované, a na laboratorných biochemických príznakoch (hyponatrémia, hypokalémia, hypoglykémia), vyšetrení hladiny ACTH, kor-

tizolu v sére a v moči a plazmatickej renínovej aktivity. Zvážiť možno aj funkčné testy.

Počas tehotnosti je dôležité nastaviť substitúciu glukokortikoidov a mineralokortikoidov. Dávky substituovaných kortikoidov sa v gravidite obyčajne nemenia. Počas tehotnosti môže dôjsť k rozvoju addisonskej krízy. Ide o akútny stav, keď je indikované zvýšenie dávok substitúcie, ich podávanie v bolusoch za intenzívneho sledovania pri hospitalizácii. Pôrod môže byť vedený per vias naturales. Počas pôrodu treba zvýšiť dávky hydrokortizónu. Pri pôrode a v prípade závažných situácií (infekcia, hlavne ak je spojená s úbytkom tekutín - gastroenteritída) sú potrebné zvýšené dávky, prípadne parenterálne podávanie. Po pôrode treba pokračovať v substitučnej liečbe. Laktácia je možná, vzhľadom na potrebu substitúcie ju treba posudzovať individuálne v spolupráci s endokrinológom a neonatológom^(5,13,14,15).

Feochromocytóm

Typický tumor drene nadobličiek je feochromocytóm. Môže byť lokalizovaný aj inde v mieste sympatického nervového reťazca. Aktívna sekrécia katecholamínov nie je pravidelná, je skôr epizodická a spôsobuje charakteristické paroxysmy hypertenzie (spojené s potením, bledosťou, tachykardiou a horror mortis). Ojedinele sa môže prejavovať aj supinačnou hypotenziou. Pravdepodobnosť ochorenia je vysoká v prípade pozitívnej rodinnej anamnézy na feochromocytóm, morbus Recklinghausen (neurofibromatóza), medulárneho karcinómu štítnej žľazy alebo v rámci multiple endocrine neoplasia (MEN) syndróm. Diagnóza spočíva v stanovení sérových koncentrácií metanefrínov a normetanefrínov. V minulosti používané vyšetrenie adrenalínu, noradrenalínu a metabolitov katecholamínov v 24 hodinovom moči (kyselina vanilmandľová) sa už nepoužíva. Lokalizácia extraadrenálneho feochromocytómu môže byť v gravidite komplikovaná, pretože scintigrafia je v gravidite kontraindikovaná pre vysoké riziko poškodenia až likvidácie štítnej žľazy plodu. Na zobrazenie tumoru je v gravidite použiteľná computerová tomografia a magnetická rezonancia^(1,5,17).

Medikamentózna liečba má potlačiť vazoaktívny efekt katecholamínov. V prvej línii sú používané alfablokátory - labetalol alebo fenoxibenzylamíny, následne sa používajú betablokátory - propranolol. Magnézium sa odporúča ako pomocný liek pri ovplyvňovaní vaskulárnej reakcie. Ak je potrebné chirurgické riešenie po príprave, tak je najvhodnejšie v II. trimestri - minimalizácia rizika predčasného pôrodu. Ak je to bezpečné, odporúča sa odložiť chirurgické riešenie až po pôrode^(5,14,17).

PORUCHY FUNKCIE HYPOFÝZY

Hypofýza sa počas gravidity zväčšuje a zvyšuje sa produkcia jej hormónov predovšetkým z predného laloku. Toto zväčšenie nie je spojené s mechanickým útlakom, s výnimkou lézií existujúcich už pred graviditou, napríklad makroprolaktinómu alebo kraniofaryngeómu, ktoré môžu

v gravidite narásť a môžu sa objaviť poruchy zraku súvisiace s tlakom na chiazma opticum⁽¹¹⁾.

Prolaktinóm

Prolaktinóm je v gravidite relatívne častý. Približne v 72 % ide o mikroprolaktinómy s veľmi nízkou incidenciou signifikantného symptomatického zväčšenia počas gravidity (1,4 %). Makroadenómy s priemerom viac ako 1 cm sa vyskytujú zriedkavejšie (25 %), ale majú častejšie tendenciu zväčšovať sa počas tehotnosti. Po chirurgickej alebo radiačnej liečbe sa udáva gravidita asi v 3 %. Zväčšenie makroprolaktinómov v tehotnosti môže spôsobiť útlak chiazma opticum, bitemporálnu hemianopsiu a bolesť hlavy^(18,19).

Vyšetrenie hladiny prolaktínu v tehotnosti nemá zmysel, vhodnou diagnostickou metódou na dôkaz a stanovenie veľkosti tumoru je MRI⁽¹⁹⁾.

Liečba je obvyčajne nastavená už pred graviditou. Ak nie, tak po stanovení diagnózy makroprolaktinómu treba začať dopaminergnú liečbu bromokriptínom. V prípade príznakov útlaku treba zvýšiť dávku aj bez čakania na jeho potvrdenie zobrazovacou metódou. V prípade mikroprolaktinómu sa liečba v gravidite neodporúča. Pre väčšinu pacientok stačí kontrola raz za trimester. Dôležité je sledovať poruchy zraku a bolesti hlavy. Zorné pole treba vyšetriť pri akýchkoľvek príznakoch. Dojčenie u žien s mikroprolaktinómom a s makroprolaktinómom bez príznakov útlaku sa povoľuje. Pri odstavovaní treba nasadiť bromokryptín alebo kabergolín. Odporúča sa najmä bromokryptín, pretože je najviac údajov o jeho bezpečnosti. Ak sa vyskytnú príznaky útlaku, treba ukončiť dojčenie a upraviť dávky liečby^(1,5,18,19).

Akromegália

Ide o ochorenie, ktoré je vo väčšine prípadov diagnostikované a liečené už pred graviditou a v gravidite akceleruje len zriedkavo. Najčastejšie ide o ženy po odstránení tumoru hypofýzy, ktorý bol príčinou nadprodukcie rastového hormónu. Je zaznamenaných niekoľko prípadov progredujúcej akromegálie v gravidite. Akromegália zhoršuje glukózovú toleranciu v gravidite, až 30 % má gestačný diabetes. Môže sa vyvinúť aj hypertenzia a následne preeklampsia, nie sú však údaje na kvantifikáciu tohto rizika^(5,19,20).

Klinickými príznakmi progresie sú bolesti kĺbov, opuch mäkkých tkanív, bolesti hlavy, poruchy zraku, zväčšenie akrálnych častí. Aktiváciu alebo rast existujúceho tumoru hypofýzy možno potvrdiť MRI⁽⁹⁾.

V prípade príznakov progresie je potrebná chirurgická liečba. Ak v aktuálnom štádiu gravidity nie je možná, nasleduje medikamentózna liečba somatostatínom, alebo pegvisomantom. Opísané je úspešné použitie oktreotidu a jeho analógov v gravidite. Napriek potenciálnemu riziku obmedzenia rastu plodu boli pozorované normálne parametre plodov liečených matiek. Ak sa tumor produkujúci rastový hormón v priebehu tehotnosti zväčšuje, v krajnom prípade je indikovaná aj transsfenoidálna resekcia (časovať výkon do II. trimestra). Preferuje sa však operačné rieše-

nie až po ukončení tehotnosti. V prípade potreby operácie nebol pozorovaný rozdiel vo výskyte potratov ani v perinálnej úmrtnosti^(11,14,19).

Lymfocytová hypofyzitída

Lymfocytová hypofyzitída je autoimúnne ochorenie hypofýzy, ktoré sa paradoxne často manifestuje v súvislosti s graviditou a so šestonedelím. Pripisuje sa to fyziologickej zvýšenej vaskularizácii hypofýzy. Môže sa prejavovať rôznymi spôsobmi - „mass effects“ v hypofyzárnej jamke (spôsobujú poruchy zraku a bolesti hlavy), príznakmi deficitu hormónov predného aj zadného laloku hypofýzy a hyperprolaktinemiou následkom útlaku hypofyzárnej stopky. Diagnostikuje sa pomocou MRI. Laboratórne možno zistiť prítomnosť antihypofyzárnych protilátok, hoci senzitivita a špecifita vyšetrenia sú veľmi nízke. Potvrdenie diagnózy je histologické.

Liečba spočíva v redukcii lokálneho zápalového procesu vysokými dávkami kortikoidov. Ak príznaky útlaku nereagujú na kortikoterapiu, pokračovaním je transfenoidálna resekcia tumoru. Obvyčajne je potrebná aj dlhodobá hormonálna substitúcia^(5,11,14,20,21).

Apoplexia hypofýzy

Zvýšená vaskularizácia hypofýzy počas gravidity znamená jej ohrozenie ischemiou. Pituitárna apoplexia môže byť pozorovaná počas gravidity aj po pôrode po akútnom infarkte alebo krvácaní do žľazy. Prejavuje sa obvyčajne náhlymi bolesťami hlavy, príznakmi meningálneho podráždenia a hypotenzným kolapsom. Môžu byť prítomné poruchy zraku a diplopia^(5,10,11,22,23).

Liečba spočíva v hydratácii a parenterálnej kortikoterapii bez čakania na výsledky hormonálnych vyšetrení. Následne v chronickej fáze je potrebná substitúcia hypopituitarizmu. Ak pacientka dostatočne rýchlo neodpovedá na medikamentóznú liečbu, je urýchlene potrebná operačná dekompresia. Literárne údaje o vedení pôrodu v prípade apoplexie hypofýzy nie sú dostupné. Ide o akútny stav ohrozujúci život matky. Ak nastane v termíne pôrodu a nie je možné situáciu zvládnuť medikamentózne, je odôvodnené urgentné ukončenie gravidity cisárskym rezom^(5,10,19,22,23).

Sheehanov syndróm

Ide o ischemiu alebo nekrózu hypofýzy, ktorá má za následok ťažkú formu hypopituitarizmu. Vyskytuje sa po závažnom peripartálnom krvácaní. Patrí medzi zriedkavé endokrinopatie. Klasickými príznakmi sú zlyhanie laktácie, únava, suchá pokožka a amenorea. Niekedy sa prejavujú s dlhším odstupom po pôrode a sú podceňované. Napriek absencii menštruácie sú opísané prípady spontánnej ovulácie a spontánnej gravidity. Jednoznačne častejšie treba na dosiahnutie gravidity použiť metódy asistovanej reprodukcie^(19,23).

Gravidita po in vitro fertilizácii (IVF) si vyžaduje substitučnú liečbu (gestagén + estrogén) na začiatku gravidity. Ďalšia substitúcia hormónov závisí od aktuálnej situácie, obyčajne je potrebná substitučná liečba kortikoidmi a tyroxínom. O vedení a časovaní pôrodu treba rozhodnúť individuálne podľa aktuálneho endokrinologického stavu a pôrodnického nálezu^(19,23,24).

Hypopituitarizmus

U žien s hypopituitarizmom je diagnóza známa už pred graviditou - sú nastavené na liečbu podľa deficitu pituitárnych funkcií. Fertilita je u nich možná len po liečbe a IVF. Počas tehotnosti je naďalej potrebná substitúcia glukokortikoidov a tyroxínu. Substitúcia estrogénov a progesterónu prestáva byť potrebná, keď začne samostatne fungovať fetoplacentárna jednotka. Monitorovanie hladín hormónov štítnej žľazy aj kortikoidov v gravidite je nepresné. Najlepším hodnotením dostatočnosti dávky substitúcie je klinický stav pacientky. Substitúcia rastového hormónu je zatiaľ kontroverzná, pretože nie je k dispozícii dostatok údajov o jeho použití v tehotnosti. V tehotnosti sa liečba rastovým hormónom obyčajne prerušuje^(5,15,16,19,21).

Diabetes insipidus

Od včasného štádia tehotnosti je fyziologicky ovplyvnený metabolizmus arginínvazopresínu (AVP). Zistilo sa, že vo veľmi včasnom štádiu tehotnosti sa mení osmostat, čo spôsobuje zníženie materskej plazmatickej osmolality (priemerný pokles z 290 na 280 mosmol/l medzi 2. a 4. týždňom tehotnosti) a zníženie osmolárneho prahu pre smäd. To vedie k smädu pri nižšej osmolalite ako mimo tehotnosti a tiež k polyúrii^(1,5,11,25-27). Diabetes insipidus sa môže prvý raz prezentovať počas gravidity. Prechodný diabetes insipidus býva pozorovaný pri závažnej hepatálnej dysfunkcii na konci gravidity a pri ťažkej preeklampsii⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Analóg vazopresínu desmopresín je rezistentný proti aktivite cystínaminopeptidázy, preto sa používa v substitučnej liečbe počas gravidity v prípade akútnej aj chronickej prezentácie diabetes insipidus. V prípade prechodného typu diabetes insipidus intranazálne použitie desmopresínu odstráni príznaky polyúrie. Pri pôrode nie sú potrebné zvláštne opatrenia. Po pôrode treba dávky desmopresínu znižovať každých 3-5 dní, pretože po pôrode placenty chýba placentárna cystínaminopeptidáza a znižuje sa klírens vazopresínu^(5,25-27).

AUTOIMÚNNY POLYGLANDULÁRNY SYNDRÓM (APS)

Ide o autoimúnne postihnutie viacerých endokrinných žliaz s ich zlyhávaním. Sú známe 3 typy APS. Pre I. typ je charakteristická koincidencia adrenálnej insuficiencie, hyperparatyreózy a mukokutánnej kandidózy. II. typ je najčastejší u dospelých žien, preto sa najčastejšie vyskytuje v súvislosti s graviditou. Ide o Addisonovu chorobu v kombinácii s hypotyreózou a/alebo diabetom I. typu. III. typ je autoimúnne postihnutie štítnej žľazy s iným autoimúnnym

postihnutím (diabetes I. typu, perniciozna anémia, celiakia, myasténia, vitiligo) bez Addisonovej choroby^(5,28,29).

Tehotnosť u žien s týmto typom endokrinopatie je veľmi zriedkavá. Ak sa vyskytne, je komplikovaná hypertenziou a preeklampiou v 20-30%. Riziko preeklampsie zvyšujú aj chronické komplikácie diabetu (nefropatia, proteínúria, hypertenzia). Ohrozenie života matky predstavuje addisonská kríza v tehotnosti. Komplikácie zvyšujú riziko predčasného pôrodu.

Ochorenie je obyčajne známe už pred graviditou. Príznaky dekompenzácie sa často podobajú javom obvyklým v tehotnosti - únava, vracanie, nevoľnosť, nechutenstvo, hyperpigmentácia. Bývajú preto podceňované, ale treba si ich cielene všimnúť^(5,11,29).

Potrebné je intenzívne sledovanie, kompenzácia diabetu a funkcie štítnej žľazy, substitúcia glukokortikoidmi a úprava minerálového metabolizmu. Termín ukončenia tehotnosti treba posúdiť podľa kompenzácie endokrinopatií a výskytu komplikácií (preeklampsia, intrauterinné ohrozenie plodu, makrozómia). Spôsob vedenia pôrodu závisí od pôrodnického nálezu. Počas pôrodu je potrebné krytie zvýšenými dávkami glukokortikoidov. Aj po pôrode treba intenzívne sledovať a upraviť liečbu endokrinopatií. Novorodenec matky s APS potrebuje intenzívnu starostlivosť, sledovanie. Často má tiež adrenálnu insuficienciu, ktorá vyžaduje substitučnú liečbu kortikoidmi^(5,11,29).

Odporúčané postupy:

1. v prípade známej endokrinopatie odporučiť plánovanie tehotnosti, pred otehotnením nastaviť liečbu základného ochorenia
2. dôsledná spolupráca s endokrinológom pri podozrení na dosiaľ nepoznanú endokrinopatiu v priebehu tehotnosti
3. skrining poruchy funkcie štítnej žľazy (TSH a anti-TPO v I. trimestri)
4. cielené sledovanie stavu plodu pri všetkých endokrinopatiách
5. sledovanie príznakov endokrinopatií, liečba a opatrenia pri pôrode v spolupráci s endokrinológom
6. individuálne zvažovať potrebu operačnej liečby tumorov endokrinných žliaz v gravidite

MUDr. Zuzana Nižňanská, PhD.

I. gynekologicko-pôrodnická klinika LFUK a UN Bratislava
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: zuzani@centrum.sk

doc. MUDr. Miroslav Korbef, CSc., prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LFUK a UN Bratislava

prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.
V. interná klinika LFUK a UN Bratislava

Literatúra

1. Hague WM, Lao TT, Cheung NV, et al. Endocrine and metabolic disorders in pregnancy. In: *Maternal Medicine. Medical problems in pregnancy*. 1st Ed. Philadelphia: Churchill, Livingstone, Elsevier 2007: 70-73.
2. Hnilica P. Poruchy štítnej žľazy v gravidite - ich dôsledky rozpoznanie a liečba. *Ambulantná terapia* 2008; 6 (4): 254-257.
3. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. In: *Maternal Medicine. Medical problems in pregnancy*. 1st Ed. Philadelphia: Churchill, Livingstone, Elsevier 2007: 73-77.
4. *Vestník MZSR*, časťka 33-39. 2009; 57: 241-244.
5. Kreze A, Langer P, Klimeš I, et al: *Všeobecná a klinická endokrinológia*. I. vyd. Bratislava, SAP 2004: 910s.
6. Payer J, Borovský M: *Ochorenia štítnej žľazy v gynekologickej praxi*. I. vyd. Bratislava, Media Group v.o.s. 1998: 127 s.
7. Lazúrová I, Payer J: *Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii*. I. vyd. Bratislava, Viena 2008: 251 s.
8. Borovský M, Lattáková M. Štítne žľazy z pohľadu gynekológa. *Prakt Gyn* 2007; 11(4): 161-163.
9. Bruinse HW, Vermeulen-Meiners C, Wit JM. Fetal treatment for thyrotoxicosis in non-thyrototoxic pregnant women. *Fetal Therapy* 1998; 3: 152-157.
10. Kalafutová I. Akútne stavy v endokrinológii. *Via pract* 2007; 4 (5): 252-254.
11. Hague WM. Parathyroid, adrenal and pituitary disease in pregnancy. In: *Maternal Medicine. Medical problems in pregnancy*. 1st Ed. Philadelphia, Churchill, Livingstone, Elsevier 2007: 78-82.
12. Lindsay JR, Nieman LK. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Pregnancy: Challenges in Disease Detection and Treatment. *Reproductive Biology and Medicine Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Health Bethesda, Maryland ISBN 20892-1109: 775-791*.
13. Kreze Ajr, Pura M, Kosák M. Adrenokortikálne choroby v gravidite. *Čes Gynek* 2008; 73(2): 122-124.
14. Abraham M. *Adrenal Disease and Pregnancy*. Medscape, WEBMD LLC, 2011. <http://emedicine.descap.com>
15. Ambrosi B, Barbeta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrin Investig* 2003; 26(7): 698-702.
16. Hoepffner W. Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fert Steril* 2004; 81(5): 1314-1321.
17. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrin Rev* 2003; 24 (4): 539-553.
18. Weiss V, Marek J. Hyperprolaktinémie. Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP 2001. <http://www.cls.cz/dp>
19. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Mulinoso NR. Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituit* 2002; 5(2): 99-107.
20. Caturegli P. Autoimmune hypophysitis. *Endocrin Rev* 2005; 26 (5): 599-614.
21. Ezechi OC, Ezeobi PM, Nwokoro CA. Ovulation induction, pregnancy and delivery in a patient with partial hypopituitarism due to lymphocystic hypophysitis: a case report. *NJOG* 2008; 3(1): 46-48.
22. Ganie MA, Laway BA, Quazi S, et al. Spontaneous successful pregnancy in post-surgical hypopituitarism: a case report. *Turk Jem* 2010; 14: 23-25.
23. Young KC, Won SY, Do HK et al. Spontaneous Pregnancy and Delivery in a Patient with Sheehan's Syndrome. *J Korean Endocr Soc*. 2009; 24(2): 121-125.
24. Kubler K, Klingmuller D, Gembruch U. Pregnancy management in women with chronic hypopituitarism *J Perinatol*, 2009; 2 (1): 57-62.
25. Durr JA, Lindheimer MD. Diagnosis and treatment of diabetes insipidus during pregnancy. *Endocr Pract* 1996; 2(5): 353-361.
26. Jellema JL, Balt JC, Broeze KA. Hyponatraemia during pregnancy. *Internet J Gyn Obst* 2009; 12: ISSN: 1528-8439.
27. Ravid D, Massarwa LE, Biron-Shental T, et al. Hyponatraemia and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18(1): 77-78.
28. Féderová L, Korbel M, Nižňanská Z, et al. Autoimune polyglandular syndrome and Pregnancy. Case report. Abstracts p.212. 5th International Symposium on DIP. Sorento 2009. www.kenes.com/dip
29. Stechova K, Bartaskova D, Mrstinova M, et al. Pregnancy in a Woman suffering from type1. diabetes associated with Addison's disease and Hashimoto's thyroiditis (fully developed autoimmune polyglandular disease type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 333-337.