

Ambulatorio di Diabete Gestazionale

G.L.

21 anni

Non Familiarità per Diabete

prima gravidanza

glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl

OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

Diagnosi di diabete manifesto: lo screening e l'eventuale diagnosi di diabete manifesto devono essere effettuate alla prima visita con la valutazione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata. Per la diagnosi si utilizzano gli stessi criteri impiegati al di fuori della gravidanza (glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, glicemia random ≥ 200 mg/dl o HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$), riconfermate in una successiva occasione.

Lo screening del Diabete Gestazione prevede l'esecuzione di una curva da carico orale con 75 glucosio (OGTT 75 g) col dosaggio della glicemia ai tempi:

0, 60, 120 minuti

Tempi	Glicemia (mg/dl)
0 min	92
1 ora	180
2 ore	153

Alto rischio per il GDM (OGTT 75 g a 16-18 settimane):

- obesità (BMI ≥ 30 kg/m²);
- pregresso diabete gestazionale;
- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl, all'inizio della gravidanza o in passato.

Presenza di almeno uno dei Fattori di rischio per il GDM (OGTT 75 g a 24-28 settimane):

- familiarità positiva per diabete in familiari di primo grado;
- pregresso diabete gestazionale (anche se con screening normale alla 16-18 settimana);
- macrosomia fetale in gravidanze precedenti;
- sovrappeso o obesità (BMI ≥ 25 kg/m²);
- età ≥ 35 anni;
- etnie a elevato rischio (Asia meridionale, Medio Oriente, Caraibi).

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

Esame Obiettivo

BMI attuale 33.6 kg/m² (pregravidico 30,1 kg/m²)

PA 140/95 mm hg (in terapia con metildopa 500 mg per 2/die)

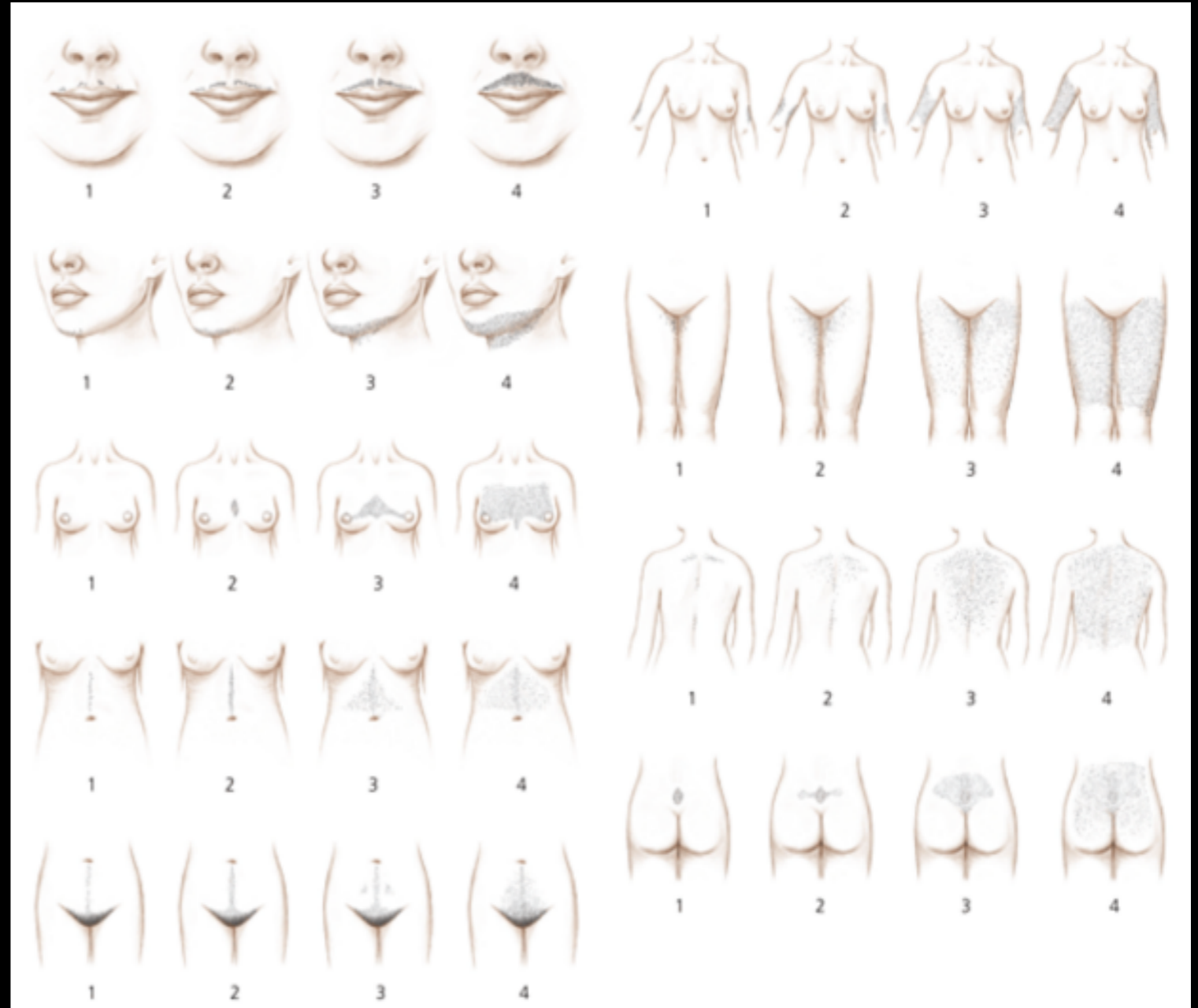
acne

ipertricosi/irsutismo

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

Esame Obiettivo

Ferriman Gallwey: 26



The Ferriman-Gallwey scale for hirsutism. A score of 1 to 4 is given for nine areas of the body. A total score less than 8 is considered normal, a score of 8 to 15 indicates mild hirsutism, and a score greater than 15 indicates moderate or severe hirsutism. A score of 0 indicates absence of terminal hair.

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

Esami Esibiti

azotemia
creatininemia
GOT
GPT
colesterolemia
trigliceridemia
emocromo
sideremia
esame urine

bilirubinemia
uricemia
elett. proteica
Ft3
Ft4
TSH
GGT
fosf. alcalina
HbA1c

TUTTI NELLA NORMA

APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO

(ipertensione - androgenizzazione)

cortisolemia dopo decadron 1 mg
catecolamine plasmatiche e urinarie
metanefrine urinarie
acido vanilmandelico urinario
aldosterone
renina
elettroliti sierici

APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO

(ipertensione - androgenizzazione)

cortisolemia dopo decadron 1 mg: **23,8 mcg/dl**

adrenalina plasma: **61 pg/ml**

adrenalina urine: **12 mcrg/die**

noradrenalina plasma: **234 pg/ml**

noradrenalina urine: **53 mcrg/die**

metanefrine urinarie: **normale 141 mcrg/die**

acido vanilmandelico urinario: **7 mg/die**

aldosterone: **normale clino 13 orto 51 pg/ml**

renina: **normale clino 19 orto 26 mcrU/ml**

elettroliti sierici: **Na 150 mEq/l K 3,7 mEq/l**

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

SOSPETTO CUSHING

(conferma e localizzazione)

ACTH: 12 pg/ml

Cortisolemia dopo soppressione ad alte dosi (decadron 8 mg overnight): basale 39 mcg/dl dopo decadron 26 mcg/dl

Eco Surreni: non diagnostico

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

indirizzo diagnostico: CUSHING A LOCALIZZAZIONE SURRENALICA

TERAPIA (perchè ?)

Frequency of maternal and fetal complications arising in CS during pregnancy.

Maternal morbidity	Fetal morbidity
Hypertension (68%)	Prematurity (43%)
Diabetes or impaired glucose tolerance (25%)	Stillbirths (6%)
Preeclampsia (14%)	Spontaneous abortion/intrauterine death (5%)
Osteoporosis and fracture (5%)	Infant death in two cases (acute hepatitis; sepsis and gastroenteritis)
Cardiac failure (3%)	Intrauterine growth retardation (21%)
Psychiatric disorders (4%)	Hypoadrenalism (2%)
Wound infection (2%)	Single reports of cleft lip, patent ductus and coarctation
Maternal death (2%)	Intraventricular hemorrhage in two cases postpartum

Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: Challenges in disease detection and treatment. **Endocr Rev** 2005;26:775-99.

indirizzo diagnostico: **CUSHING A LOCALIZZAZIONE SURRENALICA**

TERAPIA (possibili opzioni)

adrenalectomia

metirapone

ketoconazolo

ciproeptadina

aminoglutetimide

mitotano

indirizzo diagnostico: CUSHING A LOCALIZZAZIONE SURRENALICA

TERAPIA (proposte)

adrenalectomia

ciproeptadina

aminoglutetimide

mitotano

non proposte

metirapone

ketoconazolo

rifiutate dalla paziente

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

**indirizzo diagnostico:
CUSHING A LOCALIZZAZIONE
SURRENALICA**

TERAPIA (attuata)
**dieta + insulina
antipertensiva**

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

ESITO DEL PARTO

38 settimane

parto cesareo

bimbo sano di 3050 g

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

SEI MESI DOPO IL PARTO

soppressione a 8 mg: 23 mcg/dl (basale 31 mcg/dl)

ACTH: 2 pg/ml

TAC



massa a carico del surrene destro 19 x 16 mm

G.L.
21 anni
Non Familiarità per Diabete
prima gravidanza
glicemia alla scoperta della gravidanza: 89 mg/dl
OGTT 27° settimana: 101-192-163 mg/dl

TERAPIA ?

surrenalectomia destra

DISCUSSIONE

quanto e perché è difficile pensare a un Cushing in gravidanza ?

DISCUSSIONE

quanto e perché è difficile pensare a un Cushing in gravidanza ?

**CASI RIPORTATI IN LETTERATURA: al massimo 200
CUSHING = INFERTILITA'**

CRH inibisce la secrezione di GnRH

**GLUCOCORTICOIDI inibiscono la secrezione di
LH - estrogeni - progesterone**

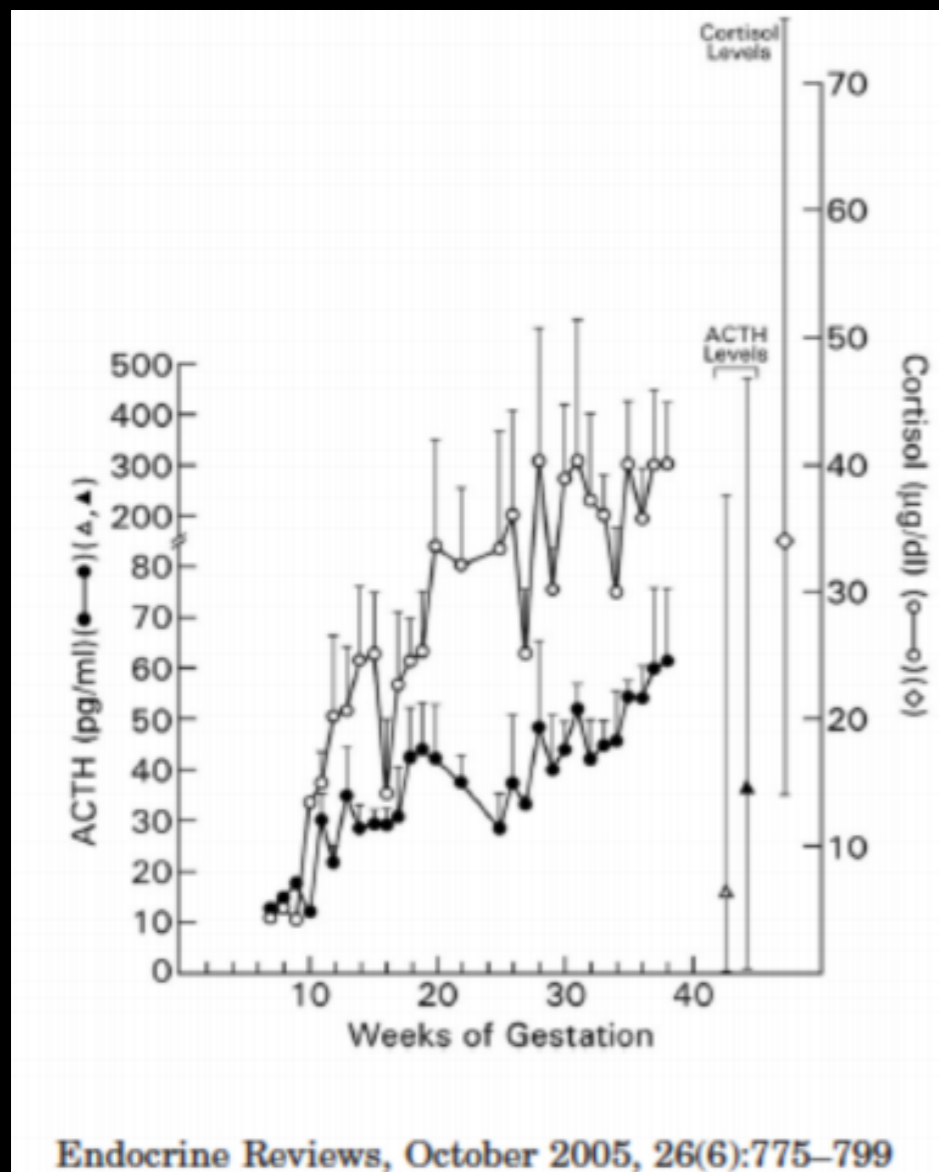
**GLUCOCORTICOIDI rendono resistenti all'azione degli
estrogeni i loro tessuti bersaglio (endometrio)**

**Caratteristiche cliniche dell'ipercorticosurrenalismo
simili alle modifiche della gravidanza:
aumento di peso, astenia, ipertensione, iperglicemia, variazioni dell'umore**

DISCUSSIONE

quanto e perché è difficile pensare a un Cushing in gravidanza ?

assetto ormonale gravidico simil Cushing



aumentata produzione di CBG indotta dall'aumento degli estrogeni con conseguente aumento del cortisolo legato e stimolo alla secrezione di ACTH per riduzione del feed back negativo

produzione placentare di ACTH

produzione placentare di CRH

Lo scopo potrebbe essere di mantenere una appropriata circolazione fetoplacentare e indurre l'inizio del parto

DISCUSSIONE

quanto e perché è difficile pensare a un Cushing in gravidanza ?

assetto ormonale gravidico simil Cushing

**MANCATA SOPPRESSIONE
DELLA CORTISOLEMIA
E DELLA CORTISOLURIA DA
PARTE DEL DESAMETAZIONE**

LA SOMMINISTRAZIONE DI 1 MG DI
DESAMETAZIONE SOPPRIME I LIVELLI
DI CORTISOLO EMATICO E DI UFC SOLO
NEL 40 % DELLE GRAVIDE VS L'87 %
DELLE NON GRAVIDE
Endocrinol. Jpn 1988; 35:685

**IL FETO E' COMUNQUE PROTETTO
DALL'IPERCORTISOLISMO
MATERNO**

ATTIVITA' DELLA betaIDROSSI-
STEROIDODEIDROGENASI 2
PLACENTARE CHE CONVERTE
CORTISOLO E CORTICOSTERONE NEI
METABOLITI INATTIVI
Kidney Int 2000; 57:1412

DISCUSSIONE

abbiamo scelto il metodo di screening migliore ?

DISCUSSIONE

abbiamo scelto il metodo di screening migliore ?



cortisolo salivare: sensibilità 90-96 %
specificità 96-100 % in non gravide
in gravidanza c'è un aumento fisiologico
e comunque non c'è una soglia diagnostica

CLU: sensibilità 95-100 %
specificità 98 % in non gravide
in gravidanza è normale nel I trimestre
ma aumenta molto nel III e IV e si può
considerare diagnostico solo se supera di
almeno 3 volte il limite superiore

soppressione con 1 mg con cut off a 1,8 mcrg/dl ha
una sensibilità in alcune casistiche del 98-100 %
in gravidanza la capacità di soppressione è molto
ridotta

MIGLIORE COMBINAZIONE DI TEST IN GRAVIDANZA: CORTISOLO LIBERO URINARIO + CORTISOLO SALIVARE

DISCUSSIONE

abbiamo scelto la migliore strategia per la localizzazione ?

DISCUSSIONE

abbiamo scelto la migliore strategia per la localizzazione ?

ACTH

in non gravide è RIDOTTO (< 10 pg/ml) in CS da adenoma surrenalico, AUMENTATO o INAPPROPRIATAMENTE NORMALE nelle forme ipofisarie o ectopiche; in gravidanza oltre il 50 % dei CS da adenoma surrenalico può avere valori superiori a 10 pg/ml

SOPPRESSIONE
AD ALTE DOSI

alcuni autori ritengono che abbia una scarsa accuratezza diagnostica; tuttavia se il cut off di soppressione è portato all'80 %, soprattutto se associato ad altri test non invasivi (es.: CRH test) la specificità può essere anche del 100 % come in uno studio multicentrico italiano (JCEM 1999; 84:440); in gravidanza l'utilità è inferiore ma può comunque aiutare a discriminare forme surrenaliche da forma ipofisarie

CRH TEST

nella non gravida ha una sensibilità e specificità del 91 e 88 % usando la risposta del cortisolo e del 93 e 100 % usando quella dell'ACTH; in gravidanza sicuramente è scervo da effetti collaterali ma la sensibilità e specificità è molto ridotta

DISCUSSIONE

abbiamo scelto la migliore strategia per la localizzazione ?

Desmopressina
test

nella non gravida ha una sensibilità e specificità del 84 e 83 % usando la risposta del cortisolo e del 77 e 73 % usando quella dell'ACTH; è sicuramente più semplice da reperire rispetto al CRH, ma non ci sono dati del suo uso in CS in gravidanza

ECO
TAC
RMN
BIPSS

DISCUSSIONE

quando ricercare un Cushing nel diabetico ?

DISCUSSIONE

quando ricercare un cushing nel diabetico ?

Endocrinopatie associate a diabete

- Acromegalia
- Cushing
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Ipertiroidismo
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma

Screening of Cushing's Syndrome in Adult Patients With Newly Diagnosed Diabetes Mellitus

Giuseppe Reimondo, Anna Pia, Barbara Alaisini, Francesco Tassone, Silvia Bovio, Giorgio Bonetti, Alberto Angel, Massimo Terzio

Clin Endocrinol. 2007;67(2):225-229.

Un certo numero di pazienti, seguiti per diabete, ma con CD, possono sfuggire alla diagnosi sia per la scarsa evidenza della sintomatologia e sia perche il medico "non ci pensa"

Omettere la diagnosi di CD può avere gravi conseguenze a causa dell'ipercortisolemia, che rende il controllo metabolico più difficile e incrementa la possibilità di future complicanze cardiovascolari, amplificando l'effetto dei fattori di rischio CV (ipertensione, trombofilia, adiposità...)

Sarebbe utile pertanto uno screening sistematico dei CS nella popolazione diabetica

DISCUSSIONE

quando ricercare un Cushing nel diabetico ?

Screening of Cushing's Syndrome in Outpatients with Type 2 Diabetes: Results of a Prospective Multicentric Study in Italy
J Clin Endocrinol Metab, October 2012, 97(10):3467-3475

In questo studio si osserva una frequenza di CD dello 0,7 % in una coorte di 813 pazienti con diabete tipo 2; benchè la percentuale in assoluto possa apparire bassa in termini numerici si tratta in realtà di molti pazienti dal momento che la prevalenza di diabete in Italia è particolarmente elevata

In questo studio lo screening era fatto su popolazione diabetica non selezionata e non mirata ai pazienti ad alto rischio di ipercortisolismo

EPIDEMIOLOGIA CUSHING

- 2 - 3 casi per milione per anno
- 0,5 - 1 % nei pazienti ipertesi
- 2 - 3 % nei pazienti diabetici
- 6 - 9 % nei pazienti con masse surrenaliche
- 11 % nei pazienti con osteoporosi e fratture vertebrali

DISCUSSIONE

quando ricercare un Cushing nel diabetico ?

Clinical Features of Cushing's Syndrome

	% of Individuals
Obesity or Weight Gain	95%
Facial Plethora	90%
Facial Rounding ("moon faces")	90%
Decreased Libido	90%
Thin Skin	85%
Decrease Linear Growth in Children	70-80%
Menstrual Irregularities	80%
Hypertension	75%
Hirsutism	75%
Depression/ Emotional Lability	70%
Easy Bruising	65%
Impaired Glucose Tolerance/Diabetes	60%
Muscle Weakness	60%
Osteopenia/Osteoporosis/Fractures	50%
Nephrolithiasis	50%

Which symptoms and signs have a high discriminatory index (specificity) for the diagnosis of Cushing's Syndrome?

- Proximal muscle weakness
- Thin skin
- Plethora
- Easy bruising
- Thick red or purple striae
- Osteoporosis
- Children: decreased height velocity with increasing weight

DISCUSSIONE

quando ricercare un Cushing nel diabetico ?

Screening of Cushing's Syndrome in Outpatients with Type 2 Diabetes: Results of a Prospective Multicentric Study in Italy

J Clin Endocrinol Metab, October 2012, 97(10):3467-3475

Main characteristics of the patients

Variable	
Age (yr)	58.9 ± 8.9
BMI (kg/m ²)	32.1 ± 6.1
Duration of disease (yr)	9.8 ± 7.9
Fasting glucose (mg/dl)	174.7 ± 67.7
HbA1c (%)	8.4 ± 1.9
Systolic blood pressure (mm Hg)	138.2 ± 17.2
Diastolic blood pressure (mm Hg)	82.6 ± 10.1
Total cholesterol (mg/dl)	186.9 ± 48.7
HDL cholesterol (mg/dl)	45.9 ± 23.7
LDL cholesterol (mg/dl)	106.9 ± 45.6
Triglycerides (mg/dl)	171.2 ± 157.2

Data are expressed as mean values and so. HDL, High-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.



Screening of Cushing's Syndrome in Outpatients with Type 2 Diabetes: Results of a Prospective Multicentric Study in Italy

J Clin Endocrinol Metab, October 2012, 97(10):3467-3475

Comparison of patients with post-DST cortisol 5 µg/dl or less (DST suppressors) and post-DST cortisol greater than 5 µg/dl (DST nonsuppressors)

	DST suppressors (n = 773)	DST nonsuppressors (n = 34) ^a	P value
Age (yr)	58.6 ± 8.8	56.4 ± 9.8	NS
BMI (kg/m ²)	32.1 ± 6.1	30.9 ± 4.6	NS
Duration of disease (yr)	9.8 ± 7.9	8.9 ± 5.2	NS
Fasting glucose (mg/dl)	172.5 ± 65.1	236.8 ± 100.8	<0.0001
HbA1c (%)	8.4 ± 1.9	9.2 ± 2.0	0.01
Systolic blood pressure (mm Hg)	137.9 ± 17.2	147.7 ± 16.4	0.04
Diastolic blood pressure (mm Hg)	82.6 ± 10.1	80.7 ± 10.9	NS

Data are expressed as mean values and so. NS, Not significant.

Characteristics of the patients with definitive Cushing's syndrome

No.	Sex	Age (yr)	BMI (kg/m ²)	HbA1c (%)	T2DM duration (yr)	T2DM therapy	HTN therapy (no. of drugs)
1	M	32	44.9	11.0	5	OHA + I	3
2	F	69	57.3	10.6	11	OHA + I	6
3	M	20	28.0	12.0	2	OHA + I	0
4	M	68	32.8	7.8	20	I	2
5	M	44	26.7	7.8	4	OHA	5
6	F	67	26.0	6.4	1	OHA	3

UFC is expressed as percent variation of the ULN of the local laboratory. None of the patients had a family history of diabetes, whereas patient 1 had a family history of hypertension. Anti-GAD antibodies were negative in cases 1 and 3. T2DM, Type 2 diabetes mellitus; HTN, hypertension; UFC, urinary free cortisol; ULN, upper limit of normalcy (mean of three measurements); OHA, oral hypoglycemic agents; I, insulin; ADX, adrenalectomy; BMAH, bilateral macronodular adrenal hyperplasia; NA, not applicable.

DISCUSSIONE

quando ricercare un Cushing nel diabetico ?

First author, year (reference)	n	Inclusion criteria	Method of screening (cutoff point)	Prevalence of disease n (%)
Leibowitz et al., 1996 (3)	90	Inpatients with T2DM	1 mg DST (140 nmol/liter)	3 (3.3)
		BMI >25 kg/m ² HbA1c >9%		
Catargi et al., 2003 (4)	200	Inpatients with T2DM	1 mg DST (58 nmol/liter)	5 (2.0)
		BMI >25 kg/m ² HbA1c >8%		
Chiodini et al., 2005 (5)	294	Inpatients with T2DM	1 mg DST (50 nmol/liter)	30 (9.4)
		Age at diagnosis >30 yr 19 kg/m ² ≤ BMI <50 kg/m ²		
Liu et al., 2005 (14)	154	Elderly male outpatients with T2DM	Salivary midnight cortisol (4.3 nmol/liter)	0 (0.0)
Caetano et al., 2007 (15)	103	Age >20 yr	Salivary midnight cortisol (7 nmol/liter) + 1 mg DST (50 nmol/liter)	3 (2.9)
		BMI >25 kg/m ² Outpatients with T2DM New diagnosis of T2DM		
Reimondo et al., 2007 (16)	100		1 mg DST (110 nmol/liter)	1 (1.0)
Taniguchi et al., 2008 (17)	77	Inpatients with T2DM	Serum midnight cortisol (138 nmol/liter)	2 (2.6)
Newsome et al., 2008 (18)	171	Outpatients with T2DM	1 mg DST (50 nmol/liter)	0 (0.0)
		BMI >25 kg/m ² Age 18–80 yr		
Gagliardi et al., 2010 (19)	101	Outpatients with T2DM	Salivary midnight cortisol (13 nmol/liter)	0 (0.0)
		Age 40–75 yr BMI >25 kg/m ² Waist >80 cm (F) and > 94 cm (M)		
Mullan et al., 2010 (20)	201	Outpatients with T2DM	Salivary midnight cortisol (10 nmol/liter)	0 (0.0)
		HbA1c >8% HbA1c >7% BMI >25 kg/m ² BP >140/90 mm Hg		
Murakami et al., 2010 (21)	90	Inpatients with T2DM	Serum midnight cortisol (cutoff 69 nmol/liter) + 1 mg DST (<83 nmol/liter)	8 (8.9)
		Age >20 yr 16 kg/m ² ≤ BMI <45 kg/m ²		

T2DM, Type 2 diabetes mellitus; F, female; M, male; BP, blood pressure.

Occult Cushing's Syndrome in Type-2 Diabetes

BOGDAN CATARGI, VINCENT RIGALLEAU, AGATHE POUSSIN, NATHALIE RONCI-CHAIX, VERONIQUE BEX, VINCENT VERGNOT, HENRI GIN, PATRICK ROGER, AND ANTOINE TABARIN
(*J Clin Endocrinol Metab* 88: 5808–5813, 2003)

Main characteristics of patients with occult CS

Clinical and metabolic features of the patients studied (n = 200)		Main characteristics of patients with occult CS									
Variable		Patient	Gender	Age	1-mg DST	24-h UPC (20–100 µg)	F 0 h (<71 nmol/liter)	F% (<0.5)	ACTH (2–14 pmol/liter)	4-mg DST	Adrenal tumor at CT scan size (mm)wide
Age (yr)	58.6 ± 10.7	Adrenal									
Males/females	49/151	1	F	51	75*	25	206*	0.51*	3.7	72*	10/Right
Duration of diabetes (yr)	10.5 ± 8.4	2	M	66	64*	75.5	140*	0.24	3.0	76*	19/Left
HbA1c (%)	10.8 ± 1.8	3	F	50	62*	38	97*	0.23	2.1	77*	29/Right
BMI (kg/m ²)	33.9 ± 6.5	4	F	57	70*	73	215*	0.41	3.7	109*	25/Right
		5	M	52	307*	12.7	233*	0.47	5.4	301*	15/Left
		6	M	64	96*	32.9	186*	0.32	4.6	51	30/Left
		7	M	66	67*	28.5	92*	0.14	2.2	75*	30/Right
		8	F	60	108*	29	175.5*	0.41	3.2	91*	18/Left
		Pituitary									
											MRI characteristics Size (mm)
		9	F	66	315*	268*	462*	0.65*	12.7	225*	9
		10	F	70	687*	62.4	398*	0.63*	4.7	124*	9
		11	F	29	284*	132*	405*	0.56*	7.3	197*	10

Data are given as mean ± SEM and range.

F % ratio was determined as serum cortisol 2400F0800. Occult CS was confirmed in patients 7, 9, 10, and 11.
* Values outside the normal range.

Although testing for Cushing not recommended in all patients with diabetes, screening is recommended for those with specific findings (myopathy, thin skin, bruising) or accumulation of new features over time

Mantero F et al: A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:637, 2000

DISCUSSIONE

abbiamo fatto la migliore scelta terapeutica ?

DISCUSSIONE

abbiamo fatto la migliore scelta terapeutica ?

Nessuna terapia

76% di nati sani vs 89 % di chi ha ricevuto una terapia
ad una età gestazione media di 20 ± 1 settimana

JCEM 2005; 90:3077

Adrenalectomia

87% di nati sani

Endocr Rev 2005; 26:775

Chirurgia trans sfenoidale

DISCUSSIONE

abbiamo fatto la migliore scelta terapeutica ?

Metyrapone prevents cortisol synthesis by inhibiting 11 β -hydroxylase, the enzyme responsible for the conversion of deoxycortisol to cortisol. Metyrapone's restricted access and adverse reactions associated with increased androgen and mineralocorticoid production limit the use of this medication for the treatment of Cushing's syndrome

descritto un caso di ipoadrenalismo fetale (*JCEM 1996; 81:15*) e casi di esacerbazione di ipertensione con preeclampsia (*Clin Endocrinol 1993; 39:375*)

Ketoconazole: antimycotic drug inhibits biosynthesis of cortisol by blocking adrenal 11 β - and 17 α -hydroxylase activity

nessun effetto collaterale nelle gravide in cui è stato usato; tuttavia attraversa la placenta e nel ratto è teratogeno e abortigeno (*JCEM 2005; 90:3077*)

Ciproeptadina: non raccomandata perché inefficace

Aminoglutetimide e **Mitotano**: controindicati rispettivamente per induzione di mascolinizzazione fetale e effetto teratogeno