

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA POR DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA

Dr. Juan Pablo Hayes Dorado

Médico Pediatra. Departamento de Pediatría. Hospital Santa Cruz. C.P.S.

Socio Activo del Instituto Médico "Sucre".

Palabras claves: Bioética, ética, médica, medicina intensiva
Key words: Bioethics, ethics, medical, intensive medicine

RESUMEN

Mutaciones en cualquiera de los genes que codifican las enzimas participantes en la conversión de colesterol a cortisol, causan una esteroidogénesis defectuosa, determinando un grupo de condiciones denominados hiperplasia adrenal congénita (HAC), siendo responsable en más del 90 % de los casos, la deficiencia de 21 hidroxilasa (21 OH).

La complejidad de los problemas de salud potenciales en los pacientes con HAC por deficiencia de 21 OH enfatiza la importancia de cuidados especializados por un equipo multidisciplinario, comprendido por endocrinólogos, genetistas, ginecólogos, urólogos, psicólogos, enfermeras especializadas y otros especialistas, según la necesidad clínica del paciente.

SUMMARY

Mutations in any of the genes encoding enzymes involved in the conversion of cholesterol to cortisol, causing a defective steroidogenesis determining a group of conditions called congenital adrenal hyperplasia (CAH), responsible for more than 90% of cases, the deficiency 21-hydroxylase (21 OH).

The complexity of potential health problems in patients with CAH 21-OH deficiency emphasizes the importance of specialized care by a multidisciplinary team, such as endocrinologists, geneticists, gynecologists,

urologists, psychologists, nurses and other specialists according to patient's clinical needs.

I. DEFINICION

La HAC comprende un grupo de trastornos autosómicos recesivos caracterizados por la alteración de la síntesis de cortisol (F) y aldosterona (Ald) (1).

La conversión de colesterol a F ocurre en cinco etapas, controladas por cinco diferentes tipos de enzimas. Mutaciones en cualquiera de los genes que codifican estas enzimas causan una esteroidogénesis defectuosa determinando un grupo de condiciones denominados HAC, siendo responsable en más del 90% de los casos, la deficiencia de 21 hidroxilasa (21 OH) (2).

II. EPIDEMIOLOGIA

La HAC representa la causa endocrina más común de muerte neonatal; siendo además el más frecuente trastorno del desarrollo sexual 46 XX (3).

Sólo entre el 5 y el 7% de los casos de HAC es causado por la deficiencia de 11 betahidroxilasa (4). En la HAC por deficiencia de 21 OH, se distinguen dos formas clínicas: Clásica y no clásica, siendo la prevalencia de la forma clásica

de 1/10.000 - 15.000 neonatos (USA y Europa) y de la forma no clásica, de 0.2 % (en la etnia blanca) (1).

Se ha descrito que la frecuencia de las formas clásicas (virilizante simple y perdedora de sal) es de 1 / 10.000 a 15.000 y de las formas no clásicas, de 1 / 1.000 en la población general (5). La relación niño/niña es 1/1.2 (prevalencia) y 1.3/1 (incidencia de HAC) (3).

III. FISILOGIA

Un defecto en cualquiera las cinco enzimas necesarias para la síntesis de F, determina la disminución de éste y la acumulación de los precursores, situados por encima de la alteración enzimática; la deficiencia de 21 OH provoca la disminución de F y Ald, con mayor producción de andrógenos (1). En la zona fasciculada, la enzima 21 OH es responsable de la conversión de 17 OHP (17 hidroxiprogesterona) en 11 desoxicortisol, a partir del cual se forma F. En la zona glomerulosa, la enzima convierte la progesterona en desoxicorticosterona, la cual es precursora de la Ald. La deficiencia de 21 OH determina la deficiencia de F y frecuentemente de Ald, asociadas al exceso de ACTH y andrógenos (2).

IV. CLINICA

Existen dos formas clásicas de HAC, la virilizante simple y la forma perdedora de sal; en esta última, las manifestaciones más frecuentes son la inapetencia, la falta de ganancia ponderal y la deshidratación; generalmente la alteración electrolítica se evidencia en la tercera semana de vida: Hiponatremia, hiperkalemia y acidosis (6).

En la forma virilizante simple (33% de los casos por deficiencia de 21 OH), se observa la virilización de los genitales externos del feto femenino; si no se realiza el tratamiento adecuado, la pubarca se presenta entre los dos y cuatro años de edad, observándose masculinización en la pubertad (acné, voz grave, amenorrea e infertilidad) (1).

En las formas no clásicas o de inicio tardío los hallazgos clínicos inician en el período peripuberal: Adrenarca precoz, acné, seborrea, alteraciones menstruales, obesidad, hirsutismo y esterilidad (7). El acné persistente puede ser signo de HAC no clásica, por deficiencia de 21 OH (8).

Estudios recientes han reportado que la telarca en niñas y la pubarca en ambos sexos con forma clásica de HAC, se presentan a edades menores que las observadas en niñas normales; sin embargo, la edad de la menarca es similar en ambos grupos. Por otro lado, se ha evidenciado una disociación entre adrenarca y pubarca, no relacionándose los niveles de DHEA-S (sulfato de dehidroepiandrosterona) al genotipo, datos antropométricos, dosis de glucocorticoides ni calidad del control metabólico de los pacientes (9).

Los pacientes con HAC presentan un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud durante la vida, afectando varios sistemas corporales (hueso, aparato cardiovascular, sexualidad, fertilidad femenina y masculina, requiriendo además un manejo especial la gestación) (5). En los adultos con HAC, se han descrito varias comorbilidades: Osteopenia, mayor frecuencia de tolerancia anormal a glucosa, obesidad, dislipidemia, mayor

riesgo de enfermedad cardiovascular y síndrome de ovarios poliquísticos (10).

Estudios de la densidad mineral ósea realizados en adolescentes y jóvenes, han reportado generalmente una densidad normal en pacientes con HAC; sin embargo, en mayores de 30 años, es mayor la frecuencia de osteopenia y osteoporosis, probablemente relacionadas a la supresión de las concentraciones de andrógenos, asociada con dosis elevadas de glucocorticoides (5).

También se han descrito cambios cardiovasculares no favorables, en pacientes con HAC, relacionados a mayores valores de IMC, asociados a hipertensión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina (5). A diferencia de la subfertilidad reportada en las mujeres con formas clásicas de HAC, en las formas no clásicas de la enfermedad, la subfertilidad es rara (11).

Se han descrito los factores que contribuyen a la disminución de la fertilidad en las formas clásicas de HAC: El entorno inadecuado, consecuencia de una pobre reparación quirúrgica, la disminución de la actividad heterosexual y la anovulación secundaria a los elevados niveles de andrógenos, al igual que los valores incrementados de esteroides progestacionales (12).

La disminución de la fertilidad y fecundidad en pacientes con HAC, ya que en ésta son elevados los niveles de la 17 OHP y de progesterona, interfieren con la implantación. Además las afectadas presentan anovulación crónica por el exceso de andrógenos y frecuentemente diferente orientación psicosexual (5).

Por otro lado, en el sexo masculino, el exceso de andrógenos adrenales puede inhibir la secreción de LH y FSH, llevando a la atrofia testicular e infertilidad; la hiperplasia de restos adrenales en los testículos puede ser otra causa de infertilidad (10). Se ha descrito que la fertilidad también está disminuida en los hombres con HAC, relacionada frecuentemente a los tumores testiculares por restos adrenales, presentes en más del 94 % de los pacientes, originados de

células adrenales aberrantes que descendieron durante la embriogénesis con las células testiculares (5).

Por otro lado se ha evidenciado en los pacientes, hipogonadismo secundario asociado al tratamiento con dosis excesivas de glucocorticoides; así como hipogonadismo hipogonadotrópico, asociado a un pobre control hormonal, con el incremento de los niveles androgénicos, resultando en una retroalimentación negativa para el eje hipotalámico hipofisario gonadal (5).

V. GENETICA

La síntesis de 21 OH está controlada por el gen activo CYP21A2, localizado en 6p21.3, cercano a un pseudogen homólogo, el CYP21A. La HAC se debe a mutaciones generadas por recombinaciones entre el pseudogen y el gen activo; hasta la fecha, más de cien mutaciones han sido descritas; aproximadamente el 75% de los casos de deficiencia de 21 OH, se debe a conversión génica, inactivándose de esta manera el gen que produce normalmente la enzima 21 OH (13). La base molecular de la enfermedad es la que más se está estudiando, actualmente, enfatizando las mutaciones de sentido erróneo o alterado ("mutación missense") y el cómo afectan los hallazgos fenotípicos (14). La HAC se ha clasificado según el genotipo obtenido y su relación con el grado de actividad enzimática, en cuatro tipos: Grupo A1, sin actividad enzimática; grupo A2, con actividad menor al 2%; grupo B, con actividad enzimática del 3 al 7% y grupo C, con actividad mayor al 20% (13).

En la clasificación esquemática de Kohn, se reconocen tres alelos para la HAC por deficiencia de 21 OH: 21 OHd normal, 21 OHd moderado y 21 OHd severo. La forma clásica se observa en el individuo homocigoto para el alelo 21 OHd severo; las formas no clásicas se presentan por los alelos 21 OHd moderado/ 21 OHd moderado y 21 OHd moderado/ 21 OHd severo. Los heterocigotos, con deficiencia enzimática leve, son asintomáticos; en éstos se observan los alelos 21 OHd normal/ 21 OHd moderado y 21 OHd normal/ 21 OHd severo (13).

La forma no clásica de HAC por deficiencia de 21 OH se debe a mutaciones en el gen CYP21; en particular tres mutaciones puntuales se han asociado con esta forma de HAC: Las mutaciones puntuales V281L, P30L y P453S, encontradas en el 30 a 40% de los casos. Se ha observado que el estado hormonal de los pacientes con forma no clásica de HAC, está correlacionado con un determinado genotipo, como se había descrito inicialmente sólo en las formas clásicas de HAC. Los niveles de 17 OHP son mayores en los pacientes con menor actividad enzimática. Los diferentes genotipos se han asociado con diferentes edades de pubarca y menarca, talla y edad ósea en las niñas afectadas; evidenciándose menor relación entre el genotipo y el grado de hirsutismo e irregularidad menstrual en las mujeres adultas con forma no clásica de HAC (15).

Por otro lado, existe la clasificación del "Human Gene Mutation Nomenclature Committee", publicada como la "Nueva nomenclatura del alelo CYP21A2". La tabla analítica de esta nomenclatura (alelo, cambios de nucleótido, efecto, nombre trivial, fenotipo clínico, actividad in vitro de 17 OHP, referencias) es bastante extensa; se la puede obtener en "<http://www.cypalleles.ki.se/cyp21.htm>" (1).

VI. LABORATORIO

En las formas clásicas de HAC se observan niveles elevados de 17 OHP, delta 4-A (androstenediona), progesterona, testosterona y valores bajos de F. Se ha reportado que los niveles de 17 OHP, delta 4-A y testosterona son más sensibles que los de F y DHEA-S, para el diagnóstico de HAC por déficit de 21 OH (6).

Respecto a las formas no clásicas de HAC, éstas presentan hallazgos similares a los del síndrome de ovarios poliquísticos e hiperinsulinemia; con el test con ACHT se puede diferenciar la forma no clásica de HAC de otras causas de hiperandrogenismo; el diagnóstico está determinado por un nivel basal de 17 OHP superior a 2 ng/mL, llegando a ser mayor a 10 ng/mL, con el estímulo con ACTH (1).

En la HAC por deficiencia de 17 hidroxilasa o por deficiencia de 11hidroxilasa, los niveles de 17 OHP y de delta 4-A, no se elevan en forma significativa; para el diagnóstico es necesario determinar el valor de progesterona (deficiencia de 17 hidroxilasa) o el de desoxicorticosterona (deficiencia de 11 hidroxilasa) (16).

VII. IMAGENOLOGIA

Se ha observado que el volumen adrenal de los pacientes con HAC por deficiencia de 21 OH, es mayor en comparación al observado en individuos que no presentan la enfermedad. La mediana del volumen adrenal en los pacientes con HAC es 9.3 mL (rango de 3.2 a 124 mL), en comparación a la observada en los que no presentan hiperplasia (mediana de volumen de 7.4 mL; rango de 5.5 a 10.8 mL) (17).

VIII. PESQUISA NEONATAL

La pesquisa neonatal de HAC, establecida sólo en algunos países, es un programa relativamente económico (18).

Se han reportado dificultades en la interpretación de los resultados positivos en neonatos asintomáticos; en estos casos el análisis molecular es útil para confirmar la HAC; además mediante este análisis se puede predecir la evolución y las diferentes formas de HAC (10). Con el estudio genético también se puede realizar el diagnóstico prenatal de la enfermedad e identificar a los heterocigotos (19).

Cuando se atiende un neonato con genitales ambiguos, la evaluación de los trastornos del desarrollo sexual 46 XX DSD y 46 XY DSD comprende una buena historia clínica, el examen físico completo, la determinación del cariotipo, de los niveles de 17 OHP, testosterona, LH y FSH, además de la realización de una ecografía pélvica y ocasionalmente laparoscopia (20).

IX. TRATAMIENTO

El principio fundamental de los cuidados médicos en los pacientes con HAC es la sustitución óptima de glucocorticoides y mineralocorticoides, además del control del exceso de andrógenos, según los requerimientos individuales del pa-

ciente, siendo variable según la edad y el estilo de vida de éste (5). El manejo de los pacientes con HAC es complejo por los cambios que van experimentando, requiriendo cuidados especializados. Las terapias glucocorticoide y mineralocorticoide deben ser individualizadas, evitando dosis inferiores o superiores a las requeridas (5).

A los niños afectados se debe administrar hidrocortisona, 10 mg/m²/día, dosis dividida en tres tomas; el control laboratorial de la terapia consiste en determinar periódicamente el nivel de 17 OHP (debe mantenerse entre 3 y 10 ng/mL); los valores de testosterona y androstenediona también son útiles en el control del tratamiento (1).

Para algunos, al ser poco práctico el régimen de tres dosis diarias de hidrocortisona, los niños pueden recibir dos dosis al día. La presentación de acción prolongada de hidrocortisona, está disponible sólo en algunos países. Es recomendable que el tratamiento se controle mediante parámetros auxológicos, clínicos y laboratoriales (2).

El glucocorticoide que se indica en niños y adolescentes es la hidrocortisona por vía oral, pudiendo utilizarse en adultos, la prednisolona y la dexametasona. Generalmente se administra la hidrocortisona, semejando el ritmo circadiano, con una dosis mayor en la mañana; sin embargo existen centros en los cuales se indica la mayor dosis por la noche. Comparando ambos esquemas no se han encontrado diferencias significativas en los controles (5).

Cuando las dosis de hidrocortisona son subóptimas, se produce hipocortisolismo, hipoglucemia y secreción androgénica excesiva, la cual lleva a la fusión prematura epifisaria y consecuente talla baja. Si las dosis son excesivas, se altera el eje GH - IGF (los glucocorticoides inhiben la GH), causando talla baja y síndrome de Cushing (21).

Al ser el crecimiento lineal de los pacientes generalmente insatisfactorio; la optimización de este parámetro es muy importante en el control clínico (2).

Se ha establecido que clínicamente, la velocidad de crecimiento y la edad ósea constituyen el "gold standard" para evaluar la terapia en los pacientes (22). Los pacientes con formas clásicas de HAC también presentan deficiencia de adrenalina, importante hormona contrarreguladora, al igual que el cortisol, previniendo la hipoglucemia durante el estrés; por este motivo, los pacientes con HAC durante las enfermedades febriles, requieren suplementos elevados de glucosa (23).

Los niños con HAC representan una población de riesgo de osteoporosis inducida por corticoides (24); por otro lado, se enfatiza que la complicación más grave del cumplimiento deficiente del tratamiento es el óbito por insuficiencia adrenal (por la ausencia de corticoterapia a dosis de estrés, durante una enfermedad) (21).

Se ha reportado que con la administración de hidrocortisona a dosis bajas, los pacientes presentan valores normales de densidad mineral ósea, por lo cual es importante optimizar la dosis de este glucocorticoide, tan pequeña como sea posible, pero eficaz. Cuando el tratamiento se realiza con prednisolona, los valores de densidad mineral ósea, son menores a los registrados con la hidrocortisona (25). Una vez instaurado el tratamiento, no es sencillo obtener el balance hormonal ideal, ya que los polimorfismos de los receptores hormonales y las variaciones en el metabolismo del glucocorticoide administrado, pueden afectar la acción del fármaco (21).

En adultos, los aspectos importantes de la terapia son tres: La prevención de hiperplasia adrenal, gonadal y neoplasia, la prevención de las consecuencias a largo plazo de la corticoterapia y la preservación de la fertilidad (10).

La hidrocortisona, en los adultos, se la puede indicar dos veces por día: 15 a 20 mg por la mañana y 5 a 10 mg por la noche. Otros glucocorticoides, como la dexametasona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona, se han relacionado con síndrome de Cushing (10).

El tratamiento de sustitución con mineralocorticoide es necesaria en todas las formas clásicas de HAC, por lo menos durante la infancia, además de la suplementación de sal. La dosis de fludrocortisona, de 150 ug al día, durante el primer año de vida, es mayor a la requerida en años posteriores, lo cual se explica por la resistencia fisiológica a los mineralocorticoides, durante los primeros meses de vida, hasta la maduración de los riñones. Desde el segundo año de vida, la dosis de fludrocortisona es de 100 ug/m²/día. Los adolescentes y adultos generalmente requieren dosis de 50 a 100 ug/m²/d.

Respecto a la actividad mineralocorticoide de los glucocorticoides, se ha evidenciado que 40 mg de hidrocortisona son equivalentes a 100 ug de fludrocortisona; siendo la escasa la actividad mineralocorticoide de la prednisolona y nula de la dexametasona (5). El tratamiento mineralocorticoide, para mantener normal la actividad de la renina plasmática, puede asociarse a hipertensión, por lo cual ocasionalmente se indican fármacos antihipertensivos (10).

En cuanto al tratamiento quirúrgico (reconstrucción vaginal), la tendencia actual es minimizar la cirugía en el período neonatal y realizarla recién cuando la paciente, ya desarrollada, inicie la actividad sexual; consecuentemente, la mayoría de las mujeres adultas con HAC, requieren cirugía vaginal reconstructiva (10). Para permitir la gestación en las pacientes con HAC, estimulando la ovulación y la implantación, se debe intensificar la terapia glucocorticoide, indicándose dosis supra fisiológicas por varios meses, para alcanzar este objetivo: Se administra la hidrocortisona, en tres dosis diarias, para disminuir los niveles de progesterona (10).

X. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRENATALES

La deficiencia enzimática en el feto produce deficiencia de F, lo que determina la excesiva secreción de ACTH y andrógenos adrenales. En la mayoría de las formas clásicas de HAC, el exceso prenatal de andrógenos adrenales causa masculi-

nización de los genitales externos y ambigüedad en los neonatos de sexo femenino y virilización postnatal progresiva en los de sexo masculino (26).

La biopsia de vellosidades coriónicas para diagnosticar el sexo fetal, practicada para iniciar el tratamiento (prevención de la virilización del feto de sexo femenino) presenta el inconveniente de ser realizada luego del período crítico para el desarrollo de los genitales externos (7° a 12° semana); sin embargo, la determinación del sexo analizando el DNA fetal libre en plasma materno, constituye un método no invasivo para el diagnóstico prenatal de feto de sexo femenino y así iniciar el tratamiento (26).

Como terapia, la madre recibe dexametasona por vía oral, 20 ug/kg de peso (registrado antes de la gestación)/día, dividida en tres tomas, hasta un máximo de 1.5 mg por día, con lo cual se consigue normalizar los niveles de precursores androgénicos en el feto afectado. La necesidad de continuar el tratamiento con dexametasona, se evalúa pesquisando las mutaciones del gen CYP 21, mediante la biopsia de las vellosidades coriónicas entre la 10° y 13° semana o por amniocentesis entre la 15° y 17° semana; cuando no se encuentra mutación o si el feto es de sexo masculino, se discontinúa la terapia materna con dexametasona (26).

Se ha evidenciado que la terapia precoz en la gestante, con dexametasona, puede prevenir la virilización del feto de sexo femenino, en forma efectiva (27). Aunque se hayan descrito posibles efectos colaterales a largo plazo (determinados trastornos de conducta y alteraciones metabólicas), se recomienda el tratamiento con dexametasona prenatal en las pacientes con HAC (28).

XI. BIBLIOGRAFIA

1. TRAKAKIS E., BASIOS G., Trompoukis P. et al. An update to 21 hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26 (1): 63-71.
2. MAITI A., Chatterjee S. Congenital adrenal hyperplasia. *J. Paediatr Child Health* 2011; 47: 883-887.
3. SCHWEIZER R., Blumenstock G., angelsdorf K et al. Prevalence and inci-

- dence of endocrine disorders in children. *KlinPadiatr* 2010; 222: 67-72.
4. ZADIK Z. The cost of noncompliance in congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22 (12): 1093-4.
 5. REISCH N., Arlt W., Krone N. Health problems in Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 Hydroxylase Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 73-85.
 6. LEE C., Tung Y., Hsiao P., et al. Clinical characteristics of children with CAH caused by 21 OHP deficiency. *J., Med., Assoc.*, 2010; 109 (2): 148-55.
 7. YOUNG J., TARDY V., DE LA PERRIERE A., et al. Detection and management of late onset 21 hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol* 2010; 71 (1): 14-8.
 8. CAPUTO V., FIORELLA S., Curiale S., et al. Refractory acne and 21 hydroxylase deficiency in a selected group of female patients. *Dermatology* 2010; 220 (2): 121-7.
 9. VÖLKL T., ÖHL L., RAUH M., SCHÖFL C., DÖRR H. Adrenarche and puberty in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 400-410.
 10. AUCHUS R. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Int J. Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 614107.
 11. BIDET M., BELLANNE C., GALAND M., et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *J ClinEndocrinolMetab* 2010; 95 (3): 1182-90.
 12. ACHARYA S., GOPAL R., MENON P., et al. Congenital adrenal hyperplasia with normal pregnancy outcome. *The Endocrinologist* 2010; 20: 46-47.
 13. SILVEIRA E., ELNECAVE R., dos Santos E., et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow up of positive results in newborn screening for CAH. *Clin Genet* 2009; 76 (6): 503-10.
 14. SANFILIPPO J. Congenital adrenal hyperplasia and ambiguous genitalia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24 (5): 235.
 15. EINAUDI S., Napolitano E., Restivo F., Motta G., Baldi M., Tuli G., Grosso E. et al. Genotype, phenotype and hormonal levels correlation in non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Endocrinol Invest* 2011; 34: 660-664.
 16. AYCAN Z., AKBUGA S., Cetinkaya E. et al. Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr* 2009; 51 (6): 539-44.
 17. SINGH R. Quantitation of 17 OH progesterone (OHPG) for diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Methods MolBiol* 2010; 603: 271-7.
 18. WARNE G., ARMSTRONG K., FAUNCE T. et al. The case for newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Australia. *Med J. Aust* 2010; 192 (2): 107.
 19. BALSAMO A., BALDAZZI L., MENABO S. et al. Impact of molecular genetics on congenital adrenal hyperplasia management. *Sex Dev* 2010; 4 (4-5): 233-48.
 20. LAMBERT S., VILAIN E., KOLON T. A. practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am* 2010; 37 (2): 195-205.
 21. ZADIK Z. The cost of non compliance in congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22 (12): 1093-4.
 22. KEIL M., BOSMANS C., VAN RYZIN C. et al. Hypoglycemia during acute illness in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr Nurs* 2010; 25 (1): 18-24.
 23. LOECHNER K., PATEL S., FORDHAM L. et al. Decreased bone mineral density and vertebral compression fractures in a young adult with 21 hydroxylase deficiency CAH. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 179-87.
 24. GLOVER J. LOW-dose glucocorticoid replacement does not reduce BMD. *Nature Reviews Endocrinology* 2011; 8: 3.
 25. DAUBER A., KELLOGG M., MAJZOUB J. et al. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem* 2010; 56 (8): 1245-51.
 26. HUI L., BIANCHI D. Prenatal pharmacotherapy for fetal anomalies. *Prenat Diagn* 2011; 31: 735-743.
 27. NIMKARN S., NEW M. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 OHP deficiency. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1192 (1): 5-11.
 28. VOS A., BRUINSE H. Congenital adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65 (3): 196-205.