

# Diagnostyka i terapia wrodzonego przerostu nadnerczy

Karen Lin-Su, Saroj Nimkarn & Maria I. New

Mount Sinai School of Medicine and Hospital, Nowy Jork, USA

## Wprowadzenie

Wrodzony przerost nadnerczy (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) to pojęcie odnoszące się do grupy dziedzicznych defektów steroidogenezy. Każdy z nich charakteryzuje się niedoborem określonego enzymu, skutkującym upośledzeniem normalnej syntezy hormonów steroidowych kory nadnerczy. Najczęściej defekt dotyczy 21-hydroksylazy; niedobór tego enzymu jest przyczyną ponad 90% przypadków CAH. Rzadziej występujące przyczyny CAH to niedobory 11 $\beta$ -hydroksylazy, dehydrogenazy 3 $\beta$ -hydroksysteroidowej, 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy oraz białka regulującego steroidogenezę (ten ostatni niedobór skutkuje rozwojem lipidowego przerostu nadnerczy). W niniejszym rozdziale skupiono się na niedoborze 21-hydroksylazy (21-OHD).

CAH spowodowana przez 21-OHD może przyjmować postać klasyczną lub nieklasyczną (NC). Postać klasyczna charakteryzuje się większym nasileniem hiperandrogenizmu, w tym śródmaciczną maskulinizacją żeńskich narządów płciowych i możliwością wystąpienia zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego. Klasyczny CAH może przebiegać z utratą soli (SW) lub bez niej jako postać maskulinizująca (SV). Postać z utratą soli charakteryzuje się niedostatecznym poziomem aldosteronu, co stwarza zagrożenie krytycznej utraty soli; w postaci SV zdolność zatrzymywania soli w organizmie jest zachowana. W mniej ciężkiej, nieklasycznej postaci CAH dochodzi do rozwoju hiperandrogenizmu, ale jego objawy nie są widoczne w momencie urodzenia [1].

Wyniki badań przesiewowych wskazują, że częstość występowania na świecie klasycznej postaci 21-OHD

wynosi 1 na około 14 000 urodzeń żywych [2], z czego około 75% przypada na postać przebiegającą z utratą soli. Częstość występowania nieklasycznej postaci CAH jest znacznie wyższa i sięga 1:1000; w niektórych grupach etnicznych, a zwłaszcza wśród Żydów aszkenazyjskich, częstość występowania tej postaci może być jeszcze wyższa [3, 4].

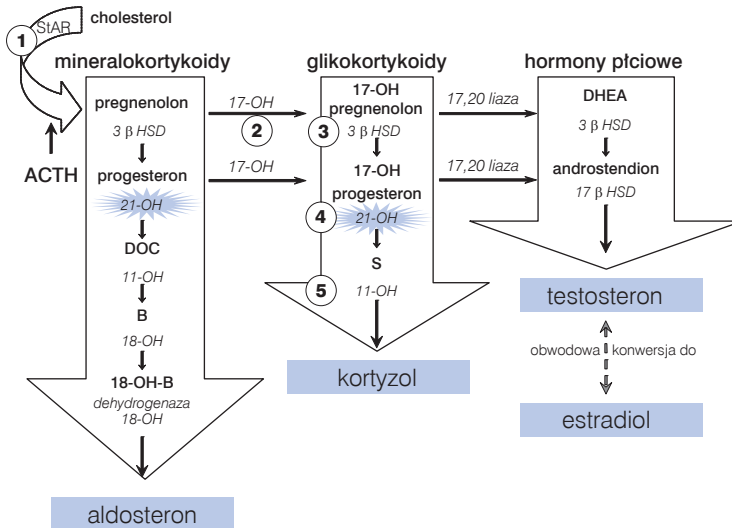
## Diagnostyka

### Patofizjologia niedoboru 21-hydroksylazy

Synteza kortyzolu zachodzi w warstwie pasmowatej kory nadnerczy i obejmuje pięć etapów enzymatycznych, które przedstawiono schematycznie na rycinie 4.1. Niedobór 21-hydroksylazy powoduje blokadę syntezy kortyzolu w nadnerczach. Rozwijające się w rezultacie niskie stężenie kortyzolu stymuluje podwzgórze i przysadkę mózgową do zwiększonego wyrzutu kortykoliberyny i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Wysokie stężenie ACTH stymuluje przerost nadnerczy i skutkuje zwiększoną syntezą prekursorów hormonów płciowych, których wytwarzanie nie wymaga 21-hydroksylacji (w tym  $\Delta^4$ -androstenedionu). Hormony te są metabolizowane do testosteronu i dihydrotestosteronu (aktywnych androgenów), a w mniejszym stopniu – również do estrogenów. Dlatego we wszystkich trzech postaciach 21-OHD stwierdza się różnego stopnia podwyższenie stężenia androgenów o nasileniu uzależnionym od stopnia upośledzenia enzymu.

### Diagnostyka różnicowa

W typowych przypadkach występują wszystkie objawy związane ze śródmaciczną ekspozycją płodu na nadmierne stężenia androgenów oraz dochodzi do utraty soli, a wywiad rodzinny wskazuje na recesywny wzorzec dziedziczenia zaburzenia. W takiej sytuacji rozpoznanie może zostać postawione na podstawie samego obrazu kli-



**Rycina 4.1** Steroidogeneza nadnerczowa. Pięć etapów enzymatycznych niezbędnych do wytworzenia kortyzolu oznaczono cyframi. 1 = 20,22 desmolaza, 2 = 17-hydroksylaza (17-OH), 3 = dehydrogenaza 3 $\beta$ -hydroksysteroidowa (3 $\beta$ -HSD), 4 = 21-hydroksylaza (21-OH), 5 = 11 $\beta$ -hydroksylaza (11-OH). W pierwszym etapie cholesterol jest przenoszony do mitochondriów za pośrednictwem białka nośnikowego SIAR. ACTH pobudza rozkład cholesterolu, krytyczny etap nadnerczowej steroidogenezy.

**Tabela 4.1** Diagnostyka różnicowa postaci klinicznych 21-OHD w CAH

Postać kliniczna	Przyczyna nadmiaru lub niedoboru hormonalnego	Możliwe przyczyny
Występowanie obojnaczych narządów płciowych u płodu o kariotypie 46,XX	Ekspozycja matki na androgeny podczas ciąży Defekty enzymów odpowiedzialnych za steroidogenezę u płodu	Leki Niezidentyfikowane źródła CAH z niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy Niedobór dehydrogenazy 3 $\beta$ -hydroksysteroidowej Oksydoreduktaza cytochromu P450
Krytyczna utrata soli	Zaburzenia syntezy aldosteronu	CMO typu 1 i 2 Wrodzony niedorozwój nadnerczy Krwotok w obrębie nadnerczy Choroba Addisona
Pourodzienna wirylizacja	Brak odpowiedzi narządów docelowych na aldosteron Androgeny pochodzenia nadnerczowego Androgeny pochodzenia gonadalnego	Hipoaldosteronizm rzekomy Antagoniści mineralokortykoidów, np. spironolakton Wirylizujące guzy nadnerczy Guzy wydzielające ACTH; pochodzenia przysadkowego i ektopowe Guzy wydzielające hCG Przedwczesne pokwitanie pochodzenia ośrodkowego Guzy wydzielające gonadotropiny ( <i>choriocarcinoma</i> , <i>chorioepithelioma</i> , <i>dysgerminoma</i> , <i>hepatoblastoma</i> , <i>hepatoma</i> i <i>teratoma</i> ) Wirylizujące guzy jajników (guz z pozostałości prącnicy, guz z komórek wnątkowych, guz z komórek Leydiga-Sertoliego, wydzielający hCG guz z komórek zarodkowych) Guzy jąder (guz z komórek Leydiga) Przerost zrębu jajnika Zespół policystycznych jajników Czynniki środowiskowe Wpływ leków
	Androgeny pochodzące z innych źródeł	

nicznego, a dopiero potem potwierdzone wynikami badań hormonalnych i genetycznych. Jednak gdy brak pełnego spektrum objawów klinicznych, należy brać pod uwagę również inne możliwe przyczyny podobnych dolegliwości. W tabeli 4.1 zestawiono inne potencjalne przyczyny objawów nasuwających podejrzenie CAH.

### Diagnostyka hormonalna

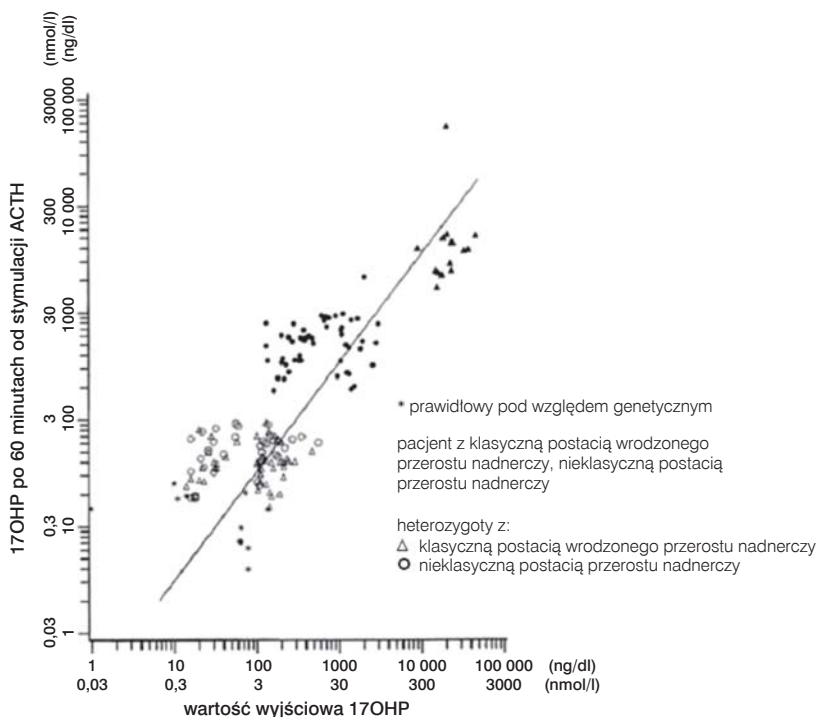
Biochemiczne rozpoznanie 21-OHD można potwierdzić na podstawie wyników badań hormonalnych. W klasycznej postaci 21-OHD we krwi stwierdza się znacznie podwyższone stężenie 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP) – substratu dla 21-hydroksylazy. Oznaczanie tego wskaźnika stanowi podstawę programu wczesnej diagnostyki przesiewowej klasycznej postaci CAH u asymptomatycznych noworodków zagrożonych wystąpieniem zagrażającej życiu utraty soli. Stężenie 17-OHP oznacza się w kropli krwi pobranej na bibułę przy okazji wykonywania badań przesiewowych w kierunku innych schorzeń. Ujednolicony program badania przesiewowego noworodków w kierunku 21-OHD wprowadzono w 47 spośród 51 amerykańskich stanów, a także w wielu krajach świata. W większości programów tego typu wynik jest oparty na badaniu pojedynczej próbki, bez ponownej kontroli próbek, w przypadku których poziom 17-OHP budzi wątpliwości. W celu poprawy skuteczności skriningu w nielicznych programach przeprowadza się dodatkową weryfikację próbek, w przypadku których wynik pierwszego badania był na granicy normy. Dla przykładu, z uwagi na znaczny odsetek wyników fałszywie dodatnich w testach immunologicznych w niektórych programach jako badanie weryfikacyjne próbek dodatnich wykonuje się oznaczenia różnych hormonów (17-OHP,  $\Delta^4$ -androstenedionu i kortyzolu), korzystając z chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią masową [5]. Wyniki fałszywie dodatnie są szczególnie częste u wcześniaków [6], a także u noworodków urodzonych w terminie, od których próbki pobrano w ciągu pierwszych 24 godzin życia [7]. W związku z tym, w wielu programach badań przesiewowych wykorzystuje się normy dostosowane do masy ciała i wieku ciążowego noworodka. Z kolei u noworodków, którym podawano deksametazon w ramach terapii innych schorzeń, oznaczenie poziomu 17-OHP może dać wynik fałszywie ujemny. Wreszcie należy pamiętać, że celem programu badań przesiewowych nie jest identyfikacja pacjentów z nieklasyczną postacią CAH, choć u niektórych noworodków z tej grupy stwierdza się graniczne poziomy 17-OHP.

Złotym standardem diagnostyki hormonalnej pozostaje test obciążenia kortykotropiną (dożylnie podanie

250  $\mu\text{g}$  kosyntropiny), w którym stężenia 17-OHP i  $\Delta^4$ -androstenedionu oznacza się wyjściowo oraz po upływie 60 minut. Uzyskane wyniki nanosi się na nomogram w celu określenia stopnia ciężkości choroby (ryc. 4.2) [8]. Test obciążenia kortykotropiną ma kluczowe znaczenie dla potwierdzenia nieklasycznej postaci choroby, gdyż spoczynkowe wartości 17-OHP oznaczane we wczesnych godzinach porannych mogą nie być wystarczająco podwyższone do postawienia wiarygodnego rozpoznania. Oznaczenia innych hormonów steroidowych nadnerczy potwierdzają rozpoznanie 21-OHD i wykluczają istnienie innych form CAH (tab. 4.2).

### Genetyka molekularna

*CYP21A2*, gen kodujący 21-hydroksylazę (numer MIM 201910), jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p21.3). Nieaktywny pseudogen *CYP21A2*, określane jako *CYP21A1P*, cechuje się 98% homologią w porównaniu z aktywną formą *CYP21A2*. Pseudogen znajduje się w odległości 30 par zasad (kb) od genu aktywnego i zawiera niekorzystne mutacje, które odpowiadają za utratę jego funkcji. Większość mutacji występujących w obrębie *CYP21A2* pochodzi z pseudogenu i jest następstwem rekombinacji meiotycznej lub konwersji tych genów. W obrębie aktywnego genu zdarzają się również mutacje powstające *de novo*, ale odpowiadają one jedynie za niewielką część dziedzicznych przypadków CAH. Dotychczas opisano ponad 100 mutacji, w tym mutacje punktowe, niewielkie delecje i insercje, oraz skomplikowane rearanżacje genu *CYP21A2* [9]. Około 95–98% mutacji odpowiedzialnych za występowanie 21-OHD zidentyfikowano w trakcie molekularnych badań genetycznych nad rearanżacją genów oraz analiz mutacji punktowych [10]. Odmienne pod względem hormonalnym i klinicznym formy 21-OHD CAH są następstwem występowania określonych genotypów, warunkujących odmienną aktywność enzymatyczną zidentyfikowaną w badaniach ekspresji *in vitro*. Wystąpienia klasycznego fenotypu choroby można spodziewać się u pacjenta będącego nosicielem dwóch silnych mutacji. Fenotypy nieklasyczne są natomiast następstwem występowania genotypów złożonych z dwóch łagodnych mutacji lub mutacji silnej i łagodnej, co jest typowe dla zaburzeń dziedziczonych według wzorca autosomalnego recesywnego. W tabeli 4.3 zestawiono najczęstsze mutacje genu *CYP21A2* oraz odpowiadające im fenotypy. Jednak nie zawsze można w sposób pewny przewidzieć fenotyp choroby na podstawie genotypu występującego u pacjenta; predykcja tego typu cechuje się trafnością 90–95% [11].



**Rycina 4.2** Nomogram ilustrujący zależność między podstawowym poziomem 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP) a poziomem tego hormonu po stymulacji ACTH. Wartości wyrażone w skali logarytmicznej. Prosta dopasowana do danych na podstawie równania regresji.

**Tabela 4.2** Niedobory enzymów nadnerczowych skutkujące wrodzonym przerostem nadnerczy

Niedobór	Prekursor(y)*	Produkt(y)	Androgeny	Mineralokortykoidy	Szacowany %
STAR (białko regulatorowe STAR)	Katalizuje transport cholesterolu przez błonę mitochondrialną		Niedobór <sup>1</sup>	Niedobór <sup>2</sup>	Rzadki
3β-HSD (dehydrogenaza 3β-hydroksysteroidowa)	Δ <sup>5</sup> -steroidy (pregnenolon, 17-OH pregnenolon, DHEA),	Δ <sup>4</sup> -steroidy (progesteron, 17-OHP, Δ <sup>4</sup> -androstendion)	Niedobór <sup>1</sup>	Niedobór <sup>2</sup>	Rzadki
17α-hydroksylaza	Pregnenolon Progesteron	17-OH pregnenolon 17-OH progesteron (17-OHP)	Niedobór <sup>1</sup>	Nadmiar <sup>3</sup>	Rzadki
21-hydroksylaza	Progesteron	Deoksykortykosteron (DOC)	Nadmiar <sup>4</sup>	Niedobór <sup>2</sup>	90–95%
	17-OH progesteron	11-deoksykortyzol			
11β-hydroksylaza	Deoksykortykosteron	Kortykosteron	Nadmiar <sup>4</sup>	Nadmiar <sup>3</sup>	5%
Oksydoreduktaza P450**	Istotna dla transportu elektronów z NADPH na enzymy, 17- i 21-hydroksylazę. Na złożony niedobór obu tych enzymów wskazuje wydalanie steroidów z moczem		Nadmiar u noworodków płci żeńskiej i niedobór u noworodków płci męskiej <sup>1,4</sup>		Rzadki

Uwagi: 1. U noworodków płci męskiej w momencie urodzenia wirylicacja jest niewystarczająca. 2. Związany z utratą soli. 3. Związany z nadciśnieniem tętniczym. 4. U noworodków płci żeńskiej wirylicacja występuje w momencie urodzenia lub pojawia się w starszym wieku. \*\*Manifestacja fenotypowa może obejmować zespół Antleya-Bixlera. \*Znacznie podwyższony poziom hormonów prekursorowych wskazuje na występowanie zaburzeń w zakresie hormonów nadnerczowych.

**Tabela 4.3** Najczęstsze mutacje genu *CYP21A2* i związane z nimi fenotypy CAH

Egzon/intron	Rodzaj mutacji	Mutacja	Fenotyp	Stopień niedoboru enzymatycznego (% aktywności enzymu)	Źródło
Mutacje w postaci nieklasycznej					
Egzon 1	Mutacja nonsensowna	P30L	NC	Niewielki (30–60)	Tusie-Luna [31]
Egzon 7	Mutacja nonsensowna	V281L	NC	Niewielki (20–50)	Speiser [32]
Egzon 8	Mutacja nonsensowna	R339H	NC	Niewielki (20–50)	Helmborg [33]
Egzon 10	Mutacja nonsensowna	P453S	NC	Niewielki (20–50)	Helmborg [33]
Mutacje klasyczne					
Delecja	Delecja 30 kb	–	SW	Znaczny (0)	White [34]
Intron 2	Nieprawidłowe rozszczenie intronu 2	656 A/C-G	SW, SV	Znaczny (b.d.)	Higashi [35]
Egzon 3	Delecja 8 par zasad	G110 ?8nt	SW	Znaczny (0)	White [36]
Egzon 4	Mutacja nonsensowna	I172N	SV	Znaczny (1)	Tusie-Luna [37], Amor [38]
Egzon 6	Mutacja klastrowa	I236N, V237E, M239K	SW	Znaczny (0)	Tusie-Luna [37], Amor [38]
Egzon 8	Mutacja nonsensowna	Q318X	SW	Znaczny (0)	Globerman [39]
Egzon 8	Mutacja nonsensowna	R356W	SW, SV	Znaczny (0)	Chiou [40]
Egzon 10	Mutacja nonsensowna	R483P*	SW	Znaczny (1–2)	Wedell [41]

## Parametry kliniczne

### Obraz kliniczny

W klasycznych postaciach 21-OHD (SW i SV) proces maskulinizacji rozpoczyna się śródmacicznie. Z tego względu noworodki płci żeńskiej rodzą się z obojnaczymi narządami płciowymi (co jest określane jako kariotyp 46XX lub zaburzenie rozwoju płci) [12]. Noworodki płci męskiej z klasyczną postacią 21-OHD nie prezentują cech obojnaczych, ale może u nich występować hiperpigmentacja zewnętrznych narządów płciowych spowodowana nadmiarem ACTH.

Dzieci z nieklasyczną (NC) postacią 21-OHD cechują się jedynie niewielkiego stopnia lub umiarkowanym niedoborem enzymatycznym i wykazują objawy hiperandrogenizmu dopiero po urodzeniu. Najbardziej charakterystyczną cechą NC 21-OHD jest brak maskulinizacji narządów płciowych u noworodków płci żeńskiej. U dzieci z NC 21-OHD może dochodzić natomiast do przedwczes-

nego rozwoju owłosienia lub charakterystycznego zapachu pachowego (*axillary hair, axillary odor*) i włosów łonowych oraz występowania trądziku. Ponadto dzieci te cechuje znaczna wysokość ciała i zaawansowany wiek kostny, które mogą w przyszłości skutkować niższym wzrostem. U kobiet mogą również występować skąpe miesiączki lub brak miesiączkowania, zespół policystycznych jajników, niepłodność, hirsutyzm oraz męski wzorec łysienia. W tabeli 4.4 porównano charakterystyki kliniczne klasycznej i nieklasycznej postaci 21-OHD CAH.

### Klasyczna postać CAH

W przypadku noworodków płci żeńskiej z klasyczną postacią CAH rozpoznanie jest zwykle stawiane bezpośrednio po urodzeniu na podstawie rozwoju obojnaczych narządów płciowych, do którego dochodzi w następstwie śródmaciczej ekspozycji na nadmierne stężenia androgenów. Ponieważ kora nadnerczy zaczyna funkcjonować około siódmego tygodnia ciąży, płód płci żeńskiej z kla-

**Tabela 4.4** Porównanie obrazu klinicznego występującego u pacjentów z klasyczną i nieklasyczną postacią CAH spowodowaną niedoborem 21-hydroksylazy

Cecha	Wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru 21-hydroksylazy	
	Postać klasyczna	Postać nieklasyczna
Prenatalna wirylicacja	U płodów płci żeńskiej	Brak
Pourodzeniowa wirylicacja	U noworodków obu płci	Zmienna
Utrata soli	U około 75% pacjentów	Brak
Niedobór kortyzolu	U niemal wszystkich pacjentów	Rzadko

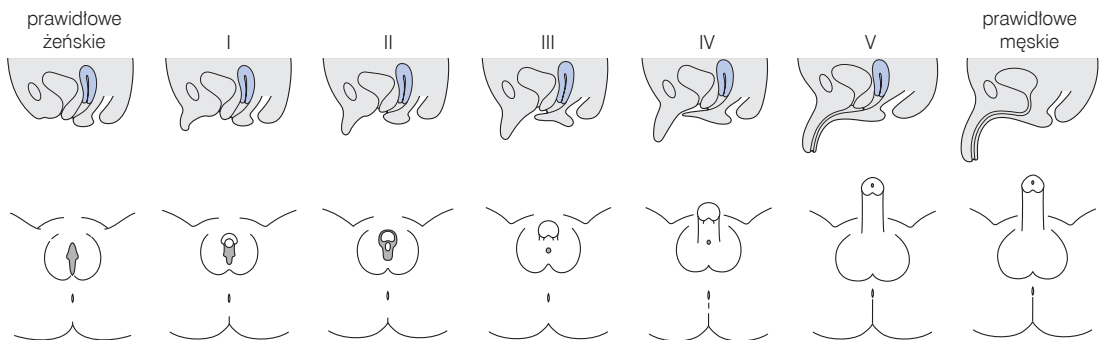
syczną postacią CAH jest narażony na oddziaływanie androgenów nadnerczowych w krytycznym okresie różnicowania płci (między 9. a 15. tygodniem ciąży). To narażenie skutkuje różnego stopnia maskulinizacją narządów płciowych, w tym przerostem lechtaczki, wytworzeniem zatoki moczowo-płciowej, skrotalizacją warg sromowych większych, zrostem warg sromowych, a w rzadkich przypadkach również rozwojem męskiej cewki moczowej. Według klasyfikacji Pradera, maskulinizacja narządów płciowych obejmuje pięć stadiów [13] (ryc. 4.3).

- ▶ Stopień I: przerost lechtaczki bez zrostu warg sromowych.
- ▶ Stopień II: przerost lechtaczki i zrost tylnej części warg sromowych.
- ▶ Stopień III: znacznego stopnia przerost lechtaczki, występowanie pojedynczego ujścia moczowo-płciowego w obrębie krocza, prawie całkowity zrost warg sromowych.
- ▶ Stopień IV: lechtaczka jeszcze bardziej przerośnięta, u podstawy lechtaczki ujście przypominające cewkę moczową zatoki moczowo-płciowej, całkowity zrost warg sromowych.
- ▶ Stopień V: lechtaczka przypominająca prącie, ujście cewki moczowej na wierzchołku prącia, mosznowate wargi sromowe (przypominają mosznę, ale bez wyczuwalnych palpacyjnie gonad).

Anomalie w obrębie żeńskich narządów płciowych dotyczą jedynie narządów zewnętrznych, gdyż tylko one cechują się wrażliwością na działanie androgenów. Ponieważ dziewczynki z CAH zachowują prawidłowo funkcjonujące jajniki i nie wytwarzają hormonu antymüllerskiego (AMH), ich wewnętrzne narządy płciowe wywodzące się z przewodów Müllera (macica i jajowody) rozwijają się prawidłowo. Z tego względu u pacjentek z niedoborem 21-hydroksylazy płodność może zostać zachowana.

Jeśli po urodzeniu u dziewczynki nie rozpocznie się terapii zastępczej glikokortykoidami, w następstwie podwyższonego poziomu androgenów nadnerczowych może dochodzić do dalszego przerostu lechtaczki oraz do wystąpienia przedwczesnego pokwitania. Do objawów hiperandrogenizmu u dzieci z CAH zalicza się wczesne występowanie łojotoku, pojawienie się zarostu na twarzy, owłosienia i *axillary odor* oraz włosów łonowych, a także szybki przyrost wysokości ciała. Następstwem zbyt wczesnego skoku wzrostu jest przedwczesne dojrzewanie i zamykanie się chrząstek nasadowych kości. W rezultacie ostateczny wzrost pacjenta jest niższy niż można by się tego spodziewać na podstawie wzrostu jego rodziców. W dzieciństwie pacjenci z CAH są często wysocy, ale ostatecznie nie osiągają znacznego wzrostu. Do objawów hiperandrogenizmu występujących u nastolatków i dorosłych zalicza się łysienie na skroniach, ciężki łojotok oraz niepłodność, a u kobiet dodatkowo nieregularne miesiączki lub ich brak oraz hirsutyzm. W nasieniu mężczyzn z klasyczną postacią CAH, szczególnie jeśli byli nieodpowiednio leczeni, stwierdza się zmniejszoną zawartość plemników [14, 15], ponadto w związku z zahamowaniem syntezy gonadotropin dochodzi u nich do pomniejszenia jąder, a czasem w ich obrębie stwierdza się pozostałości nadnerczy. Wszystkie te powikłania mogą skutkować obniżeniem płodności.

W przypadku rozpoznania klasycznej postaci CAH w okresie niemowlęcym i wdrożenia odpowiedniej terapii pokwitanie pacjentów obu płci rozpoczyna się zwykle w należnym wieku kalendarzowym. Wykazano jednak, że pod wpływem nadmiernego stężenia androgenów nadnerczowych (ulegających aromatyzacji do estrogenów) może dojść do zahamowania charakterystycznego dla okresu pokwitania wyrzutu gonadotropin w obrębie osi podwzgórzowo-przysadkowej. Choć u niektórych dziewczynek z klasyczną postacią CAH wystąpienie pierwszej mie-



Rycina 4.3. Diagnostyka różnicowa stopnia wirylicacji z użyciem skali Pradera. Zgoda na publikację: Springer Science and Business Media.



siączki może być opóźnione, u wielu z nich wdrożenie odpowiedniego leczenia skutkuje regularnym występowaniem kolejnych krwawień. U niektórych kobiet, szczególnie u pacjentek z niewłaściwą kontrolą hormonalną, mogą występować skąpe krwawienia miesięczkowe lub brak miesiączki, którym może towarzyszyć hirsutyzm. Pierwotny brak miesiączki lub opóźnione *menarche* mogą dotyczyć pacjentek z klasyczną postacią CAH, które nie były leczone, są leczone nieodpowiednio lub otrzymują zbyt duże dawki glikokortykoidów. Zaburzenia płodności kobiet z klasyczną postacią CAH mogą się rozwijać z różnych przyczyn, w tym w następstwie braku owulacji, wtórnego zespołu policystycznych jajników, nieregularnego miesiączkowania, podwyższonego poziomu progesteronu w surowicy lub nieprawidłowego ukształtowania przedstonka pochwy. Najważniejszym czynnikiem decydującym o zachowaniu płodności jest – jak się wydaje – odpowiednio prowadzona terapia glikokortykoidami.

U około 75% pacjentów z klasyczną postacią CAH dochodzi do utraty soli w następstwie zahamowania produkcji mineralokortykoidu – aldosteronu. Sekrecja aldosteronu jest wówczas zbyt mała, by mogło dojść do wtórnego wchłaniania jonów sodowych w dystalnych kanalikach nerkowych. W rezultacie może dochodzić do krytycznej utraty soli objawiającej się hiponatremią, hiperkaliemią, nadmierną natriurezą oraz niskim poziomem aldosteronu w surowicy i moczu, z towarzyszącym wzrostem aktywności reninowej osocza (ARO). Utrata soli może być dodatkowo nasiloną pod wpływem antagonistycznego w stosunku do mineralokortykoidów działania hormonów prekursorowych, które normalnie byłyby metabolizowane przez 21-hydroksylazę [16]. Nieleczone niemowlęta, u których dochodzi do utraty soli, cechują się obniżonym apetytem, utratą masy ciała i odwodnieniem; to ostatnie może doprowadzić do azotemii, zapaści naczyniowej, wstrząsu i zgonu. Do krytycznej utraty soli u noworodka może dochodzić już między pierwszym i siódmym tygodniem życia. U pozostałych 25% pacjentów z klasyczną postacią CAH, u których synteza aldosteronu jest wystarczająca, dochodzi do rozwoju SV-CAH. Należy jednak pamiętać, że stopień maskulinizacji pacjentki płci żeńskiej z klasycznym CAH może być podobny niezależnie od postaci tego zaburzenia. Z tego względu w pierwszych tygodniach życia monitoring pod kątem objawów zagrażającej życiu krytycznej utraty soli jest wskazany również u noworodków z cechami nieznacznej maskulinizacji i niedoborem 21-hydroksylazy.

### Nieklasyczna postać CAH

NC-CAH może ujawnić się w dowolnym wieku pod postacią różnorodnych objawów hiperandrogenizmu, któ-

rym nie towarzyszy obojnactwo narządów płciowych. Ta postać CAH jest spowodowana niewielkiego stopnia niedoborem 21-hydroksylazy; rozpoznanie stawia się na podstawie granicznych stężeń 17-OHP w surowicy, mieszczących się na pograniczu normy i wartości typowych dla pacjentów z klasyczną postacią wrodzonego przerostu nadnerczy (patrz ryc. 4.2). Podobnie jak w przypadku klasycznej postaci CAH, również w NC-CAH u pacjentów obu płci może dochodzić do przedwczesnego rozwoju owłosienia łonowego, zaawansowania wieku kostnego oraz przyspieszonego wzrostu. Cechą charakterystyczną NC-CAH może być również ciężki trądzik torbielowaty.

U kobiet mogą występować objawy hiperandrogenizmu, w tym hirsutyzm, łysienie na skroniach i niepłodność. Pierwsza miesiączka może pojawiać się w należnym wieku lub być opóźniona; często rozwija się wtórny brak miesiączki. Do objawów postępującej maskulinizacji zalicza się hirsutyzm, występowanie męskiego fenotypu, w tym męskiego wzorca łysienia (zakola na skroniach), oraz obniżenie głosu. Jako wtórne powikłanie może również występować zespół policystycznych jajników. Uważa się, że jest on następstwem podwyższonego stężenia androgenów nadnerczowych, które zaburzają uwalnianie gonadotropin i wpływają bezpośrednio na jajniki, co ostatecznie może prowadzić do rozwoju torbieli wytwarzających androgeny.

U mężczyzn, podejrzenie NC-CAH nasuwa wczesne pojawienie się zarostu oraz trądziku, a także przedwczesne wystąpienie skoku wzrostu. Objawem klinicznym sugerującym nadnerczowe, a nie jądrowe podchodzenie androgenów jest niewielki rozmiar jąder w porównaniu do prącia, związany z zahamowaniem osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej. U nieleczonych mężczyzn jądra mogą pozostać małe z uwagi na zahamowanie sekrecji gonadotropin. W ich obrębie mogą również występować pozostałości nadnerczy, które mogą stać się powodem niepłodności; jednakże niektórzy nieleczeni mężczyźni mogą zachować płodność [14]. U dorosłych mężczyzn objawy NC-CAH mogą być ograniczone do niskiego wzrostu lub występowania oligozoospermii i obniżonej płodności.

## Opieka nad pacjentami z wrodzonym przerostem nadnerczy

### Ciąża

#### Diagnostyka prenatalna i leczenie płodu

Od momentu, gdy Jeffcoate i wsp. opisali występowanie podwyższonych stężeń 17-ketosteroidów i pregnanetriolu w płynie owodniowym płodu z CAH, trwają wysiłki mające na celu zwiększenie czułości diagnostyki prenatal-

nej i poprawę jej możliwości technicznych [17]. W przeszłości możliwości diagnostyki prenatalnej sprowadzały się do oznaczania poziomu hormonów w płynie owodniowym. Zazwyczaj badania ograniczały się do wykrywania podwyższonego stężenia 17-OHP, choć czasem dodatkowo oznaczano również poziom  $\Delta^4$ -androstenedionu. Jednak w przypadku płodów płci męskiej z CAH stężenie testosteronu w płynie owodniowym niekoniecznie musi odbiegać od normy. Ponadto opierając się na stężeniach hormonów w płynie owodniowym, można wykrywać tylko ciężkie przypadki tego zaburzenia. Z powyższych względów prenatalne badania hormonalne zostały zastąpione przez diagnostykę molekularną.

W przeszłości w diagnostyce molekularnej wykorzystywano typowanie antygenów HLA komórek z płynu owodniowego, ale obecnie metoda ta została zastąpiona bezpośrednią analizą molekularną genu 21-hydroksylazy CYP21A2. Badanie to można wykonać już w pierwszym trymestrze, między 10. a 12. tygodniem ciąży, a więc jeszcze zanim możliwa jest biopsja kosmówki. DNA płodu do diagnostyki prenatalnej można również pozyskać drogą amniopunkcji, ale procedury tej nie wykonuje się wcześniej niż między 16. a 18. tygodniem ciąży. Z uwagi na rosnącą wiarygodność i możliwość wczesnego wykonania badania, analiza molekularna DNA płodu staje się obecnie metodą z wyboru w diagnostyce prenatalnej.

U płodów zagrożonych niedoborem 21-hydroksylazy można wdrożyć prenatalną terapię deksametazonem. Lek ten przenika przez barierę łożyskową i dociera do organizmu płodu. Dawkowany prawidłowo deksametazon skutecznie przeciwdziała rozwojowi obojnaczych narządów płciowych u płodów płci żeńskiej. Obecnie zaleca się, by w przypadku zagrożenia płodu niedoborem 21-hydroksylazy ciężarne przyjmowały deksametazon w dawce 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (ale nie więcej niż 1,5 mg dziennie) w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Ponieważ różnicowanie zewnętrznych narządów płciowych i zatoki moczowo-płciowej rozpoczyna się około 9. tygodnia ciąży, zaleca się rozpoczęcie terapii deksametazonem zaraz po potwierdzeniu obecności ciąży, nie później niż po upływie 9 tygodni od ostatniej miesiączki. Takie postępowanie pozwala na zahamowanie syntezy androgenów w nadnerczach, umożliwiając wykształcenie wejścia do pochwy i ujścia zewnętrznego cewki moczowej oraz zapobiegając przerostowi łechtaczki. Tak wczesne wdrożenie leczenia oznacza, że terapia jest prowadzona bez znajomości płci i stanu zdrowia płodu. Jeśli więc późniejsze badanie kariotypu lub badanie techniką FISH wykażą obecność płodu płci męskiej, albo analiza DNA nie potwierdzi występowania CAH u płodu płci żeńskiej, zaprzestaje się dalszej terapii prenatalnej. W każdym innym przypadku leczenie jest kontynuowane do porodu.

W latach 1978–2002 w naszym ośrodku prowadzono 595 ciąż zagrożonych wystąpieniem 21-OHD; w tej grupie znalazło się 108 noworodków z klasyczną formą 21-OHD, w tym 51 dziewczynek, które leczono prenatalnie deksametazonem. Terapia rozpoczęta przed 9. tygodniem ciąży – jak się okazało – skutecznie przeciwdziałała maskulinizacji, dzięki czemu w przyszłości można było uniknąć chirurgicznej korekcji narządów płciowych [18]. Zarówno u ciężarnych, jak i u płodów nie stwierdzono żadnych istotnych lub trwałych działań niepożądanych terapii deksametazonem (poza zwiększonym przybieraniem ciężarnych na wadze i częstszym występowaniem u nich rozstępów i obrzęków). Jednak niektórzy autorzy opisują istotne działania niepożądane terapii prenatalnej, w tym nadmierne przybieranie ciężarnych na wadze, występowanie u nich cushingoidalnych rysów twarzy, rozległych rozstępów skutkujących powstaniem trwałych blizn oraz hiperglikemii po doustnym podaniu glukozy [19]. Wszystkie badane przez nas ciężarne poddane terapii prenatalnej stwierdziły, że w przypadku ponownego zajścia w ciążę również zdecydowałyby się na przyjmowanie deksametazonu. Zarówno w badaniach prowadzonych w naszym ośrodku, jak i w doświadczeniach innych autorów nie stwierdzono przypadków rozszczepu podniebienia, zwyrodnienia łożyska ani umiæralności płodów, choć tego typu komplikacje opisywano w eksperymentach na gryzoniach [20].

Długoterminowa obserwacja 44 leczonych prenatalnie dzieci ze Skandynawii wykazała, że zarówno w okresie prenatalnym, jak i po urodzeniu ich rozwój nie różnił się od rozwoju dopasowanej pod względem wieku grupy kontrolnej [21]. Badane przez nas noworodki nie różniły się istotnie od nieleczonych prenatalnie, zdrowych dzieci pod względem masy i długości ciała oraz obwodu główki [18, 22]. Porównanie 174 dzieci w wieku od jednego miesiąca do 12 lat, które otrzymywały deksametazon w okresie prenatalnym, z liczącą 313 zdrowych dzieci grupą kontrolną nie wykazało znamienych różnic w zakresie rozwoju poznawczego i motorycznego [23]. Wydaje się więc, że odpowiednio prowadzone leczenie prenatalne płodów z grupy ryzyka CAH można uznać za postępowanie skuteczne i bezpieczne. Obecnie trwają długoterminowe badania dotyczące rozwoju psychologicznego pacjentów, którzy otrzymywali leczenie prenatalne.

### Postępowanie w przypadku ciężarnych pacjentek z CAH

Jak już wspomniano, kobiety z 21-OHD mają prawidłowo ukształtowane wewnętrzne narządy płciowe i zachowują zdolność do rozrodu. Jednak pomimo odtworzenia zewnętrznych narządów płciowych, wiele ciężarnych



z klasyczną postacią CAH może mieć problemy z porodem drogami natury i konieczne jest u nich wykonanie cięcia cesarskiego. Z uwagi na znaczny stres związany z porodem, zwłaszcza wymagającym zastosowania znieczulenia, wszystkie ciężarne z potwierdzonym 21-OHD powinny otrzymać w okresie okołoporodowym uderzeniową dawkę hydrokortyzonu.

Najlepiej byłoby, gdyby przed poczęciem partner pacjentki z CAH został zbadany pod kątem nosicielstwa mutacji predysponujących do wystąpienia tego zaburzenia. Jeśli okazałoby się, że jest on nosicielem silnej mutacji, stwarzającej zagrożenie wystąpienia u płodu klasycznej postaci 21-OHD, do czasu przeprowadzenia biopsji kosmówki lub amniopunkcji ciężarna powinna przyjmować deksametazon według opisanego wcześniej schematu. Jeśli natomiast u partnera nie zostaną stwierdzone anomalie genetyczne predysponujące do rozwoju CAH, glikokortykoidem z wyboru podawanym ciężarnej jest hydrokortyzon, z uwagi na to, iż nie przekracza on bariery łożyskowej. Ponieważ brak danych na temat stopnia inaktywacji prednizonu w łożysku, lek ten nie powinien być stosowany u ciężarnych z wrodzonym przerostem nadnerczy. W naszym ośrodku u ciężarnych pacjentek z CAH rutynowo monitoruje się poziom hormonów nadnerczowych, w tym 17-OHP i androgenów. Należy jednak pamiętać, że 17-OHP jest hormonem niezbędnym do utrzymania ciąży i dlatego jego docelowe wartości w surowicy ciężarnej nie powinny być aż tak niskie, jak u kobiet nieciążarnych. W większości przypadków wystarczy podawać ciężarnej hydrokortyzon (lub jego odpowiednik) w tej samej dawce, co przed zajściem w ciążę.

### Hormonalna terapia zastępcza

Celem terapii CAH jest uzupełnienie niedoborów hormonalnych. W przypadku 21-OHD terapia zastępcza kortyzolem nie tylko uzupełnia niedobór endogennego hormonu, lecz także ogranicza nadprodukcję ACTH. Odpowiednio prowadzona terapia glikokortykoidami hamuje procesy zachodzące na szlaku syntezy androgenów, zapobiegając dalszej maskulinizacji i umożliwiając

prawidłowy wzrost i rozwój dziecka. Jednak niektóre syntetyczne steroidy, w tym deksametazon i prednizon, pomimo podobnego potencjału hiperglikemicznego, są znacznie silniejszymi inhibitorami wzrostu niż inne leki z tej grupy, dlatego w miarę możliwości nie należy ich podawać u rosnących dzieci. Dostępne postaci farmakologiczne glikokortykoidów oraz ich względny potencjał zestawiono w tabeli 4.5. Ponieważ hydrokortyzon nie rozpuszcza się równomiernie, wodne roztwory tego leku nie są wystandaryzowane i należy unikać ich stosowania. Zwykle zapotrzebowanie pacjentów z klasyczną postacią CAH na hydrokortyzon (lub jego odpowiednik) wynosi około 10–15 mg/m<sup>2</sup>/dzień w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Dawka hydrokortyzonu u pacjentów z NC-CAH może być niższa. Dobierając dawkę glikokortykoidu, należy kierować się utrzymaniem poziomu androgenów w granicach normy właściwej dla wieku i płci oraz nie dopuścić do wzrostu stężenia 17-OHP powyżej 1000 ng/dl. Jednocześnie należy unikać przedawkowania, gdyż może ono skutkować zahamowaniem wzrostu i doprowadzić do rozwoju jatrogennego zespołu Cushinga. W zależności od poziomu stresu, dawka uderzeniowa glikokortykoidów może sięgać nawet 50–100 mg/m<sup>2</sup>/dzień.

U pacjentów, u których 21-OHD przebiega z utratą soli, w odpowiedzi na niedobór sodu dochodzi do podwyższenia PRA; chorzy z tej grupy wymagają leczenia oszczędzającym sól steroidem octanem 9 $\alpha$ -fludrokortyzonu. Oprócz octanu 9 $\alpha$ -fludrokortyzonu, noworodki, u których występuje CAH z utratą soli, wymagają również suplementacji sodem w dawce około 8–10 meq/kg/dzień; zawartość sodu w mieszankach dla niemowląt oraz w mleku kobiecym jest bowiem bardzo niska. Dzienna dawka chlorku sodu może zostać rozpuszczona w wodzie i podzielona na cztery porcje, które przed podaniem dziecku miesza się z niewielką objętością mleka lub mieszanki. Zawartość soli w pożywieniu starszych dzieci jest zwykle wystarczająca do zapewnienia skutecznego działania octanu 9 $\alpha$ -fludrokortyzonu.

Choć u pacjentów z 21-OHD przebiegającym bez utraty soli (SV) oraz w nieklasycznej postaci wrodzone-

Tabela 4.5 Względny potencjał różnych preparatów glikokortykoidów

Preparat	Glikokortykoid	Mineralokortykoid	Zahamowanie wzrostu
Octan kortyzonu	0,8	0,8	0,8
Hydrokortyzon	1	1	1
Prednizon	4	0,8	5
Prednizonol	4	0,8	16
Metylprednizonol	5	Brak	8
9- $\alpha$ -fludrokortyzon	16	160	Nieznany
Deksametazon	40	Brak	80

go przerostu nadnerczy (NC) nie występuje niedobór aldosteronu, również w tej grupie chorych stosunek aldosteronu do reniny (*aldosterone to renin ratio*, ARR) może być obniżony, choć nie tak znacznie, jak w klasycznej postaci CAH z utratą soli [24]. Zazwyczaj w postaciach SV i NC wrodzonego przerostu nadnerczy konwencjonalnej terapii zastępczej glikokortykoidami nie uzupełnia się steroidami oszczędzającymi sól. Jednak niektórzy autorzy sugerują, że dodatek fludrokortyzonu może poprawić hormonalną kontrolę choroby u pacjentów z podwyższonymi wartościami ARO [25]. Niemniej jednak należy również unikać nadmiernego obniżenia ARO, aby nie dopuścić do rozwoju powikłań związanych z nadciśnieniem tętniczym i podwyższoną aktywnością mineralokortykoidów.

### Nowe możliwości terapii

Substytucja glikokortykoidami jest od 50 lat skuteczną metodą leczenia CAH, pozostając terapią pierwszego rzutu w tym wskazaniu. Jednak leczenie chorych z tym zaburzeniem wciąż pozostaje wyzwaniem, gdyż powikłania terapeutyczne mogą być zarówno skutkiem zbyt niskiego dawkowania egzogennych hormonów, jak i spowodowanej przez nie nadmiernej supresji szlaku przemian endogennych androgenów.

Pomimo właściwego dawkowania glikokortykoidów, dorośli pacjenci z CAH często charakteryzują się niewielkim wzrostem. Wyniki badań prowadzonych przez nasz zespół oraz dane przedstawiane przez innych autorów wskazują, że pacjenci z CAH są o około 10 cm niżsi niż wynosi wzrost oczekiwany określony na podstawie wysokości ciała ich rodziców [26, 27]. Ostatnio wykazaliśmy, że łączne zastosowanie hormonu wzrostu i analogu hormonu uwalniającego LH (LHRH) pozwala zwiększyć wysokość ciała pacjentów z CAH o 8 cm w porównaniu z grupą chorych, którzy otrzymywali wyłącznie terapię glikokortykoidami i mineralokortykoidami [28].

Wykazano, że dzieci mogą otrzymywać niższe dawki hydrokortyzonu, jeśli równocześnie podaje się im leki z grupy antagonistów receptora androgenowego (flutamid) oraz inhibitory aromatazy (testolaktone) [29]; jednak profil bezpieczeństwa tych leków u dzieci wciąż nie został do końca poznany. W terapii dorosłych kobiet, u których pomimo właściwej supresji nadnerczy utrzymują się objawy hiperandrogenizmu, przydatne może być również leczenie uzupełniające antyandrogenami.

W niektórych przypadkach, radykalną, ale skuteczną metodą leczenia okazuje się obustronna adrenalectomia. U kilku pacjentów, u których kontrola farmakologiczna okazała się wyjątkowo nieskuteczna, przeprowadzenie tego zabiegu pozwoliło na zmniejszenie nasilenia obja-

wów hiperandrogenizmu [30]. Ponieważ jednak u pacjenta poddanego obustronnej adrenalectomii dochodzi do całkowitego zahamowania syntezy hormonów nadnerczowych, zabieg ten należy wykonywać wyłącznie w ekstremalnych przypadkach; z pewnością nie jest to korzystna opcja terapeutyczna u wszystkich chorych, którzy nie odpowiadają na farmakoterapię.

Wydaje się, że w przyszłości perspektywnym kierunkiem leczenia CAH będzie doskonalona obecnie terapia genetyczna.

### Podsumowanie

Patofizjologia różnych postaci CAH (w tym najczęściej występującego 21-OHD) sprowadza się do niewielkich, dziedzicznych defektów genów kodujących enzymy biorące udział w procesach nadnerczowej steroidogenezy. Celem terapii CAH jest uzupełnienie niedoborów hormonów nadnerczy rozwijających się w wyniku tych zaburzeń. Dzięki prawidłowo prowadzonej substytucji hormonalnej w wielu przypadkach możliwy jest prawidłowy rozwój dziecka. Wraz z upowszechnieniem metod diagnostyki molekularnej pojawiły się możliwości rozpoznawania 21-OHD już w okresie prenatalnym. Leczenie prenatalne tego schorzenia okazało się zarówno skuteczną, jak i bezpieczną opcją postępowania. Obecnie trwają długoterminowe obserwacje matek i ich potomstwa, które otrzymywało deksametazon w okresie prenatalnym. Dotychczas głównym kierunkiem terapii CAH była substytucja glikokortykoidami w miarę potrzeby uzupełniona terapią zastępczą mineralokortykoidami. Równoległe prowadzone są badania nad nowymi metodami terapii, dzięki którym opieka nad chorymi stanie się jeszcze skuteczniejsza.

### Piśmiennictwo

1. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**(11):4205–4214.
2. Pang SY, Wallace MA, Hofman L et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;**81**(6):866–874.
3. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New IM. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;**37**:650–667.
4. Sherman SL, Aston CE, Morton NE, Speiser P, New MI. A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1988;**42**:830–838.

5. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**(8):3687–3693.
6. al Saedi S, Dean H, Dent W, Stockl E, Cronin C. Screening for congenital adrenal hyperplasia: the Delfia Screening Test overestimates serum 17-hydroxyprogesterone in preterm infants. *Pediatrics* 1996;**97**(1):100–102.
7. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr* 1997;**130**(1):128–133.
8. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;**57**(2):320–326.
9. Stenson PD, Ball EV, Mort M et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat* 2003;**21**(6):577–581.
10. Wilson RC, Wei JQ, Cheng KC, Mercado AB, New MI. Rapid deoxyribonucleic acid analysis by allele-specific polymerase chain reaction for detection of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**(5):1635–1640.
11. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotypemay not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**(8):2322–2329.
12. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;**91**(7):554–563.
13. Prader A, Gurtner HP. [The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenalmale pseudohermaphroditism)]. *Helv Paediatr Acta* 1955;**10**(4):397–412.
14. Cabrera M, Vogiatzi M, New M. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**(7):3070–3080.
15. Bonaccorsi A, Adler I, Figueiredo J. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 1987;**47**(4):664–670.
16. Kuhnle U, Land M, Ulick S. Evidence for the secretion of an antiminerocorticoid in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;**62**(5):934–940.
17. Jeffcoate T, Fleigner J, Russell S, Davis J, Wade A. Diagnosis of the adrenogenital syndrome before birth. *Lancet* 1965;**2**:553.
18. New M, Carlson A, Obeid J et al. Update: prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 595 pregnancies. *Endocrinologist* 2003;**13**(3):233–239.
19. Pang S, Clark AT, Freeman LO et al. Maternal side-effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**76**:249–253.
20. Goldman A, Sharpior B, Katsumata M. Human foetal palatal corticoid receptors and teratogens for cleft palate. *Nature* 1978;**272**(5652):464–466.
21. Lajic S, Wedell A, Bui T, Ritzen E, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**(11):3872–3880.
22. Carlson AD, Obeid JS, Kanellopoulou N, Wilson RC, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. In: New MI (ed) *Diagnosis and Treatment of the Unborn Child*. Reddick, FL: Idelson-Gnocchi Ltd, 1999:75–84.
23. Meyer-Bahlburg H, Dolezal C, Baker S, Carlson A, Obeid J, New M. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**(2):610–614.
24. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**(1):137–142.
25. Rosler A, Levine LS, Schneider B, Novogroder M, New MI. The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;**45**(3):500–512.
26. Rivkees S, Crawford J. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics* 2000;**106**(4):767–773.
27. Di Martino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New MI. The effect of treatment of final height in classic congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Acta Endocrinol* 1986;**279**(suppl):305–314.
28. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**(6):3318–3325.
29. Merke D, Keil M, Jones J, Fields J, Hill S, Cutler G. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**(3):1114–1120.
30. Gmyrek G, New M, Sosa R, Poppas D. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 2002;**109**(2):E28.
31. Tusie-Luna MT, Speiser PW, Dumic M, New MI, White PC. A mutation (Pro-30 to Leu) in CYP21 represents a potential non-classic steroid 21-hydroxylase deficiency allele. *Mol Endocrinol* 1991;**5**(5):685–692.
32. Speiser PW, New MI, White PC. Molecular genetic analysis of nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency associated with HLA-B14,DR1. *N Engl J Med* 1988;**319**(1):19–23.
33. Helmberg A, Tusie-Luna M, Tabarelli M, Kofler R, White P. R339H and P453S: CYP21 mutations associated with non-classic steroid 21-hydroxylase deficiency that are not apparent gene conversions. *Mol Endocrinol* 1992;**6**(8):1318–1322.
34. White PC, New MI, Dupont B. HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1984;**81**(23):7505–7509.

35. Higashi Y, Tanae A, Inoue H, Hiromasa T, Fujii-Kuriyama Y. Aberrant splicing and missense mutations cause steroid 21-hydroxylase [P-450(C21)] deficiency in humans: possible gene conversion products. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1988; **85**(20):7486–7490.
36. White PC, Tusie-Luna MT, New MI, Speiser PW. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Hum Mutat* 1994;**3**(4): 373–378.
37. Tusie-Luna M, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 1990;**265**(34):20916–20922.
38. Amor M, Parker KL, Globerman H, New MI, White PC. Mutation in the CYP21B gene (Ile-172-Asn) causes steroid 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1988; **85**:1600–1607.
39. Globerman H, Amor M, Parker KL, New MI, White PC. Nonsense mutation causing steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1988;**82**(1):139–144.
40. Chiou SH, Hu MC, Chung BC. A missense mutation at Ile172-Asn or Arg356-Trp causes steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Biol Chem* 1990;**265**(6):3549–3552.
41. Wedell A, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase (P450c21): a new allele and spread of mutations through the pseudo-gene. *Hum Genetics* 1993;**91**:236–240.