

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA

Jelena Miolski¹, Maja Ješić², Vera Zdravković²¹ Opšta bolnica "Stefan Visoki", Smederevska Palanka, Srbija² Univerzitetska dečja klinika Tiršova, Beograd, Srbija**Correspondence:** jelena.miolski@doctor.com**Abstract**

Congenital adrenal hyperplasia is a disease in which a gene mutation, which is inherited in an autosomal recessive manner, causes a disorder in the synthesis of enzymes that create glucocorticoids, mineralocorticoids, or sex steroids from adrenal cholesterol. The incidence of the classic form of the disease ranges from 1:14000 to 1:18000 births. In the majority of cases, the disease is caused by mutations in the CYP21A2 gene that participates in the synthesis of the 21 alpha-hydroxylase. Due to the lack of enzymes, the synthesis of cortisol is blocked with the accumulation of sex hormones.

The classic form of the disease, or a simple virilizing form in which patients lose salt, is diagnosed in the infant period. In the non-classical or mild form of the disease, with late-onset, patients may be asymptomatic or with a milder form of virilization postnatally. The diagnosis is made based on 17-hydroxyprogesterone levels, in order to determine the deficiency of the 21 alpha-hydroxylase enzyme. Common complications of the disease are adrenal crisis, hypoglycemia, infertility, and premature entry into puberty.

Prenatal therapy is referred to as experimental treatment, while the basis of care is hydrocortisone replacement. In severe forms of the disease, patients are unable to produce enough cortisol in response to stress from gastroenteritis, surgery, trauma, or fever, requiring higher doses of hydrocortisone. In certain cases of genital uncertainty, surgical treatment is necessary.

A multidisciplinary team of experts is necessary for adequate surveillance of the disease, in both childhood and adulthood.

Keywords:congenital adrenal
hyperplasia,
21 alpha-hydroxylase,
children

Sažetak

Kongenitalna hiperplazija nadbubrega je oboljenje u kojem mutacija gena, koja se nasleđuje autozomno recesivno, uzrokuje poremećaj u sintezi enzima koji iz holesterola nadbubrežnih žlezda stvaraju glukokortikoide, mineralokortikoide ili polne steroide. Incidencija klasičnog oblika bolesti kreće se od 1:14000 do 1:18000 rođenih. Bolest u većini slučajeva nastaje usled mutacija CYP21A2 gena koji učestvuje u sintezi enzima 21-alfa hidroksilaze. Nedostatak enzima dovodi do blokade sinteze kortizola sa nagomilavanjem androgena.

Klasični oblik bolesti ili jednostavan virilizujući oblik, u kome pacijenti gube so, dijagnostikuje se u novorođenačkom ili odojačkom periodu. U neklasičnom ili blagom obliku bolesti, kasnog početka, pacijenti mogu biti asimptomatski ili sa blažim oblikom virilizacije na rođenju. Dijagnoza se postavlja na osnovu nivoa 17-hidroksiprogesterona, kako bi se utvrdio nedostatak enzima 21-alfa hidroksilaze. Komplikacije bolesti su nadbubrežna kriza, hipoglikemija, infertilitet i prevremeni ulazak u pubertet.

Prenatalna terapija je označena kao eksperimentalno lečenje, dok osnovu zbrinjavanja čine nadoknada hidrokortizona i eventualna nadoknada izgubljenih elektrolita. U teškim oblicima bolesti pacijenti nisu u stanju da izluče dovoljno kortizola kao odgovor na stres kod gastroenteritisa, hirurških zahvata, traume ili usled febrilnosti, zbog čega su im neophodne veće doze hidrokortizona. U određenim slučajevima nediferenciranih genitalija neophodno je i hirurško lečenje.

U cilju adekvatnog nadzora bolesti u detinjstvu i u odraslom zreloom dobu neophodan je multidisciplinarni tim stručnjaka.

Ključne reči:

kongenitalna adrenalna hiperplazija, 21-alfa hidroksilaza, deca

Uvod

Kongenitalna hiperplazija nadbubrega (KAH) je oboljenje u kome mutacija gena, koja se nasleđuje autozomno recesivno, uzrokuje poremećaj u sintezi enzima koji iz holesterola nadbubrežnih žlezda stvaraju glukokortikoide, mineralokortikoide ili polne steroide. Kod pacijenata obolelih od ove bolesti preveliko ili nedovoljno stvaranje polnih steroida posledično utiče na izmenjen razvoj primarnih ili sekundarnih polnih karakteristika (1).

Epidemiologija

Svetska incidencija klasičnog oblika bolesti kreće se u rasponu od 1:14000 do 1:18000 rođenih. Podaci su sakupljeni na osnovu skrininga novorođenčadi, kao i nacionalnih registara slučajeva u zemljama u kojima su formirani. Veća incidencija uočava se u malim izolovanim etničkim grupacijama, gde je prisutan manji genetski fond. Uglavnom su to udaljena geografska područja, poput Aljaske. U Evropi, prema podacima iz nacionalnih registara, incidencija se u Hrvatskoj kreće 1:14403, Francuskoj 1:15699, a u Ujedinjenom Kraljevstvu do 1:18248 (2).

Starije studije su procenjivale da je prevalencija neklasičnog oblika KAH u opštoj populaciji belaca do 1:1000, sa većom učestalošću (i do 1:50) u populacijama gde su uobičajeni brakovi između srodnika, poput Aškenazi Jevreja. Novije studije, na osnovu analiza genotipa CYP21A2, sa 95% nivoom pouzdanosti, pokazuju da klasičan oblik bolesti ima ukupnu učestalost od 1:200 (3). Učestalost mutacija značajnih za klasičan oblik bolesti na Kipru iznosi oko 1:25, dok je u Japanu studija sprovedena u periodu 1989-2013. godine pokazala incidenciju 1:21264 (4). Skrining novorođenčadi na Novom Zelandu otkrio je asimptomatske

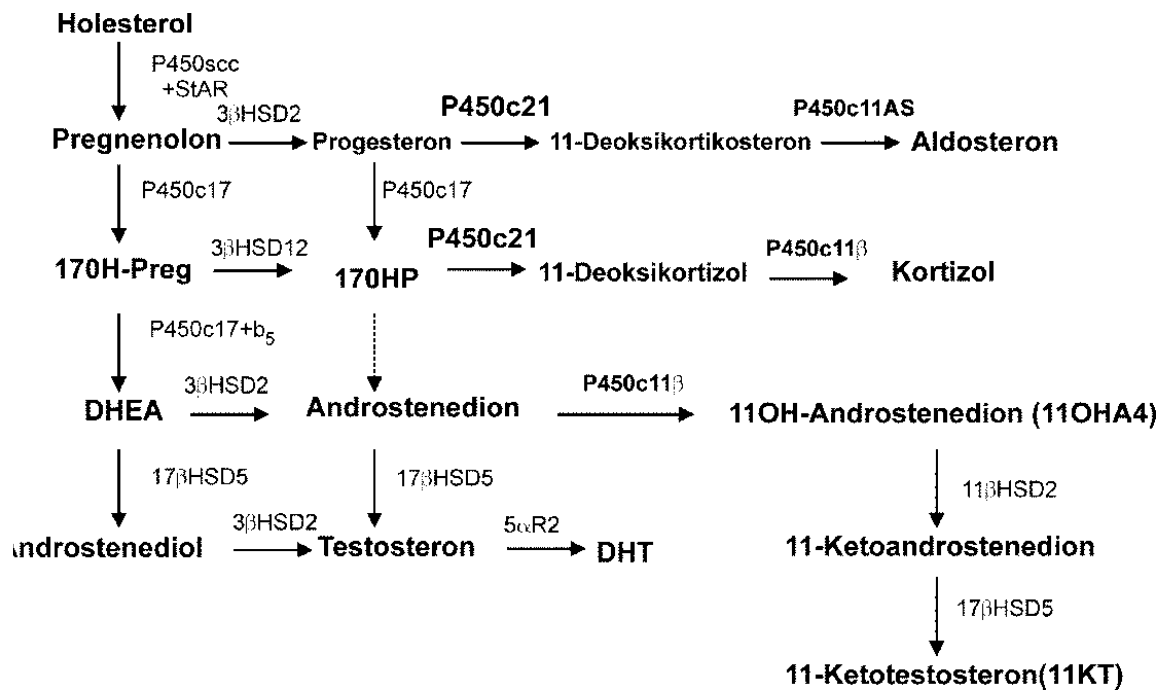
slučajeve već u prvim danima života, sa incidencijom od 1:26727 (5).

Etiologija i patofiziologija

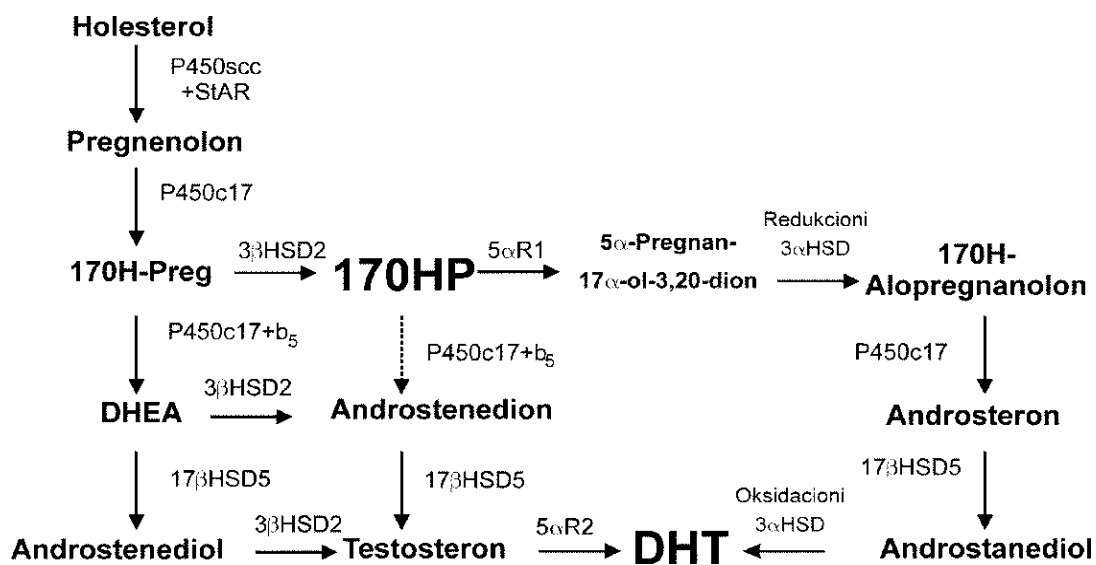
U patofiziologiji KAH u više od 95% slučajeva nastanak je povezan sa mutacijama CYP21A2 gena, koji učestvuje u sintezi enzima 21-alfa hidroksilaze. Ovaj enzim predstavlja nadbubrežnu steroidnu hidroksilazu, koja je u P450 familiji enzima citohroma. Pretvaranjem 17-hidroksiprogesterona (17OHP) u 11-deoksikortizol, kao i progesterona u 11-deoksikortikosteron, enzim 21-alfa hidroksilaza stvara prekursore za kortizol i aldosteron (**slika 1**). Usled mutacije gena i nefunkcionalnosti enzima, blokirana je sinteza kortizola, što uzrokuje stimulaciju nadbubrežnog korteksa kortikotropinom, sa nagomilavanjem prethodnika kortizola koji su preusmereni na stvaranje polnih hormona.

Neaktivnost enzima 21-alfa hidroksilaze uzrokuje stvaranje androgena preko tri puta (**slika 2**). Prvi put je od holesterola ka dehidroepiandrosteronu (DHEA), drugi način je da velike količine stvorenog 17OHP u KAH omogućavaju pretvaranje u androstendion i testosteron. Treći put je od 17OHP u 17 OH alopregnanolon, koji se lako pretvara u androstendiol, a zatim i u dehidrotestosteron (6).

Gen CYP21A2 učestvuje u kodiranju sinteze enzima 21-alfa hidroksilaze. U njegovoj blizini, na svega 10 egzona, nalazi se i pseudogen CYP21A2P. Oba su smeštena na hromozomu 6, region 6p21.3 kao deo humanog leukocitnog antigenskog kompleksa (engl. *Human Leukocyte Antigen complex, HLA*). Sadrže po 10 egzona i veoma su slični po svojim nukleotidnim sekvencama (7). Ovakva



Slika 1. Grafički prikaz normalne fetalne steroidogeneze (2); 17OHP – 17-hidroksiprogesteron; 17OH – Preg – 17-hidroksipregnenolon; 11OHA4 – 11-hidroksianrostenedion 4; 3β HSD 2 – 3β-hidroksisteroidna dehidrogenaza 2; 5αR2 – 5α-reduktaza 2; 17βHSD 5 – 17β-hidroksisteroidna dehidrogenaza 5; DHEA - dehidroepiandrosteron; DHT – dihidrotestosteron



Slika 2. Alternativni putevi stvaranja androgena (2) 17OHP – 17-hidroksiprogesteron; 17OH – Preg – 17-hidroksipregnenolon; 11OHA4 – 11-hidroksianrostenedion 4; 3β HSD 2 – 3β-hidroksisteroidna dehidrogenaza 2; 5αR2 – 5α-reduktaza 2; 17βHSD 5 – 17β-hidroksisteroidna dehidrogenaza 5; DHEA - dehidroepiandrosteron; DHT – dihidrotestosteron

sličnost omogućava konverziju raznih tačkastih mutacija sa pseudogena na gen, usled čega gen gubi svoju fiziološku ulogu - ekspresiju gena i sintezu funkcionalnog enzima 21-alfa hidroksilaze (8). U više od 75% slučajeva bolesnici su heterozigoti, a neefikasnost koju stvaraju specifični aleli dovodi do varijabilnosti fenotipa. Blaži stepeni mutacija ispoljavaju se prekomernim efektom polnih hormona u detinjstvu, dok se kod najblažih oblika remete ovulacija i plodnost u odraslom dobu (9).

Narušavanje adekvatne aktivnosti i sinteze enzima remeti proizvodnju glavnih steroida i stimuliše

nagomilavanje njihovih prethodnika. Na taj način je uzrokovan drugačiji put sinteze polnih steroida i proizvodnje androgena. Postojanje visokih koncentracija fetalnog androgena dovodi do različitog stepena virilizacije na rođenju.

Klinička slika

Postoje klasičan i neklasičan oblik bolesti. Fenotip se, usled akumulacije testosterona ili prekursora, može razlikovati među polovima. Kod ženskog deteta klinička slika

je uglavnom očigledna već na rođenju zbog nediferenciranih genitalija, rane virilizacije ili gubitka soli. Neklasični oblici se dijagnostikuju kasnije u periodu puberteta, kada su prisutni virilizujućci znaci ili izostanak menstruacije.

Ženska novorođenčad karakterišu se neodređenim genitalijama, kao posledicom visokih koncentracija androgena kojima su bila izložena prenatalno. Klasičan oblik bolesti KAH kod ženske novorođenčadi sa neodređenim, virilizovanim genitalijama karakteriše se genotipski normalnim kariotipom 46 XX. U fizikalnom nalazu, devojčice imaju delimično spojene velike usnice, zajednički urogenitalni sinus umesto vagine i uretre, kao i veći klitoris. Prisutna je normalna građa materice, jajovoda i jajnika, ali bez struktura Volfvog (*Wolf*) kanala. Uobičajena je pojava rane pubarhe kod devojčica i sindroma policističnih jajnika, oligomenoreje i hirzutizma kod mlađih žena (10).

Muška novorođenčad neposredno po rođenju mogu biti bez ikakvih kliničkih znakova. Kod nekih se mogu javiti znaci blage hiperpigmentacije i uvećanog penisa. Muškarci sa oblikom gubitka soli mogu imati hiponatremiju i hipovolemiju, dok se oblici bez gubitka soli u kasnijim godinama ispoljavaju znacima virilizacije (1).

Simptomi KAH kao posledica mineralokortikoidne neaktivnosti mogu biti: dehidracija, hipovolemija, šok i smrtni ishod. Usled viška androgena kod muškaraca se mogu javiti preterana maljavost lica i prosečna veličina i funkcionalnost penisa, ali bez spermatogeneze. Kod žena su prisutne virilizovane genitalije, menstrualne abnormalnosti i infertilitet. Oba pola karakterišu brzi rast u detinjstvu i prerani pubertet ili izostanak puberteta (1, 11).

Dijagnoza

Najnovije preporuke u dijagnostici KAH podrazumevaju dvostepeni pristup.

Prvobitno se meri serumski nivo 17OHP, da bi se utvrdio eventualni nedostatak enzima 21-alfa hidroksilaze. Ukoliko postoji nedostatak ovog enzima, ponavlja se test serumskog nivoa 17OHP, zajedno sa serumskim nivoom elektrolita. Laboratorijski testovi mogu pokazivati hipoglikemiju, hiponatremiju, hiperkalijemiju i povišen nivo 17OHP. Nivo serumskog 17OHP veći od 242 nmol/l ukazuje na klasičan oblik nedostatka 21-alfa hidroksilaze (1). Rani neonatalni skrining na 21-alfa hidroksilazu, sa povišenim nivoom serumskog 17OHP, vodi ka ranom prepoznavanju bolesti i adekvatnom lečenju. Skrining novorođenčadi se sprovodi na osnovu referentnih vrednosti u zavisnosti od gestacijske starosti i težine na rođenju. Povišene vrednosti se mogu naći i kod neonatusa bez KAH, ukoliko su prisutni prematuritet, bolest ili stres. Pacijenti sa gubitkom soli takođe mogu imati povišene vrednosti 17OHP u odnosu na pacijente bez gubitka soli. Kod blagih oblika KAH nivo vrednosti 17OHP u početnim analizama može biti nizak, ali se povećava nakon testa stimulacije kortikotropinom (1).

Sledeći nivo dijagnostikovanja KAH, usled ostalih enzimskih nedostataka, poput 11-beta hidroksilaze,

podrazumeva primenu tečne hromatografije - tandemске masene spektrometrije. Ukoliko se dobiju neuverljivi rezultati, dalja dijagnostika je moguća kompletnim adrenokortikalnim profilom uz test stimulacije kosintropinom. Ove testove je neophodno uraditi 24-48 časova po rođenju da bi se izbegli lažno pozitivni i lažno negativni rezultati ispitivanja (1, 2).

Ukoliko je prisutna neodređenost spoljašnjih genitalija, može se primeniti ultrasonografija male karlice kako bi se uočile eventualne anomalije i utvrdila anatomija urogenitalnog trakta. Kod dece sa prevremenim pubertetom može se uraditi procena skeletnog sazrevanja. Kariotipom se utvrđuje pol kod pacijenata sa nediferenciranim genitalijama. Genetsko testiranje je neophodno samo u trudnoći, radi savetovanja. U određenim zemljama, poput Sjedinjenih Američkih Država, sprovodi se rutinski skrining novorođenčadi, da bi se izbegla kriza gubitka soli po rođenju usled nedostatka enzima 21-alfa hidroksilaze (1).

Diferencijalna dijagnoza, prognoza, komplikacije

Diferencijalna dijagnoza obuhvata hipoplaziju nadbubrežne žlezde, bilateralna bubrežna krvarenja, defekte u sintezi testosterona, sindrom neosetljivosti na androgene, poremećaje polnog razvoja i porodični nedostatak glukokortikoida.

Prognoza je dobra ukoliko se bolest pravovremeno prepozna i adekvatno leči. Kao mogući problemi u detinjstvu javljaju se postizanje normalnog rasta, dostizanje ciljane visine odraslih i pravovremeni ulazak u pubertet. U adultnom dobu, cilj adekvatne terapije je sprečavanje nadbubrežne krize, obezbeđivanje normalne plodnosti i izbegavanje dugoročnih posledica upotrebe glukokortikoida (12).

Kao potencijalne komplikacije mogu se javiti gojaznost, zaostajanje u rastu, hipoglikemija, povišene vrednosti krvnog pritiska, gonadne i nadbubrežne mase, infertilitet, recidivi urinarnih infekcija i katarakta. Takođe se može javiti i poremećaj u menstrualnom krvarenju kod žena sa izraženom virilizacijom, ako u detinjstvu nisu imale hiruršku korekciju. Postoji mogućnost nastanka smrtnog ishoda u slučajevima izostanka nadoknade visokih doza kortikosteroida u stresnim situacijama, poput većih operacija, trauma ili bolesti (1).

Opisan je slučaj novorođenčeta sa COVID-19 infekcijom kome je u trećem danu života dijagnostikovana KAH. Dva dana nakon prijema, dijagnostike i terapije hidroksikortizonom (HK), fludrokortizonom i natrijum-hloridom (NaCl), otpušten je iz bolnice. Slučaj pokazuje da novorođenče sa COVID-19 infekcijom može imati prilično stabilan klinički tok, čak i u prisustvu nadbubrežne insuficijencije (13).

Lečenje

Nove smernice u lečenju donele su promene u pogledu prenatalne terapije KAH. Prijavljeni su slučajevi

rascepa nepca, teratogenosti, oštećen razvoj štitaste žlezde (14, 15) i dr. U Švedskoj je prekinuto dalje proučavanje prenatalnog tretmana, kao i u Nemačkoj i Americi. Smatra se da su rizici veći od same koristi, zbog čega je prenatalna terapija trenutno označena samo kao eksperimentalni oblik lečenja (2).

Preporuke za lečenje obuhvataju:

1. davanje glukokortikoida (hidrokortizona) da bi se smanjila hiperplazija i suprimovale hipersekrecija adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i prekomerna proizvodnja adrenalnih androgena i mineralokortikoida;

2. u slučaju nedostatka soli neophodna je supstitucija mineralokortikoidima (MK);

3. u pubertetu se dodaje adekvatna supstitucija testosterona ili estrogena, ukoliko nedostaju;

4. za postizanje optimizacije rasta, odlaganje puberteta ili odlaganje koštanog sazrevanja može se koristiti dodatna terapija (**tabela 1**).

Multicentrična studija, koja je obuhvatila pacijente iz 16 zemalja, analizirala je tip, dozu i vreme primene GK i MK. Uočene su značajne razlike među starosnim grupama u pogledu dnevne doze GK. Uočeno je smanjenje doza GK u poslednjih 10 godina kod pacijenata mlađih od 8 godina, kao i održavanje doza kod starijih. Najčešće je korišćen fludrokortizon, sa smanjivanjem doza tokom godina. Zabeležene su velike međunarodne razlike u pogledu primene steroidnih hormona sa tendencijom lečenja visokim dozama kod dece (16).

U pojedinim studijama kod odraslih sa klasičnim oblikom KAH kontinuirana primena hidrokortizona putem infuzione pumpe pokazala se kao sigurna opcija lečenja, uz dugoročna poboljšanja u kontroli bolesti (17).

Usled nedostatka enzima 21-alfa hidrosilaze, pacijenti sa teškim oblicima bolesti nisu u stanju da proizvedu dovoljne količine kortizola kao odgovor na stres kod gastroenteritisa sa dehidracijom, hirurških zahvata, traume ili usled febrilnosti (**tabela 2**). Potrebe za doziranjem hidrokortizona u slučaju manjih stresnih situacija i postupaka procenjuju se individualno. Smatra se da davanje mineralokortikoida nije neophodno pri davanju hidrokortizona. Kod male dece u akutizaciji infekcija ili bolesti, zbog rizika od hipoglikemija i elektrolitnih poremećaja, treba davati oralne rastvore glukoze i elektrolita. U slučaju nemogućnosti *per os* tolerisanja neophodna je intravenska primena izotoničnih rastvora i glukokortikoida, uz hitnu medicinsku pomoć da bi se sprečio razvoj nadbubrežne krize. Takođe se preporučuje obuka za intramuskularno samodavanje i snabdevanje pacijenata injekcijama hidrokortizona (2).

Kod novorođenčadi kod koje su prisutni blagi oblici virilizacije, naročito kod devojčica, nije uvek neophodno hirurško lečenje. U slučaju nediferenciranih genitalija kod odojčadi savetuje se konsultovanje hirurga, kao i multidisciplinarni pristup od strane tima stručnjaka radi korektivne hirurgije. Pojedina istraživanja i stručni timovi se pre opredeljuju za hirurške operacije u ranijem životnom dobu (18).

Tabela 1. Terapija održavanja kod pacijenata u rastu (2)

Lek	Ukupna dnevna doza	Dnevna distribucija leka
glukokortikoidi: hidrokortizon tbl.	10-15 mg/m ²	3 puta dnevno
mineralokortikoidi: fludrokortizon tbl.	0,05-0,2 mg/dan	1 - 2 puta dnevno
NaCl dodaci	1-2 g/dan (17-34 mEk/dan) u detinjstvu	podeljeno na nekoliko hranjenja

Tabela 2. Doze HK u stresnim situacijama za nadbubrežnu krizu (2)

Uzrast pacijenta	Početna doza parenteralnog davanja HK
odrođe i predškolsko dete	25 mg
dete školskog uzrasta	50 mg
odrasli	100 mg

*Uzastopno davanje hidrokortizona intravenski može se primeniti kao jedna četvrtina početne parenteralne doze hidrokortizona koja se daje na svakih 6 sati.

Zaključak

Kongenitalna hiperplazija nadbubrega je bolest čija se klinička slika razlikuje zavisno od težine deficita enzima. Najbolje zbrinjavanje pacijenata postiže se adekvatnim pristupom od strane multidisciplinarnog tima koji obuhvata genetičara, endokrinologa, dečjeg hirurga, ginekologa, kliničkog farmakologa i psihologa. Pacijentima je neophodan adekvatan nadzor, kako u detinjstvu, tako i u odraslom zreloom dobu, da bi se izbegle potencijalne komplikacije i problemi na koje tokom života, zbog specifičnosti bolesti, mogu da naiđu.

Literatura

- Momodu II, Lee B, Singh G. Congenital Adrenal Hyperplasia. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448098/>
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21 - Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11):4043-88.
- Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genet Med.* 2017; 19(11):1276-9.
- Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, Anazawa A, Onishi T, Ono M, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. *BMC Pediatr.* 2015; 15(1):209.
- Heather NL, Seneviratne SN, Webster D, Derraik JG, Jefferies C,

- Carll J, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994–2013. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(3):1002–8.
6. Van Rooyen D, Yadav R, Scott EE, Swart AC. CYP17A1 exhibits 17 α -hydroxylase/17,20-lyase activity towards 11 β -hydroxyprogesterone and 11-ketoprogesterone metabolites in the C11-oxy backdoor pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 199:105614.
 7. Miletić M, Žarković M, Čirić J, Nedeljković-Beleslin B, Tančić-Gajić M, Stojanović M, et al. Mister XX. *Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma „Zlatibor“* 2016; 21(62):28-41.
 8. Tajima T, Fujieda K. Prenatal diagnosis and treatment of steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2008;17(4):95-102.
 9. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9):4133-60.
 10. Walia R, Singla M, Vaiphei K, Kumar S, Bhansali A. Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocr Connect.* 2018; 7(2):364-371.
 11. Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal Crises in Children: Perspectives and Research Directions. *Horm Res Paediatr.* 2018; 89(5):341-51.
 12. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020; 3.
 13. Azouz H, Gerrits P, Surhigh J, Kalladi Puthanpurayil S. COVID-19 in an Infant with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Report. *Glob Pediatr Health.* 2020; 7:2333794X20958933.
 14. Rijk Y, van Alfen-van der Velden J, Claahsen-van der Grinten HL. Prenatal Treatment with Dexamethasone in Suspected Congenital Adrenal Hyperplasia and Orofacial Cleft: a Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017; 15(1):21-5.
 15. Manojlović-Stojanoski MN, Filipović BR, Nestorović NM, Šošić-Jurjević BT, Ristić NM, Trifunović SI, et al. Morpho-functional characteristics of rat fetal thyroid gland are affected by prenatal dexamethasone exposure. *Steroids.* 2014; 84():22-9.
 16. Bacila I, Freeman N, Daniel E, Sandrk M, Bryce J, Ali SR et al. International practice of corticosteroid replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia: data from the I-CAH registry. *European Journal of Endocrinology.* 2021; 184(4):553-63.
 17. Mallappa A, Nella AA, Sinaii N, Rao H, Gounden V, Perritt AF, et al. Long-term use of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89(4):399-407
 18. Shalaby M, Chandran H, Elford S, Kirk J, McCarthy L. Recommendations of patients and families of girls with 46XX congenital adrenal hyperplasia in the United Kingdom regarding the timing of surgery. *Pediatr Surg Int.* 2021; 37(1):137-43.