

Insuficiencia suprarrenal de causa genética

Genetically caused adrenal insufficiency

Carmen Yeste Oliva, Leopoldo Tapia Ceballos, Rocío Porcel Chacón

Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

Resumen

Antecedentes: La insuficiencia suprarrenal es la incapacidad de la glándula para mantener una secreción hormonal adecuada. En función de donde se localice la alteración se clasifica en primaria, secundaria o terciaria. Las causas pueden ser diversas y la edad de presentación variable. **Objetivos:** Actualizar los conocimientos sobre la insuficiencia suprarrenal haciendo hincapié en las diversas causas genéticas que pueden producirla. **Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes diagnosticados de insuficiencia suprarrenal congénita en nuestro centro. **Resultados:** Recogemos en los últimos diez años cuatro crisis suprarrenales como forma de debut de insuficiencia suprarrenal. El estudio genético y/o las pruebas de imagen confirmaron el diagnóstico etiológico de sospecha en todos los casos. Presentamos un caso de adrenoleucodistrofia, un déficit familiar de glucocorticoides, un déficit combinado de hormonas hipofisarias y un déficit de 21 α hidroxilasa. **Conclusiones:** Es importante conocer la etiología multifactorial de la insuficiencia suprarrenal y saber que en muchas ocasiones el diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio genético, fundamental para establecer un pronóstico vital y realizar consejo genético.

Palabras clave: Glándulas suprarrenales, insuficiencia suprarrenal, Genética, Mutación, Etiología

Abstract

Background: Adrenal insufficiency is the inability of the gland to maintain an adequate hormone secretion. It can be classified into primary, secondary or tertiary. The causes can be diverse and it may appear at different ages. **Goals:** To update knowledge about adrenal insufficiency, emphasizing the diverse genetic causes of the disease. **Methods:** A retrospective study of patients diagnosed with congenital adrenal insufficiency was carried out in our hospital. **Results:** In the last ten years four adrenal crises debut were registered as a form of adrenal insufficiency. The genetic and/or imaging tests confirmed the diagnosis in all cases. We report a case of adrenoleukodystrophy, a deficiency of glucocorticoids, a combined pituitary hormone deficiency and a 21 α -hydroxylase deficiency. **Conclusions:** It is necessary to know the multifactorial etiology of adrenal insufficiency and the importance of genetic causes, which can be essential to establish a prognosis and to provide a genetic counseling.

Key Words: Adrenal glands, adrenal insufficiency, genetics, Mutation, Etiology

Introducción

La insuficiencia suprarrenal (ISR) es la incapacidad de la glándula para mantener una secreción hormonal adecuada tanto en situación basal como de estrés. Puede desencadenar cuadros potencialmente letales, por lo que es fundamental identificar los síntomas y signos que la caracterizan⁽¹⁾. Dependiendo del nivel afectado puede ser primaria (glándula), secundaria (hipófisis) o terciaria (hipotálamo). También podemos dividirla según la alteración hormonal en total o parcial. Los déficits totales engloban aquellas entidades en las que la afectación hormonal está presente en todas las líneas (glucocortico-

Correspondencia:

Carmen Yeste Oliva, Servicio de Pediatría, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, Tel: 606031754
E-mail: carmenyeste@hotmail.com - carmenyeste@gmail.com

des, mineralcorticoides y andrógenos), mientras que en las formas parciales se afecta una sola de ellas. En este último caso lo más frecuente es que se presente como un déficit aislado de glucocorticoides, del que se han descrito recientemente nuevas alteraciones genéticas ⁽²⁾. Asimismo, puede presentarse una deficiencia en la producción de dos líneas hormonales con exceso de la tercera, como en la hiperplasia suprarrenal congénita con déficit de glucocorticoides y mineralcorticoides y exceso de andrógenos.

Aunque de forma global la etiología más frecuente es la autoinmune, en la población pediátrica, objeto del presente estudio, las formas genéticas son las más comunes. Por ello, por muy tarde que se exprese clínicamente, siempre habrá que considerar las causas genéticas (Tabla 1). En general son enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva, excepto la hipoplasia adrenal congénita y la adrenoleucodistrofia (ADL) que presentan un patrón de transmisión ligado al cromosoma X ⁽³⁾.

En menores de 2 años la causa más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) aunque en el periodo neonatal habrá que considerar las deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias (Tabla 2) y aquellas formas primarias derivadas de la alteración en la embriogénesis de la glándula. Entre los 2 y los 7 años de vida la adrenoleucodistrofia (ADL) es considerada la causa más frecuente en el sexo masculino, siendo necesario descartarla también en casos de debut más tardío, especialmente en aquellos pacientes que presentan únicamente sintomatología característica de ISR ⁽⁴⁾.

Resultados

Presentamos cuatro casos de pacientes afectados de insuficiencia suprarrenal con expresividad clínica muy diversa, que han sido diagnosticados en nuestro servicio de Pediatría en los últimos diez años. Exponemos a continuación la causa genética más probable en cada uno de ellos.

Caso 1

Niño de 2 años que ingresa para observación y estudio por presentar crisis tónico-clónica generalizada febril e hipoglucemia constatada tras el episodio. Como antecedentes personales destacan dos ingresos previos debidos en primer lugar a bacteriemia neumocócica y posteriormente a gingivomatitis. A la exploración física presenta un peso de 13 Kg (p50) y una talla de 95 cm (p98), así como hiperpigmentación marcada de piel y mucosas (característica del exceso de ACTH), hipotelorismo y orejas de implantación baja. La talla familiar es

baja, y el resto de la exploración física es normal. En las pruebas complementarias obtenemos una glucemia capilar de 56 mg/dl tras el episodio convulsivo, con iones normales. El eje suprarrenal es el siguiente: cortisol basal < 0,2 ug/dl. ACTH: > 3000 pg/ml, y el eje tiroideo es normal. Ni la resonancia magnética cerebral ni el electroencefalograma muestran alteraciones, y el perfil de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), realizado para despistaje de adrenoleucodistrofia, es normal. A la luz de los datos obtenidos y de la exploración física la principal sospecha diagnóstica en este paciente es la de un déficit aislado de glucocorticoides. Por este motivo se realizó un estudio genético mediante un panel de genes candidatos que contiene los genes MC2R, MRAP, STAR, NROB1 (DAX1), CYP11A1, NR5A1 (SF1), NNT, MCM4 y TXNRD2, detectándose en el gen NNT en homocigosis la mutación c.2635-1G>A, situada a -1 nucleótido del exón 18. Dicha alteración puede producir la pérdida o ganancia de secuencia, y, al estar en homocigosis, se puede predecir la pérdida completa de funcionalidad de la proteína.

Ante la sospecha clínico-analítica el paciente inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona 16 mg/m²/día, no precisando aumentar la dosis hasta el momento actual salvo durante los procesos infecciosos intercurrentes, en los que dobla la dosis. En la actualidad presenta una talla de 103 cm (p23), y no ha vuelto a presentar nuevas crisis convulsivas.

Caso 2

Niño de 6 años que ingresa por presentar astenia y anorexia intensas y pérdida de peso importante de varias semanas de evolución. No presenta otros antecedentes de interés. En la exploración física se obtiene un peso de 17 kg (p3) y una talla de 120 cm (p75). Además presenta signos de deshidratación severa: mucosas secas, surcos infraorbitarios marcados, coloración terrosa y regular estado general. Se observa alguna mancha "café con leche". La exploración neurológica es normal. Se realiza una determinación bioquímica urgente en la que se obtiene una glucemia de 58 mg/dl, sodio de 127 mEq/L y potasio de 4,8 mEq/L. Se realiza, además, dada la sospecha etiológica una prueba de estimulación con ACTH que muestra niveles de cortisol basal de 6,5 mcg/dl y a los 30 y 60 minutos de 6,9 mcg/dl y 7,1 mcg/dl respectivamente. El valor basal de un ACTH fue de 4099 pg/ml. Asimismo, se solicita un perfil de AGCML que es compatible con ADL (C26: 5,10 μmol/l; cociente C24/C22: 1,54). Se realizó RM cerebral que mostró afectación de sustancia blanca parietal bilateral, esplenium del cuerpo caloso, pedúnculos cerebrales y zona alta de protuberancia. Con estos resultados se establece el diagnóstico de adrenoleucodistrofia. La evolución

Tabla 1. Causas de insuficiencia suprarrenal congénita y su correlato genético.

			Gen implicado	Locus	Patrón herencia	Función Proteína	Efectos		
I. Primaria	Total	Congénita	Hipoplasia suprarrenal congénita	DAX1	Xp21.2	Ligado X	Factor transcripción	Hipogonadismo hipogonadotrópico en hombres	
			Insuficiencia suprarrenal y disgenesia gonadal	NR5A1	9q13	AR	Factor transcripción	Afectación suprarrenal y gonadal en 46,XY y 46,XX con 2 alelos afectados	
			HSC por déficit de 21 α hidroxilasa	CYP21A2	6p21.3	Monogénica recesiva	21-hidroxilación	Con o sin pérdida de sal, genitales ambiguos y virilización en 46,XX. Pseudopubertad precoz en 46,XY.	
			HSC por déficit de colesterol desmolasa	CYP11A1	15q23-q24	Monogénica recesiva	Colesterol desmolasa	Pierde sal. Infravirilización en varones. Hipogonadismo hipergonadotrópico	
			HSC por déficit de 3 β hidroxi-esteroide deshidrogenasa	HSD3B2	1p13.1	Monogénica recesiva	3 β hidroxi-esteroide deshidrogenasa	Genitales ambiguos en 46XY, virilización en 46XX	
			HSC por déficit de 11-hidroxilasa	CYP11B1	8q21	Monogénica recesiva	11-hidroxilación	Hiperandrogenismo, hipertensión	
			HSC por déficit de 17 α hidroxilasa	CYP17A1	10q24.3	Monogénica recesiva	17 α hidroxilasa/liasa	Déficit de cortisol, exceso de DOCA, hipertensión, afectación gonadal en 46,XY y 46,XX	
			HSC por déficit de P450 oxidoreductasa	POR	7q11.2	Monogénica recesiva	Enzima auxiliar	Malformaciones esqueléticas (Síndrome de Antley-Bixler), ambigüedad sexual	
			Adrenoleucodistrofia	ABCD1	Xq28	Ligado X	Betaoxidación en peroxisomas	Debilidad, espasticidad, demencia, ceguera, tetraparesia	
			Enfermedad de Kearns-Sayre	Deleción de genes mitocondriales					Oftalmoplejia, degeneración retiniana, trastornos de conducción cardiaca
			Síndrome Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	11q-12q13	AR	Síntesis de colesterol	Hiponatremia, hiperpotasemia, déficit de colesterol	
	Hiperplasia lipoide	STAR	8p11.2	Monogénica recesiva	Proteína transportadora de colesterol	Hipoglucemia, vómitos, deshidratación (forma grave). Ausencia de virilización			
	Auto-inmune	Síndrome poliglandular tipo I (APECED)	AIRE	21q22.3	AR	Establece autotolerancia	Insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea crónica		
	Parcial	Déficit aislado de GC o resistencia a ACTH	HSC por déficit de 11-hidroxilasa	CYP11B1	8q21	Monogénica recesiva	11-hidroxilación	Forma no clásica de HSC: Hiperandrogenismo, HTA	
				MC2R	18p11.2	AR	Receptor	Hiperpigmentación, talla alta, hipertelorismo, debilidad muscular con TA normal.	
				STAR	21.2/8p11.2	AR	Transportadora de colesterol	Déficit severo de GC y MC, retraso de crecimiento	
				MRAP	21q22.1	AR	Transportadora de membrana	Hiperpigmentación, altura normal, hipoglucemia, letargo, debilidad muscular, TA normal	
			NNT	5p12	AR	Enzima productora NADPH	Déficit de GC, hipoglucemia, afectación sistema inmunitario		
			MCM4	8q11.21	AR	Factor de replicación ADN	Déficit de GC, retraso del crecimiento, microcefalia, deficiencia de NK (susceptibilidad a infecciones virales).		
			TXNRD2	22q11.21	AR	Proteína catalizadora de función redox	Retraso psicomotor, hiperpigmentación, hipoglucemia.		
			Síndrome de Algrove o triple A	AAAS	1q13	AR	Poros nuclear	Acalasia, alacrimia, insuficiencia suprarrenal, sordera, retraso mental, hiperqueratosis	
II. Secundaria	Aislada		TBX19	1q23-1q24	AR	Factor transcripción hipofisario	Baja o nula producción de cortisol		
			POMC	2p23.3	AR	Precursor de ACTH	Obesidad, pelo rojo, hiperpigmentación		
	Continuada		PROP1	5q	AR	Factor transcripción hipofisario	Deficiencia de corticotropina de aparición tardía Neuroimagen: Puede haber hipoplasia o hiperplasia adenohipofisaria		
			PIT1	3p11	AR/AD	Factor de transcripción	Normal o hipoplasia adenohipofisaria		
			LHX-3	9q34	AR	Homeodominio LIM	Hipoplasia o hiperplasia adenohipofisaria		
			LHX-4	1q25	AD	Homeodominio LIM	Ectopia neurohipofisaria, alteraciones base de cráneo y del tallo hipofisario		
			HESX1	3p21	AR	Factor transcripción hipofisario	Talla baja, alteraciones cognitivas, displasia septo-óptica, pubertad retrasada. Neuroimagen: Normal, hipoplasia adenohipofisaria o ectopia neurohipofisaria		

AR: autosómico recesivo. AD: autosómico dominante. DOCA: desoxicorticosterona

Tabla 2. Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias.

Gen	Lugar	Deficiencia	Neuroimagen
PIT1	3p11	GH, PRL, TSH	Normal o hipoplasia adenohipofisaria
PROP1	5q	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	Normal o hipoplasia adenohipofisaria o hiperplasia adenohipofisaria
LHX-3	9q34	GH, PRL, TSH, LH, FSH Disminución de la rotación cervical	Hipoplasia o hiperplasia adenohipofisaria
LHX-4	1q25	GH, TSH, ACTH Alteraciones cerebelosas	Ectopia neurohipofisaria, alteraciones base de cráneo y del tallo hipofisario
HESX-1	3p21	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH Asociado a displasia septo-óptica	Normal o hipoplasia adenohipofisaria, ectopia neurohipofisaria

posterior ha sido muy desfavorable, actualmente el paciente presenta imposibilidad para deambulación y deterioro neurológico y cognitivo severos, con ceguera y sordera totales.

Caso 3

Recién nacido varón a término que presenta en las primeras horas de vida hipoglucemias que se resuelven con aportes orales. No presenta antecedentes materno-obstétricos de interés. A la exploración destaca un micropene con hiperpigmentación escrotal. No se observan trastornos de la línea media ni otras alteraciones. Presenta un peso de 3540 gramos, una longitud de 51 centímetros y un perímetro cefálico de 36,5 centímetros. Se solicita estudio hormonal que muestra en el eje tiroideo: TSH de 7,2 mU/ml y T4L de 1,13 ng/dl. En el eje sexual se observan FSH <0,3 microU/ml, LH <0,07 microUI/ml y testosterona de 1,34 ng/ml. El nivel basal de cortisol en sangre fue de 2,1 mcg/dl, la hormona de crecimiento (GH) de 1,46 ng/ml con un IGF-1 indetectable, la prolactina de 396,6 ng/ml. Se realiza RM cerebral en busca de alteraciones hipofisarias y/o hipotalámicas que pudieran explicar las alteraciones mencionadas, y se observa ausencia de tallo hipofisario con discreta hipoplasia de adenohipofisis y neurohipofisis ectópica. Ante la sospecha de insuficiencia hipofisaria múltiple se inicia tratamiento en época neonatal con hormonas tiroideas e hidroaltesona, asociándose a los tres meses de edad tratamiento con FSH y LH, que se mantuvo durante 6 meses, consiguiendo un buen crecimiento del pene. A partir de los 18 meses de edad se asoció hormona del crecimiento. Actualmente, a los tres años y medio de edad, recibe tratamiento con levotiroxina (37,5 microgramos/día), hidroaltesona (5 mg/día) y hormona de crecimiento (0,4 mg/día). La evolución del paciente es favorable. Presenta en la última analítica de control TSH 0,01 µUI/ml, T4 libre 17,3 pmol/L, anticuerpos anti-receptor TSH 1,0 UI/ml, cortisol 5,66 µg/dl, IGF1: 105 ng/ml. La edad de debut, la exploración física y las alteraciones en la neuroimagen orientan a un déficit hipofisario por

afectación del gen LHX-4, como se detalla en la tabla 2. Se ha realizado estudio genético para confirmar la alteración causante del déficit hipofisario múltiple, pero aún está pendiente el resultado.

Caso 4

RN varón de 19 días de vida que ingresa por vómitos y disminución del apetito de 3 días de evolución. No presenta antecedentes clínicos de interés. En la exploración se objetiva un peso de 4340 g, mal estado general con mucosas secas. Presenta genitales masculinos hiperpigmentados y criptorquidia derecha. En las pruebas complementarias se obtiene hiponatremia de 114 mEq/L, hiperpotasemia de 8,4 mEq/L e hipocloremia de 81 mEq/L, cortisol de 7,9 mcg/dl y 17-OH-progesterona >180 ng/ml. Es diagnosticado de hiperplasia suprarrenal congénita, iniciando tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a dosis actualmente de 13,2 mg/m²/día y fludrocortisona 0,05 mg/12 horas. Dobra la dosis de hidrocortisona durante los procesos infecciosos intercurrentes y la evolución está siendo satisfactoria, pues no ha presentado incidencias derivadas de su enfermedad.

Se realizó estudio genético mediante secuenciación completa del gen CYP21A2, cuyo resultado indicó que nuestro paciente es portador en hemici-gosis de la mutación c.293-13A/C>G en el gen CYP21A2. Presenta asimismo una delección en heterocigosis que incluye una copia completa del gen CYP21A2, hallazgos compatibles con el diagnóstico de HSC.

Discusión y conclusiones

Nuestra serie de casos incluye pacientes con ISR por alteraciones en todos los niveles anatómicos, afectos asimismo de deficiencias hormonales tanto totales como parciales. Aunque no se ha podido realizar confirmación en todos los casos, en los cuatro la sospecha del origen genético esta más que fundamentada.

En el caso número 1, el déficit de glucocorticoides sin déficit mineralcorticoideo asociado nos sugirió el diagnóstico de déficit aislado de glucocorticoides. Las alteraciones fenotípicas, como son la hiperpigmentación debida a la elevación de ACTH, o la hipoglucemia pese a un episodio de estrés como es una crisis convulsiva (explicada por los bajos niveles de cortisol) pero sin alteraciones iónicas, nos hacen sospechar un déficit glucocorticoideo aislado. El estudio genético, como se ha explicado previamente, revela una mutación en el gen NNT, que al encontrarse en homocigosis puede explicar la pérdida completa de funcionalidad de la proteína, lo que concuerda con el fenotipo del paciente.

En el caso número 2, la clínica de deficiencia de glucocorticoides y mineralcorticoideos asociada a un perfil alterado de AGCML permitieron realizar el diagnóstico de ADL, posteriormente reforzado con los hallazgos de la resonancia magnética cerebral. Aunque no se haya realizado estudio genético de confirmación, es conocido que mutaciones en el gen ABCD1 son las responsables de esta entidad⁽⁵⁾, que hoy en día es considerada la primera causa de ISR primaria en niños varones mayores de 2 años de edad. Por ello, resulta imprescindible realizar un perfil de ácidos grasos de cadena muy larga en todos los niños que debuten con ISR aun sin sintomatología neurológica, ya que ésta aparece más tardíamente. Del mismo modo, es obligada la realización de una RM cerebral que puede mostrar hallazgos patológicos en ausencia de clínica, tal como ocurrió en nuestro paciente. Se trata de una enfermedad degenerativa en la que el tratamiento sustitutivo no mejora el pronóstico.

En el tercer caso, el debut en época neonatal asociando hipoglucemia, micropene e hiperpigmentación nos sugirieron una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (gonadotropinas, cortisol y eje tiroideo) previamente conocida como panhipopituitarismo. Es importante remarcar que el tratamiento de elección del micropene actualmente se basa en la administración de FSH y LH, pues consiguen estimular el crecimiento de las células de Leydig y Sertoli, consiguiendo un efecto más fisiológico que el tratamiento con andrógenos⁽⁶⁾. En estos casos es de gran ayuda diagnóstica la realización de una RM cerebral, cuyos hallazgos nos orientaran hacia el gen afectado (PROP1, PIT1, LHX-3, HESX1 o LHX-4). Los encontrados en nuestro paciente (ausencia de tallo hipofisario, discreta hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica) nos hacen sospechar una afectación del gen LHX-4. Recientemente hemos solicitado estudio genético que está pendiente de resultado definitivo.

El cuarto y último caso es el típico de un síndrome pierde sal, en el que los niveles elevados de 17-OH progesterona otorgan el diagnóstico de HSC, que

se confirmó genéticamente. El estudio genético muestra dos alteraciones en el gen de la HSC, CYP21A2, que ya han sido descritas previamente en la literatura, y que frecuentemente están presentes en los pacientes que desarrollan esta enfermedad^(7,8). Como es conocido, esta entidad debe descartarse en todo recién nacido mujer con datos de virilización o en aquellos recién nacidos con mal incremento ponderal, vómitos y deshidratación hiponatrémica e hiperpotasémica. Es necesario realizar un cariotipo en los pacientes con sospecha diagnóstica de HSC, para confirmar el sexo genético y descartar posibles virilizaciones secundarias al déficit hormonal.

En cuanto a los aspectos terapéuticos, el tratamiento hormonal sustitutivo es el pilar central del tratamiento de estos pacientes. Una Guía de Práctica Clínica de reciente publicación⁽⁹⁾ recomienda tratar a los pacientes pediátricos con hidrocortisona a dosis de 8 mg/m² dividido en 3-4 dosis. Se deben evitar en pacientes pediátricos los corticoides de efecto más prolongado por el mayor número de efectos secundarios que producen. Hay que monitorizar en el seguimiento la presión arterial, la glucemia, la ganancia de peso y la velocidad de crecimiento. Se individualizará la dosis en función de la clínica (rasgos compatibles con Síndrome de Cushing indicarán sobredosificación, mientras que signos como astenia, escasa ganancia de peso o hiperpigmentación cutánea son signos de infradosificación). Estos parámetros se han demostrado más eficientes en el seguimiento que los controles analíticos de niveles de cortisol y ACTH. En aquellos casos en los que se asocie déficit de mineralocorticoides y la dosis de hidrocortisona sea menor a 50 mg se debe asociar fludrocortisona al tratamiento sustitutivo a dosis de 100 µg/día separadas en dos o tres dosis al día. Además, en niños pequeños, se deben añadir aportes de cloruro sódico (17-34 mmol/día) al menos durante los primeros 6 meses de vida, debido a la resistencia a los mineralocorticoides del riñón inmaduro y al menor aporte de sodio de la leche materna, que pueden impedir que los iones alcancen niveles plasmáticos adecuados en la primera infancia.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Charmandari E, Nicolades NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014; 383 (9935): 2152-67.

2. Chan LF, Campbell DC, Novoselova TV, Clark AJL, Metherell LA. Whole-exome sequencing in the differential diagnosis of primary adrenal insufficiency in children. *Front. Endocrinol.* 2015; 6:113.
3. Ezquieta Zubicaray B. Insuficiencia suprarrenal de origen genético. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010; 1(Suppl):19-32. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinologPediatr.pre2010.Nov.9>.
4. Nascimento M, Rodrigues N, Espada F, Fonseca M. Adrenoleukodystrophy: a forgotten diagnosis in children with primary Addison's disease. *BMJ Case Rep.* 2012.
5. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet.* 2015; 8:109-21.
6. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):172-82.
7. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Genet.* 1995;96(2):198-204.
8. Stikkelbroeck NM, Hoefsloot LH, de Wijs IJ, Otten BJ, Hermus AR, Sistermans EA. CYP21 gene mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in The Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3852-9.
9. Bornstein SE, Allolio B, Barthel A, Don-Wauchope A, et al. J Clin. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Endocrinol Metab.* 2016; 101(2):364-89.