

# Repercusión familiar sobre el deseo concepcional de los padres con hijos afectados de formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21hidroxilasa

Family repercussion on the conceptional desire of patients with children affected by classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21hidroxilase deficiency

María Sanz Fernández<sup>1</sup>, Paula Fernández Martínez<sup>2</sup>, Amparo Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

<sup>2</sup>*Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. León*

## Resumen

**Introducción:** Las formas clásicas (FC) de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21 hidroxilasa (21OHD) afectan no sólo al paciente que las padece sino también a sus familias. Los episodios de descompensación que pueden aparecer en las formas pierde sal (PS) conllevan un riesgo vital para el paciente. En las niñas, se añade el impacto psicosocial de la virilización de los genitales externos. Estos factores condicionan cambios en la estructura y planificación familiar. **Objetivos:** Analizar la actitud concepcional de los padres tras un hijo afecto de una FC por 21OHD. **Resultados:** Se han analizado 51 familias. Se excluyeron 5 familias por caso índice menor de un año, pues no se conoce cuál va a ser la actitud genésica. De las 46 familias estudiadas, 21 de ellas vieron modificada su conducta tras el diagnóstico y decidieron no tener más descendencia (46%), en 8 la actitud genésica no se vio alterada, es decir su actitud no fue condicionada por haber tenido un hijo enfermo

pues en ningún caso deseaban tener más descendencia (17%), 6 familias no tuvieron más descendencia por viudedad o divorcio (13%) y 11 decidieron tener más hijos (24%). Tres familias aceptaron tratamiento y diagnóstico prenatal. **Conclusiones:** La planificación familiar se ve modificada tras el diagnóstico de FC de 21OHD. El impacto del diagnóstico afecta a la organización familiar.

*Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, familia, descendencia*

## Abstract

**Introduction:** The classical forms (CF) of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21 hydroxylase deficiency (21OHD) affect not only the patient who suffers but also their families. The episodes of decompensation that can appear in the salt wasting forms (SWF) entail a vital risk for the patient. In girls, the psychosocial impact of virilization of the external genitalia is added. These factors condition changes in the structure and family planning. **Aims:** To analyze the conceptional attitude of parents of children affected by CF due to 21OHD. **Results:** 51 families have been analyzed. 5 were excluded as the index case was less than one year of age, in this case their genesic attitude is unknown. Of the 46 families studied, 21 of them had their behavior modified after

## Correspondence:

María Sanz Fernández  
Pediatría

Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Doctor Esquerdo 46, 28007, Madrid, Tel: 91 529 04 47  
E-mail: msanzfernandez@gmail.com

the diagnosis and decided to not have more offspring (46%), in 8 the genetic attitude was not altered, that is to say, their attitude was not conditioned by having had a sick child because in no case did they wish to have more offspring (17%), 6 families had no more offspring due to widowhood or divorce (13%) and 11 decided to have more children (24%). Three families accepted prenatal treatment and diagnosis. Conclusions: Family planning is modified after the diagnosis of 21OHD CF. The impact of the diagnosis affects family organization.

**Key Words:** *Congenital adrenal hyperplasia, family, offspring*

## Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva producida por fallo en la esteroidogénesis suprarrenal. El 90-95% de casos se produce por déficit del enzima 21-hidroxilasa (21OHD). Este déficit bloquea la síntesis de cortisol y aldosterona, incrementa los niveles de 17 hidroxiprogesterona (17OHP) y favorece que la síntesis suprarrenal se movilice a la formación de andrógenos. La falta de cortisol estimula la síntesis de ACTH mediante un mecanismo de retroalimentación negativa y secundariamente produce hiperestimulación de la corteza adrenal, aumenta el tamaño de la glándula suprarrenal y provoca el aumento de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Las formas clínicas más graves se manifiestan en el periodo neonatal por el déficit de cortisol y aldosterona con pérdida salina potencialmente mortal. El aumento de andrógenos origina virilización y ambigüedad de los genitales externos en las niñas recién nacidas <sup>(1)</sup>. Existen diferentes formas clínicas según la actividad enzimática residual: la forma clásica (FC), más grave, que se presenta en la época neonatal como pierde sal (PS) y la forma virilizante simple (VS). La forma no clásica se presenta durante la infancia, adolescencia o edad adulta <sup>(2)</sup>. En este trabajo sólo se contemplan las formas graves de 21OHD: pierde sal y virilizante simple.

Actualmente el diagnóstico de esta enfermedad está incluido en el Programa de Cribado Neonatal de Endocrinopatías Congénitas y se recomienda por las sociedades internacionales <sup>(3)</sup>, aunque en España sólo se realiza en muy pocas comunidades autónomas. Se basa en determinar la 17OHP en muestra de sangre capilar el segundo día de vida. Sus objetivos son: anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina, evitar la incorrecta asignación de sexo y diagnosticar precozmente las formas VS. El diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir estas crisis que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles

como discapacidad intelectual y daños cerebrales secundarios a la hiponatremia.

21OHD es una enfermedad que implica un gran impacto psicológico en las familias: necesidad de tratamiento sustitutivo de por vida, actitud específica ante cada situación de estrés físico, posibles ingresos hospitalarios por descompensaciones, seguimiento por especialistas de forma continua. El nacimiento de una recién nacida con genitales ambiguos supone una situación impactante para la familia. En algunos casos se produce asignación incorrecta del sexo masculino al nacimiento. La necesidad de cirugía correctora de los genitales externos en las niñas añade otro factor estresante a la familia <sup>(4)</sup>.

En 21OHD existe la posibilidad de tratamiento prenatal con dexametasona a la madre si existe un caso índice previo. El objetivo es evitar la virilización de los genitales externos en el feto femenino afectado; esto supone un riesgo 1/8 en cada embarazo. Está basado en administrar dexametasona a la madre antes de la 7<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> semanas de gestación. La dexametasona atraviesa la barrera placentaria y así disminuir la hiperproducción de andrógenos de la glándula suprarrenal del feto, con lo que se evita la androgenización del feto femenino. Cuando se establece el diagnóstico del feto, el tratamiento se suspende en caso de que se trate de un varón o de una niña no afecta. La biopsia coriónica aporta el diagnóstico prenatal más precoz que se puede realizar actualmente, habitualmente hacia la 12<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semanas. El estudio de ADN fetal en sangre materna puede identificar el sexo a partir de la 6<sup>a</sup> semana, aunque alcanza sensibilidad al 100% en la décima. No permite seleccionar los embarazos a tratar y no evita el tratamiento de niñas no afectas y portadoras. La secuenciación masiva en ADN fetal circulante posiblemente permitirá el diagnóstico muy precoz (6<sup>a</sup> semana) del feto afecto de 21OHD, aunque todavía esta técnica se encuentra fuera de contexto clínico <sup>(2)</sup>.

El tratamiento prenatal se inició en los años 90 como método para evitar la virilización de la niña, la necesidad de tratamientos quirúrgicos y el impacto familiar que ocasiona el nacimiento de una niña con genitales masculinizados <sup>(5)</sup>. Sin embargo, supone exponer innecesariamente a 7 de cada 8 fetos a dexametasona (todos los varones y 3 fetos femeninos no afectados de cada 4). La dexametasona es un fármaco teratogénico en modelos animales, con potenciales efectos secundarios a largo plazo no bien establecidos. Sobre la madre gestante puede producir algunos efectos secundarios como hipertensión arterial, depresión o hiperglucemia <sup>(6)</sup>.

En las últimas guías de la Sociedad Europea de Endocrinología (ECE) se establece la terapia prenatal

como un tratamiento experimental, que se debería llevar a cabo en centros con equipo experimentado y tras consentimiento informado <sup>(3)</sup>.

El objetivo de este estudio es investigar acerca de cómo ha afectado en las familias el tener un hijo afecto de 21OHD sobre su deseo genésico.

## Metodología

Estudio descriptivo realizado a 51 familias con hijos afectados de forma clásica de HSC. Los datos han sido recogidos mediante entrevista clínica en la consulta. Se han incluido todas aquellas familias con un hijo afecto de FC de edad superior a un año. A todas las familias se les informa del riesgo de tener un nuevo hijo enfermo y se les ofrece tratamiento y diagnóstico prenatal para prevenir la virilización de los genitales si el feto es femenino.

Las familias se dividieron en cuatro grupos para su análisis posterior según si su actitud se vio o no modificada tras conocer el diagnóstico:

1. Actitud modificada: Familias que sí se habían planteado nuevos embarazos, pero tras el diagnóstico de un hijo afecto de 21OHD cambian su actitud y deciden no tener más hijos.
2. Actitud no modificada (no nuevos embarazos): Familias que no querían tener más descendencia y esta decisión se había tomado antes del nacimiento del hijo con 21OHD.
3. Actitud no modificada (nuevos embarazos): Familias que decidieron tener más hijos a sabiendas del riesgo de tener descendencia afectada.
4. Viudedad o divorcio.

Dentro de las familias con nuevos embarazos, se estudió qué actitud tomaron ante el posible diagnóstico de 21OHD y el tratamiento prenatal:

- Rechazar el tratamiento y diagnóstico prenatal.
- Rechazar tratamiento prenatal pero aceptar diagnóstico prenatal.
- Aceptar tratamiento y diagnóstico prenatal.
- Recurrir a técnicas de fertilidad (donación de óvulos y/o espermatozoides).

Se ha solicitado y obtenido el consentimiento informado a los padres del niño o niños menores de 12 años y también de los niños de 12 y más años que han participado en la investigación cuyos resultados se presentan.

## Resultados

Se analizaron datos de 51 familias. Se decidió excluir del estudio a 5 familias cuyo hijo afecto de 21OHD tenía menos de un año y no se conocía aún cual iba a ser su actitud concepcional. Por tanto se han incluido 46 familias en nuestro trabajo.

En 46% de los casos (n=21) las familias cambiaron su actitud y decidieron no tener más descendencia tras un hijo con 21OHD. En un 24% (n=11) su actitud no se vio modificada por la enfermedad y sí que se plantearon nuevos embarazos. Un 17% de las familias (n=8) no modificaron su actitud por la enfermedad y no tuvieron más hijos pues ese era su deseo antes de tener un hijo afecto de 21OHD. El 13% de las familias (n=6) no tuvieron más hijos por viudedad o divorcio.

Los casos índice en las 21 familias que vieron su actitud modificada fueron 13 niños afectados de PS (62%), 6 niñas con PS (29%) y 2 niños con formas VS (9%).

Los casos índice en las 8 familias que no vieron modificada su actitud genésica fueron 4 hijos afectados de PS (2 varones, 2 mujeres) y 4 de VS (3 varones, 1 mujer).

Los casos índice en las 11 familias que decidieron tener más descendencia fueron 10 hijos con PS [5 varones, 5 mujeres (91%)] y 1 niño con VS (9%).

Si analizamos los casos según sexo y forma clínica del caso índice la actitud de los padres fue (tabla 1):

- Si caso índice era varón con PS (n=20): 13 (65%) modificaron su actitud y 7 (35%) no la modificaron.
- Si caso índice era mujer con PS (n=13): 6 (46%) modificaron su actitud y 7 (54%) no la modificaron.
- Si caso índice era varón con VS (n=6): 2 (33%) modificaron su actitud y 4 (67%) no la modificaron.
- Si caso índice era mujer con VS (n=1): esta familia no modificó su actitud genésica.

Cuando el caso índice era un hijo/a afecto de forma PS, 19 familias (48%) modificaron su actitud genésica y no tuvieron más hijos por miedo a tener otro hijo enfermo y 14 familias (42%) no vieron modificada su deseo genésico. Sin embargo, cuando el hijo previo estaba afecto de forma VS, 2 familias (29%) vieron modificada su actitud genésica frente a 5 familias (71%) que no modificaron su deseo concepcional.

Tabla 1. Actitud familiar según sexo y forma clínica del caso índice

CASO ÍNDICE	ACTITUD MODIFICADA	ACTITUD NO MODIFICADA (no embarazos)	ACTITUD NO MODIFICADA (nuevos embarazos)
Varón con PS N= 20	13 (65%)	2 (10%)	5 (25%)
Varón con VS N= 6	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)
Mujer con PS N= 13	6 (46%)	2 (15%)	5 (39%)
Mujer con VS N= 1		1 (100%)	

Del total de familias con caso índice mujer (n=14), 8 familias (57%) no alteraron su actitud (5 familias decidieron tener más hijos y 3 no tuvieron más hijos porque independientemente de la enfermedad no querían más descendencia) y 6 sí vieron modificada su actitud genésica (43%).

Por tanto, 19/33 de las familias con hijos afectados de forma PS (58%) y 2/7 con hijos afectados de forma VS (28%) modificaron su deseo genésico frente a 14/33 familias con PS (42%) y 5/7 con VS (72%) que no vieron alterada su planificación familiar.

De las 40 parejas estudiadas, vieron modificada su actitud genésica el 43% de las familias con caso índice mujer (6/14) y el 57% (15/26) con caso índice varón. El porcentaje de familias que modificaron su actitud es mayor cuando el caso índice es un varón que cuando es una mujer, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,370$ ). Posiblemente la escasa muestra (n=40) no permite alcanzar significación estadística, pero podría orientar hacia una tendencia que muestra que el sexo del caso índice influye en la actitud de las familias.

De las familias que decidieron tener más hijos, 3 rechazaron tratamiento y diagnóstico prenatal (27%), 3 rechazaron el tratamiento (27%) pero solicitaron diagnóstico prenatal (2 abortaron tras diagnóstico de feto afecto), 3 solicitaron tratamiento y diagnóstico prenatal (27%) y 2 recurrieron a técnicas de fertilidad con donación de esperma (19%) (tabla 2). De las 3 familias que rechazaron tratamiento pero si aceptaron diagnóstico prenatal, 2 de ellas decidieron interrupción voluntaria del embarazo tras conocer que el feto estaba afecto de forma PS y la familia restante continuó embarazo tras conocer el estado portador de los fetos (embarazo gemelar). De las 3 familias que decidieron tratamiento prenatal con dexametasona en dos de ellas se continuó tratamiento hasta final de gestación por tratarse de fetos femeninos afectados de forma PS y en la familia

restante se suspendió tras conocer el resultado del cariotipo fetal masculino. Las recién nacidas tenían genitales externos femeninos al nacimiento y hasta el momento no se han encontrado efectos adversos atribuibles al tratamiento prenatal. Una de las niñas tratadas con dexametasona prenatal durante la gestación, actualmente está cursando estudios universitarios con éxito, el varón y la otra niña que recibieron tratamiento, actualmente están escolarizados y presentan buen rendimiento escolar. Las madres presentaron efectos adversos menores como acné y estrías y la insuficiencia suprarrenal se resolvió en los primeros 3 meses tras el parto.

## Discusión

21OHD es una enfermedad hereditaria, que, en su forma clásica, es una entidad severa y potencialmente mortal desde el nacimiento. De ahí la importancia de incluirla dentro de las pruebas metabólicas que se realizan en el recién nacido. Un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano adecuado previene la morbimortalidad asociada<sup>(7)</sup>.

La enfermedad supone un impacto desde el momento del diagnóstico por tratarse de una enfermedad grave. En la mayoría de casos requiere ingreso en neonatología para el tratamiento de la deficiencia gluco y mineralocorticoidea inicial. Las familias tienen que ir asimilando que la 21OHD es una enfermedad crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo de por vida. Además, durante los primeros años de vida es frecuente que tengan que ingresar por descompensaciones o crisis suprarrenales ante enfermedades intercurrentes, sobre todo las formas con pérdida salina. Es esencial que la familia comprenda la enfermedad y qué hacer ante situaciones de estrés<sup>(8)</sup>. En nuestro estudio se observa que las familias que más vieron modificada su actitud frente al deseo de tener más hijos fueron en su mayoría las afectas de forma PS (19/33 familias con PS, 58%).

Tabla 2. Actitud de las familias con nuevos embarazos tras hijo afecto FC 21OHD

ACTITUD	SEXO (Caso índice)	FORMA CLÍNICA (caso índice)	GENOTIPO (caso índice)	SEXO (recién nacido)	FORMA CLÍNICA (recién nacido)
Rechaza tratamiento y diagnóstico prenatal	Mujer	PS	Ile172Asn/655G-Del8pb	Gemelas mujeres	Portadoras
	Mujer	PS	655G/Conversión del gen	Varón	Afecto
	Varón	PS	655G/Gln318Stop	Varón	Sano
Rechaza tratamiento, acepta diagnóstico prenatal	Varón	PS	655G/Arg356Trp	Gemelas mujeres	Portadoras
	Mujer	PS	Del8pb/655G	Aborto electivo	Afecto
	Varón	PS	Gln318Stop/655G	Aborto electivo	Afecto
Acepta tratamiento y diagnóstico prenatal	Varón	PS	Conversión del gen/655G	Mujer	PS con genitales femeninos normales
	Varón	VS	Ile172Asn/655G-Deleción8pb	Varón	VS (tto suspendido tras cariotipo masculino)
	Varón	PS	Conversión del gen/655G-Del8pb	Mujer	PS con genitales femeninos normales
Técnicas de fertilidad	Varón	PS	Gln318Stop/val-281Leu+655G	Varón	Sano
	Mujer	PS	Del8pb/655G	Varón	Sano

PS: Pérdida salina. VS: virilizante simple

En el caso de las familias con hijas afectas de 21OHD se añade además el impacto que supone el nacimiento de un hijo con genitales ambiguos. Un estudio de L. Fleming et al<sup>(9)</sup> evaluó si el género del familiar con 21OHD influía en las familias: concluyó que tener una hija con 21OHD incluye desafíos adicionales en comparación con las familias que tienen un hijo varón afecto. Se incluyen como retos añadidos el miedo a la estigmatización, el desafío de las decisiones quirúrgicas y las preocupaciones con respecto a la divulgación de la afección. En nuestro estudio de las 21 familias que vieron modificada su actitud y rechazaron tener más descendencia, en 6 (28%) el caso índice era una niña con PS.

En nuestra muestra 3/11 (27%) familias que se plantearon nuevos embarazos aceptaron el tratamiento prenatal con dexametasona. El tratamiento prenatal plantea un conflicto ético al tratar a 7 fetos sanos para evitar la virilización en el caso de 1 afecto<sup>(6)</sup>. Este tratamiento evita la virilización de los genitales externos en el feto femenino<sup>(5)</sup>. En nuestro estudio, de los 3 casos con tratamiento prenatal, 2 eran pacientes femeninas y en ambas resultó eficaz ya que presentaron al nacimiento genitales femeninos normales. El desarrollo neurocognitivo en los 3 casos

ha sido normal hasta el momento, sin evidenciarse síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

La utilización de dexametasona en el embarazo puede presentar efectos adversos. En la madre se han observado efectos menores como aumento de peso, estrías o edemas; pero las series no describen una clara relación con complicaciones graves como HTA, preclamsia o DM gestacional<sup>(10,11)</sup>. Respecto a los fetos, modelos animales y humanos han relacionado la dexametasona con aumento del riesgo de labio leporino<sup>(12,13)</sup>. También parece influir negativamente en el desarrollo cerebral<sup>(14)</sup>. Un meta-análisis de 2010 concluye que no existen estudios a largo plazo sobre las posibles consecuencias del tratamiento prenatal con dexametasona<sup>(5)</sup>. En nuestra experiencia, no hemos encontrado efectos adversos en las recién nacidas y los encontrados en las madres han sido menores y reversibles.

En general, el cuidado de niños con enfermedades crónicas requiere gran atención y tiempo, que puede resultar estresante en las familias. Es común encontrar niveles elevados de estrés en los cuidadores de niños enfermos, que puede derivar en depresión, cansancio, debilidad física y asilamiento

social. Los estudios sobre calidad de vida de los padres de niños con necesidad de cuidados continuos reflejan una peor calidad de vida en los cuestionarios realizados <sup>(15)</sup>.

Existen pocos trabajos acerca del impacto familiar de la 21OHD. Algunas publicaciones han investigado sobre cómo afecta la 21OHD en la calidad de vida de los niños y los padres. El estudio de M. Yau et al <sup>(16)</sup> interroga a los padres acerca de cómo ven a sus hijos en comparación a niños sanos y concluye que los padres ven a sus hijos con más problemas emocionales y les preocupa su rendimiento escolar que puede verse comprometido por las ausencias debido a frecuentes visitas médicas y hospitalizaciones. Otro estudio, sin embargo, afirma que no existe diferencias en la calidad de vida de las familias con 21OHD <sup>(17)</sup>. Algunos autores han analizado las consecuencias psíquicas de tener un hijo con HSC encontrando un aumento de los trastornos depresivos: 65% de las madres y 45% de los padres interrogados presentan un riesgo aumentado de depresión <sup>(4)</sup>.

Existen pocos datos acerca del deseo genésico en familias con hijos con 21OHD. Este es el primer estudio en España que plantea este problema. En nuestros pacientes, prevalece el cambio de actitud, y las familias ven modificado su deseo genésico ante la posibilidad de tener otro hijo afecto.

## Conclusión

Tener un hijo afecto supone un impacto tanto en la relación matrimonial como en la organización familiar. La planificación familiar se ve modificada tras el diagnóstico de FC de 21OHD.

En este trabajo la mayoría de las familias afectas de 21OHD modifican su deseo concepcional. Sorprendentemente esta modificación es más frecuente cuando el caso índice es un varón con pérdida salina, lo que sugiere que la característica de “enfermedad grave y crónica” es lo que más influye en la familia, por encima del nacimiento de una niña con genitales ambiguos.

Es importante realizar un abordaje multidisciplinar centrado en las familias y sus necesidades que brinde apoyos y fomente la aceptación de la enfermedad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación a este artículo.

## Referencias Bibliográficas

1. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):R167-81.
2. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr*. 2017;87(2):116.e1-116.e10.
3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.
4. De Silva KSH, De Zoysa P, Dilanka WMS, Dissanayake BS. Psychological impact on parents of children with congenital adrenal hyperplasia: A study from Sri Lanka. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5-6):475-8.
5. Fernandez-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):436-44.
6. Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, Walker SP. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: The controversial role of antenatal dexamethasone. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2016;56(3):225-32.
7. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res*. 2007;67(6):284-91.
8. Fleming L, Knafel K, Knafel G, Van Riper M. Parental management of adrenal crisis in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Spec Pediatr Nurs*. 2017;22(4):1-10.
9. Fleming L, Knafel K, Van Riper M. How the Child's Gender Matters for Families Having a Child With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Fam Nurs* [Internet]. 2017. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1074840717735499>.

10. Lajic S, Nordenström A, Ritzén EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(7):U63-9.
11. New MI, Carlson ANN, Obeid J, Marshall IAN, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal Diagnosis for Congenital Adrenal Hyperplasia in 532 Pregnancies. 2001;86(12):5651-7.
12. Fraser FC, Fainstat TD. Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. *Pediatrics* [Internet]. 1951;8(4):527-533.
13. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. *Teratology*. 1998;58(1):2-5.
14. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and the developing brain: Mechanisms of action. *Semin Neonatol*. 2001;6(4):309-17.
15. Caicedo C. Families With Special Needs Children. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* [Internet]. 2014;20(6):398-407.
16. Yau M, Vogiatzi M, Lewkowitz-Shpuntoff A, Nimmkarn S, Lin-Su K. Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(3):165-71.
17. Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-van der Grinten HL. Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2012(1):2.