

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LAS ENDOCRINOPATÍAS INFANTILES

Fertilidad y función gonadal en la hiperplasia suprarrenal congénita

Fertility and gonadal function in congenital adrenal hyperplasia

Anna Casteràs

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción

La función gonadal y la fertilidad son aspectos esenciales para el individuo, a tener en cuenta en el manejo integral de cualquier patología. En la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), dentro de su heterogeneidad, debemos cuidar y abordar este 'derecho', ya desde la infancia y pubertad, según las necesidades de cada caso y familia. Los servicios de Endocrinología pediátricos y de adultos, Ginecología, Urología y/o Unidades de Reproducción deben trabajar de la mano.

Respecto al déficit de 21-hidroxilasa, la enzimopatía más frecuente entre las HSC, se describe una prevalencia de formas clásicas (C) en torno a 1/16000, mucho menor que las no clásicas (NC) (aprox. 1/600) ⁽¹⁾. La fertilidad se encuentra comprometida en todo el

espectro de HSC, por varios mecanismos que se describirán a continuación.

Cabe señalar que se define infertilidad como la incapacidad de concebir después de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección. Se trata de un problema común en la población general, dado que afecta hasta un 12-15% de parejas (<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm>). Las causas son multifactoriales, destacando que a partir de los 35 años la fertilidad en la mujer decae paralelo a la reserva ovárica y también aumenta el riesgo de aborto. Por otro lado, métodos de reproducción asistida han proliferado y perfeccionado en las últimas décadas. Los pilares del diagnóstico en la infertilidad en la pareja son válidos también en casos de HSC (Tabla 1).

Tabla 1. Estudio de la infertilidad.

<p>-Anamnesis y exploración física. Información sobre la menarquia, las características de los ciclos y tratamientos recibidos.</p> <p>-Confirmar la existencia de ovulación. Presencia de ciclo menstrual cada 28-36 días indica que ovula de manera regular, salvo excepciones. La progesterona alta en fase lútea (día 21) confirmaría ovulación, pero en HSC no es un buen parámetro dado se produce en exceso en la glándula adrenal.</p> <p>-Estudio de la integridad anatómica. Ecografía transvaginal, histerosonografía, histeroscopia, histerosalpingografía, laparoscopia. Varón: ECO/RM testicular.</p> <p>-Espermiograma. Concentración espermática >15 mill/mL, total >39 millones, movilidad A+B >40% y formas normales >4% [75].</p> <p>-Estimación de la reserva ovárica. FSH, LH y estradiol en fase folicular. La hormona antimülleriana (AMH) es un marcador del pool de folículos ováricos preservados avalado. Recuento de folículos por ecografía: en el varón la FSH elevada también denota alteración en la espermatogénesis; la inhibina B (producida por las células de Sertoli) complementa el estudio.</p>
--

Epidemiología de la subfertilidad asociada a HSC

Forma clásica

La dificultad para la reproducción se ha reportado mayor en los pacientes con formas pierde sal (PS) seguido de forma virilizante simple (VS) y NC. No obstante, debemos analizar los datos según la proporción de pacientes que efectivamente buscan gestación. Clásicamente se había reportado un porcentaje de fertilidad bajo, pero estos datos no tenían en cuenta la falta de deseo genésico de muchos pacientes. En un centro de referencia londinense, de 81 mujeres con forma PS, sólo 9 intentaron la gestación, no obstante 8/9 concibieron, contando 14 embarazos y 13 nacimientos⁽²⁾. Entre las 25 mujeres con VS, 23 buscaron gestación y de ellas 91,3% lo consiguen, contando 34 gestaciones. Es decir, que la tasa de embarazo no es baja con el tratamiento apropiado, y 76% conciben espontáneamente. Mulaikal et al. confirman que las pacientes con formas VS buscan más descendencia que las PS, con una tasa de embarazo 33-60%⁽³⁾.

En los varones con HSC-C la tasa de paternidad está marcadamente disminuida comparado con controles apareados por edad (0,07 vs. 0,34)⁽⁴⁾. Paralelo a los hallazgos en mujeres, se constató que sólo 37% de varones con HSC-C habían intentado gestación. De los que buscaron descendencia, alcanzaron embarazo un 67% de parejas⁽⁵⁾. Un dato llamativo en las series es el ratio superior de fetos de género femenino que masculino (2:1), aun no aclarado⁽⁶⁾.

Forma no clásica

Cabe destacar que en mujeres jóvenes la clínica de las HSC-NC puede ser muy leve o solaparse con los cuadros de síndrome del ovario poliquístico⁽⁷⁾, por lo que un gran número de casos quedan sin diagnosticar (hasta un 33%)⁽⁸⁾. La importancia de identificar la HSC recae en las implicaciones terapéuticas y en el consejo genético⁽⁹⁾.

Por otro lado, en las formas NC la infertilidad sería el motivo consulta que lleva al diagnóstico en 13% de pacientes⁽¹⁰⁾. No obstante, en un estudio retrospectivo de 95 mujeres NC con deseo gestacional, el 89,5% concibieron. De éstas, 57,2% fueron gestaciones espontáneas sin tratamientos específicos, coincidiendo con casos con menor hiperandrogenismo⁽¹¹⁾. Un estudio francés que incluía 20 pacientes NC demostró una tasa de concepción alta sólo con tratamiento glucocorticoide, y excepcionalmente 1 caso requirió medidas adicionales⁽¹⁰⁾.

Hay poca información respecto a los varones con forma NC, sugiriendo que no representa gran impedimento para la reproducción, aunque sí habría que sospecharlo en caso de gonadotropinas suprimidas y andrógenos normal-altos⁽¹²⁾. En NC no se ha encon-

trado un genotipo-fenotipo que prediga claramente problemas en fertilidad⁽¹³⁾.

Fisiopatología de la subfertilidad en HSC

Mujer

En la HSC-C la baja tasa de reproducción se ha atribuido a varios factores, incluyendo la disforia de género⁽¹⁴⁾, dificultad para las relaciones sexuales debido a la virilización genital y cirugías derivadas⁽¹⁵⁾, anovulación, ovarios poliquísticos⁽¹⁶⁾ y los efectos de la hipersecreción de progesterona sobre la receptividad uterina⁽¹⁷⁾.

La exposición prenatal a andrógenos intraútero, puede afectar al desarrollo psicosexual en muchas maneras^(11,18,19). La prevalencia de homosexualidad y bisexualidad está aumentada, de forma proporcional a la gravedad de la condición⁽²⁰⁾. Una minoría de XX eligen identidad sexual masculina, lo cual también se relaciona con la severidad de la virilización, supresión glucocorticoide insuficiente y retraso en la asignación del sexo.

La cirugía genital juega un papel primordial en la futura relación sexual de pareja. Las intervenciones pueden afectar el ancho del introito, largo vaginal e integridad del clítoris, generando relaciones sexuales incómodas. No es objeto de este documento revisar las indicaciones quirúrgicas con todos sus matices, tipos y tiempos. En todo caso el objetivo será siempre maximizar el funcionamiento sexual y reproductivo.

Los efectos concretos del exceso de andrógenos sobre el eje HT-HF-gonadal aún son poco conocidos. Inicialmente se sugirió que los andrógenos aromatizados a estrógenos suprimirían la secreción de gonadotropinas⁽²¹⁾. Sin embargo otra hipótesis es que los andrógenos actúen directamente sobre el generador de pulso de GnRH, influyendo sobre las gonadotropinas^(22,23), aunque hay trabajos que no soportan esta teoría^(24,25). Asimismo, existe controversia sobre cómo afectan los andrógenos adrenales al ovario. Se ha demostrado que inhiben directamente la foliculogénesis, mediante una retroalimentación negativa sobre la actividad aromatasa de las células de la granulosa. Sin embargo, la administración de andrógenos en primates aumenta el tamaño del ovario, engrosa la cápsula ovárica, y aumenta en número los folículos preantrales^(26,27). Esta observación se explicaría por el hecho que el ARNm del receptor androgénico se localiza con el ARNm del receptor de FSH en las células de la granulosa⁽²⁸⁾.

En la HSC además se produce progesterona en exceso, que supone un obstáculo añadido a la reproducción. En vez de un patrón bifásico según las fases folicular y lútea del ciclo menstrual, las mujeres con HSC no tratadas están expuestas a hipersecreción continua de progesterona, que produciría efectos contraceptivos. La elevación de progesterona altera la

frecuencia de pulso de GnRH, disminuye la motilidad tubárica, impide el desarrollo endometrial y engrosa el mucus cervical ^(14,11).

Por otro lado, el déficit de cortisol podría impactar también en la foliculogénesis en HSC dada la existencia de receptores GC en el ovario, pero no hay datos claros al respecto ⁽²⁹⁾.

Más raramente se han descrito restos adrenales ováricos, siendo un fenómeno análogo a los TART en varones. Se han reportado una decena de casos en la literatura ⁽³⁰⁾, detectándose principalmente tras adrenalectomía bilateral, en contexto de ACTH elevada ⁽³¹⁾.

Varón

La baja tasa de descendencia de los varones con HSC- C en parte se argumenta por una adaptación psicosexual subóptima ⁽⁴⁾. Se considera que la causa fundamental de la subfertilidad serían los restos adrenales testiculares o TART (*testicular adrenal rest tumors*). También los andrógenos adrenales elevados, propiamente o aromatizados a estrógenos, inhiben las gonadotropinas, lo cual conduce a atrofia testicular e infertilidad. Ambas situaciones requieren tratamiento corticoide individualizado.

TART

Su descripción remonta al 1940 ⁽³²⁾. Los TART se encuentran entre el 20-90% de varones con formas clásicas (33,34), según la edad y el tipo de estudio. En un trabajo con niños forma C entre 2-10 años el 21% ya presentaban TART ⁽³⁵⁾. Entre adolescentes y adultos jóvenes se detectó en 16/17, y en 7/11 con alteración del espermograma ⁽³⁶⁾. En otra serie que comprende 50 adultos se describe TART en el 47% ⁽³⁷⁾. Se han encontrado más frecuentemente en formas pierde sal ⁽³⁸⁾. En las formas NC la presencia de TART es desconocida.

Se cree que los TART surgen de células de origen adrenal que migran con la gónada primordial desde el seno urogenital durante la vida fetal. Los TART se originan en la rete testis y se expanden por estimulación de ACTH. Pueden comprimir el tejido testicular, generando finalmente fibrosis ⁽³⁹⁾ y ocasionando oligo/azoospermia ⁽³⁸⁾. La elevación de FSH se asocia a la presencia de TART, como reflejo de disfunción de la espermatogénesis. La LH por el contrario se inhibiría por el exceso de andrógenos, a no ser que las células de Leydig estén muy dañadas, disminuyendo la producción testicular de testosterona y su retroinhibición sobre LH. No se ha demostrado una correlación entre el tamaño adrenal y los TART, sugiriendo mecanismos multifactoriales ⁽⁴⁰⁾. El diagnóstico se realiza por ecografía testicular o RMN (Figura 1), dado que la palpación testicular tiene baja sensibilidad. Se recomienda realizar estudios precoces periódicos sobre todo si el control hormonal es subóptimo.

Consejo genético pregestacional

Es preciso realizar un correcto consejo genético al paciente y a la pareja. Teniendo en cuenta que la frecuencia de portadores en la población general de mutaciones graves de 21-hidroxilasa es aprox. 1:60, para una mujer afectada de HSC clásica el riesgo que tener un hijo/a afecto es 1:240 ⁽¹⁶⁾. Una mujer con HSC-NC tendría un riesgo de 1:32 de concebir un feto con NC, si asumimos la frecuencia de portador de 1:16 ^(42,43). Pero teniendo en cuenta que un 33% de NC son heterocigotos compuestos, la probabilidad de que una madre NC tenga un bebé afecto de clásica se estima en 1:720 ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

El estudio de la pareja es pues clave para establecer el riesgo del feto de portar HSC-C y proponer el tratamiento con DXM a la madre. También es fundamental en los programas de reproducción asistida realizar el cribado genético de los progenitores para 21-hidroxilasa. Se han reportado bebés con forma clásica de gestaciones por IVF con gametos autólogos, ovocitos o esperma donado ⁽⁴¹⁾.

Optimización del tratamiento corticoide

Clásica

Casi todas las pacientes con CAH clásica requieren tratamiento corticoide para ovular; de hecho, las primeras gestaciones reportadas coinciden con la introducción del tratamiento con cortisona en los años 1950 ⁽⁴⁸⁾. En las formas pierde sal es preciso la substitución también de mineralocorticoides (fludro-

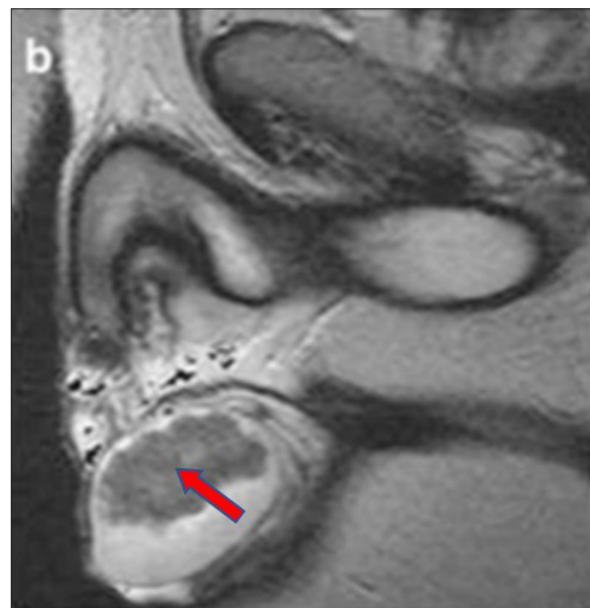


Figura 1. RM (ponderada en T2). Corte longitudinal, apreciando tumor testicular (TART) en forma de imagen heterogénea con señal de baja intensidad en T2, que desplaza el tejido testicular normal ⁽⁷⁶⁾.

cortisona)⁽⁴⁹⁾, no obstante, también se emplea en las formas SV para reducir la dosis de glucocorticoides y favorecer la fertilidad⁽⁵⁰⁾. Aunque algunas pacientes ovularán bajo su terapia de mantenimiento habitual otras requerirán una dosis adicional para suprimir la producción andrógenos y de progesterona. No se ha establecido una pauta estándar de corticoterapia. Algunos médicos prefieren la hidrocortisona fraccionada en 3 dosis, entre 15-35 mg diarios. La pauta reversa (mayor dosis a hora de acostarse) no está demostrada que llegue a suprimir la ACTH matutina. La hidrocortisona de acción prolongada disponible en el mercado (Plenadren®) no suprime la ACTH matutina, a la espera de los resultados con una presentación de liberación modificada (Chronocort®) y de si ofrecería ventajas de cara a la gestación.

Es frecuente el cambio a prednisona (PDN) o prednisolona en adultos, dada la vida media más larga, que permite dos dosis diarias. Se atribuye mayor supresión de ACTH, pudiendo favorecer la ovulación. En el periodo de optimización se ha usado con éxito prednisolona dividido en 3 tomas diarias, para mantener la ACTH y andrógenos frenados⁽²⁾.

La DXM se reservaría en determinadas situaciones, dado que no es inactivada por el enzima 11beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 2, y pasa la barrera placentaria.

En caso de no alcanzar gestación a pesar de ciclos ovulatorios, se recomienda medir la progesterona en fase folicular. Cabría aumentar los GC para disminuir la progesterona unos niveles descritos de <2 nmol/L (<0,6 ng/mL)⁽¹⁷⁾.

No clásica

Estos pacientes presentan suficiente producción de cortisol y aldosterona, por lo que el objetivo del tratamiento con corticoides es suprimir el exceso de andrógenos en caso de hiperandrogenismo severo o infertilidad. La efectividad del tratamiento está reconocida desde los años 70⁽¹⁾. No hay consenso sobre el tipo de glucocorticoide ideal, y algunos grupos optan por dosis muy bajas de DXM (incluso 0,25 mg/48h)⁽⁵¹⁾ y posterior cambio a glucocorticoide que no pase la placenta. Otros endocrinos optan por prednisona⁽⁵²⁾ o por hidrocortisona (aprox. 20-30 mg/d)⁽⁵³⁾.

Es una práctica habitual mantener los glucocorticoides en la gestación hasta el parto, debido a que se asocia a menor tasa de aborto según estudios retrospectivos^(14,47).

Adrenalectomía

Hay varios casos publicados en que la adrenalectomía ha facilitado el inicio o reaparición de menstruación, y también la gestación⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. No obstante, a pesar de

mejorar la calidad de vida en algunos casos, en la bibliografía la adrenalectomía es considerada una práctica controvertida. La guía de la Endocrine Society en 2010 restringía este abordaje a casos seleccionados que fracasasen a tratamiento médico, especialmente en mujeres con forma C pierde sal e infertilidad. Sin embargo, en 2018 no la recomiendan por los problemas que pueden aflorar en el seguimiento, como son las crisis adrenales. En algunos casos la secreción de ACTH puede verse marcadamente elevada, ocasionando hiperpigmentación llamativa y crecimiento de restos adrenales tumorales en los ovarios, testiculares, retroperitoneales. El riesgo de la falta cumplimiento terapéutico ha de sopesarse previo a la cirugía y ha de comprometerse a seguir el tratamiento substitutivo adrenal para evitar una crisis adrenal⁽⁵⁵⁾.

Manejo de TART

El tratamiento con glucocorticoide potente de vida media larga que inhiba ACTH suele reducir el tamaño de estos tumores y, en estadíos precoces, restaurar la espermatogénesis y la fecundación⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Se emplea dexametasona, a menudo con pauta reversa⁽⁶¹⁾, pero sin constar una dosis establecida. Se debe sopesar el beneficio frente efectos secundarios cushingoides indeseables. Se recogen dosis de 0,5-1mg diarios, aunque algún autor administró 3 mg/d durante las primeras semanas. Debido a que se han encontrado también receptores de angiotensina II, es habitual tratar concomitantemente con dosis generosas de mineralocorticoides⁽⁶²⁾.

La cirugía de los TART se ha reportado segura y con mejoría de las molestias locales, sin embargo, no se logró restaurar la función gonadal, al menos en casos avanzados^(60,63). En todo caso, la detección precoz nos indicará la necesidad de un tratamiento corticoide más supresor, con el objetivo de evitar la afectación de la espermatogénesis. Sería recomendable la congelación de esperma, si existe evidencia de TART, antes de que afecte la espermatogénesis⁽³⁹⁾.

A nivel de técnicas de reproducción asistida se ha podido recuperar esperma al tiempo de la cirugía en bloque del TART, criopreservar, y usarlo para FIV/ICSI⁽⁵⁰⁾. Dado que puede tratarse de una azoospermia obstructiva si el TART bloquea el hilio, es factible realizar una aspiración de esperma asociada a una técnica de reproducción asistida⁽⁶⁴⁾.

Otros tratamientos. Clomifeno. Inhibidores aromatas. Reproducción asistida

El clomifeno es un antiestrógeno que estimula las gonadotropinas, al disminuir la retroalimentación negativa del eje HT-HF-gonadal. En la bibliografía se reportan numerosos casos en que este tratamiento sencillo oral ha facilitado la ovulación y gestación en pacientes con HSC⁽⁵²⁾. Se recogen varias pautas entre 50-150

mg/d durante 5 días, pudiendo requerir varios ciclos ⁽⁶⁵⁾. En varones también se ha utilizado con éxito ⁽⁶⁶⁾. Prácticamente no existe información sobre el uso de Letrozol para la infertilidad en HSC, pero su beneficio está demostrado en PCOS ⁽⁶⁷⁾.

Las técnicas de reproducción asistida son válidas para casos que no respondan a medidas no invasivas. Debido a la rareza de la enfermedad y a los escasos casos tratados con RA no podemos interpretar si alguna pauta se adivina preferencial.

Ajuste de tratamiento corticoide intragestación y en el parto

Durante la gestación se recomienda continuar con la dosis pregestacional de HC/PDN y fludrocortisona ⁽⁶⁸⁾. Similar a otras causas de insuficiencia adrenal es habitual aumentar la dosis de glucocorticoides en tercer trimestre debido a un mayor aclaramiento del cortisol. El tratamiento gluco y mineralocorticoide deberá ser ajustado principalmente según síntomas y signos, dado que no disponemos de parámetros bioquímicos finos para titular la dosis. Durante la gestación aumentan gradualmente la SHBG i CBG, aumentando los niveles de andrógenos y cortisol. La 17-hidroxiprogesterona se encuentra normalmente elevada por lo que no está indicada para la monitorización. Es importante recordar que las SHBG y la aromatización placentaria protegen al feto del efecto virilizante de los andrógenos maternos. Se deberá realizar cribado de DM gestacional en primer y segundo trimestre ⁽⁶⁾.

En la mayoría de casos el parto puede ser vaginal, únicamente si anatomía genital desfavorable puede requerir cesárea programada. No obstante, se reporta que hasta un 70% de mujeres tuvieron un parto por cesárea ⁽²⁾, pero sin analizar qué factores fueron determinantes. En general se describen pocos problemas obstétricos, reflejado en la serie de Lo et al. ⁽⁶⁹⁾ que revisa 105 gestaciones en 73 mujeres con HSC-C.

En el trabajo de parto y alumbramiento, es mandatorio administrar dosis de estrés de glucocorticoide. No existen estudio controlados sobre las dosis óptimas, habitualmente Hidrocortisona 50-100 mg/6h, acompañado de sueroterapia.

Por el contrario, en las NC que conciben sin tratamiento esteroideo, no hay indicación administrarlo en la gestación, aunque se discute si sería conveniente en las NC con andrógenos séricos elevados dado que se han implicado como factor de riesgo de aborto temprano ^(70,71).

Tratamiento prenatal con Dexametasona

El objetivo del tratamiento con DXM durante la gestación es prevenir la virilización de los genitales externos del feto femenino con forma C de HSC ⁽⁷¹⁾. La dosis

recomendada es 20 µg/kg diarios dividido en tres dosis basado en el peso pregestacional de la madre con un máximo de 1,5 mg diarios. Es fundamental iniciar antes de la 9ª semana de gestación. Si feto es varón o el estudio genético fetal (biopsia coriónica) no es compatible con mutaciones graves, se suspende la DXM. La indicación incluiría que ambos padres sean portadores de mutación grave. Es imprescindible la disponibilidad de un análisis genético rápido y de gran calidad, así como pruebas para determinar el sexo fetal lo antes posible (cromosoma Y del DNA fetal en sangre materna). No obstante, según la guía de la Endocrine Society en 2018 ⁽⁵⁴⁾ ha de considerarse un tratamiento experimental a realizar bajo comités institucionales en determinados centros, con el fin de recoger datos para determinar riesgo-beneficio ^(51,72). Para la madre suele generar efectos secundarios tipo estrías, DM gestacional. Para el feto en general se considera seguro ⁽⁵¹⁾, pero los efectos de DXM sobre el desarrollo cerebral son poco conocidos, sin olvidar que se exponen fetos no afectos innecesariamente ⁽⁷⁴⁾.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Rosenwaks Z, Lee PA, Jones GS, Migeon CJ, Wentz AC. An attenuated form of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(3):335-9.
2. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):833-7.
3. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med.* 1987;316(4):178-82.
4. Jääskeläinen J, Kiekara O, Hippeläinen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(1):23-7.
5. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5110-21.
6. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008;23(7):1607-13.

7. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J.* 2004;51(1):31-6.
8. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapçioğlu D, Baştemir M, Güllü S. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. *Endocr J.* 2003;50(6):815-23.
9. New MI, Ghizzoni L, Meyer-Bahlburg H, Khattab A, Reichman D, Rosenwaks Z. Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2019;111(1):13-20.
10. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(3):635-9.
11. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1182-90.
12. Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, Sack J. Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest.* 1991;14(3):237-40.
13. Dumić M, Ille J, Zunec R, et al. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency in Croatia. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2004;17(2):157-64.
14. Meyer-Bahlburg HF. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1844-7.
15. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CRJ, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2008;179(2):634-8.
16. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995;16(3):322-53.
17. Helleday J, Siwers B, Ritzén EM, Carlström K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):933-6.
18. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1102-6.
19. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav.* 2006;35(6):667-84.
20. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav.* 2008;37(1):85-99.
21. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res.* 1980;36:53-88.
22. Melrose P, Gross L. Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone release. *Endocrinology.* 1987;121(1):190-9.
23. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(5):1328-33.
24. Dunaif A. Do androgens directly regulate gonadotropin secretion in the polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(1):215-21.
25. Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elkind-Hirsch K, Hernandez M, Lobo RA. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(6):1288-92.
26. Jia XC, Kessel B, Welsh TH, Hsueh AJ. Androgen inhibition of follicle-stimulating hormone-stimulated luteinizing hormone receptor formation in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology.* 1985;117(1):13-22.
27. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2622-9.
28. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2951-6.
29. Rae MT, Price D, Harlow CR, Critchley HOD, Hillier SG. Glucocorticoid receptor-mediated regulation of MMP9 gene expression in human ovarian surface epithelial cells. *Fertil Steril.* 2009;92(2):703-8.
30. Crocker MK, Barak S, Millo CM, et al. Use of PET/CT with cosyntropin stimulation to identify and localize adrenal rest tissue following adrenalectomy in a woman with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2084-2089.

31. Tiosano D, Vlodaysky E, Filmar S, Weiner Z, Goldsher D, Bar-Shalom R. Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropin hypersecretion following adrenalectomy. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(3):223-8.
32. Wilkins L, Fleischmann W, Howard JE. Macrogenitosomia precox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal and death from corticoadrenal insufficiency case report. *Endocrinology*. 1940;26(3):385-95.
33. Vanzulli A, DelMaschio A, Paesano P, et al. Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: US findings. *Radiology*. 1992;183(2):425-9.
34. Willi U, Atares M, Prader A, Zachmann M. Testicular adrenal-like tissue (TALT) in congenital adrenal hyperplasia: detection by ultrasonography. *Pediatr Radiol*. 1991;21(4):284-7.
35. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4583-9.
36. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5721-8.
37. King TFJ, Lee MC, Williamson EEJ, Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):830-6.
38. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3070-8.
39. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus ARMM, Sweep FCGJ, Hulsbergen-van de Kaa CA. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril*. 2008;89(3):597-601.
40. Reisch N, Scherr M, Flade L, et al. Total Adrenal Volume But Not Testicular Adrenal Rest Tumor Volume Is Associated with Hormonal Control in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2065-72.
41. Ezquieta B, Alonso M, Alvarez E, Arnao DR, Rodríguez A, Sigüero JPL. Should 21-hydroxylase deficiency genotyping be considered in assisted reproductive technology programs? *Fertil Steril*. 2007;88(5):1437.e5-11. doi: <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.030>. [Epub 2007 May 4].
42. Baumgartner-Parzer SM, Nowotny P, Heinze G, Waldhäusl W, Vierhapper H. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle European population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):775-8.
43. Sherman SL, Aston CE, Morton NE, Speiser PW, New MI. A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1988;42(6):830-8.
44. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JA, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab*. 2000;71(3):527-34.
45. Deneuve C, Tardy V, Dib A, et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):207-13.
46. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(9):490-8.
47. Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3451-6.
48. Leichter SB, Jacobs LS. Normal gestation and diminished androgen responsiveness in an untreated patient with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(3):575-82.
49. Hoepffner W, Schulze E, Bennek J, Keller E, Willgerodt H. Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1314-21.
50. Kavoussi PK, Summers-Colquitt RB, Odenwald KC, Kressin M, Kavoussi KM, Pool TB, et al. Sperm retrieval and concomitant tumor resection in azoospermic men with congenital adrenal hyperplasia and bilateral testicular adrenal rest tumors: a case report. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(4):545-8.
51. Fernández-Balsells MM, Muthusamy K, Smushkin G, et al. Prenatal Dexamethasone Use For The Prevention Of Virilization In Pregnancies At Risk For Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A Systematic Review And Meta-Analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):436-44.

52. Birnbaum MD, Rose LI. The partial adrenocortical hydroxylase deficiency syndrome in infertile women. *Fertil Steril.* 1979;32(5):536-41.
53. Trakakis E, Dracopoulou-Vabouli M, Dacou-Voutetakis C, Basios G, Chrelias C, Kassanos D. Infertility reversed by glucocorticoids and full-term pregnancy in a couple with previously undiagnosed nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2011;96(4):1048-50.
54. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, 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.
55. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):2993-8.
56. Gmyrek GA, New MI, Sosa RE, Poppas DP. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 2002;109(2):E28.
57. Ogilvie CM, Rumsby G, Kurzawinski T, Conway GS. Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):405-8.
58. Nicopoullos JDM, Ramsay JWA, Cassar J. From zero to one hundred million in six months: the treatment of azoospermia in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Androl.* 2003;49(4):257-63.
59. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4205-14.
60. Collet T-H, Pralong FP. Reversal of primary male infertility and testicular adrenal rest tumors in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2013-4.
61. Cunnah D, Perry L, Dacie JA, et al. Bilateral testicular tumours in congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30(2):141-7.
62. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FCGJ, et al. Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3674-80.
63. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):612-5.
64. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes: case report. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001;16(2):263-7.
65. Laohaprasitiporn C, Barbieri RL, Yeh J. Induction of ovulation with the sole use of clomiphene citrate in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;41(3):224-6.
66. Yang R, Fefferman R, Shapiro C. Reversible infertility in a man with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2005;83(1):223-5.
67. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010287.
68. White PC. Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. *J Clin Invest.* 2006;116(4):872-4.
69. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(1):207-29.
70. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril.* 1998;69(4):682-90.
71. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatori B, Ylikorkala O. Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(4):348-52.
72. 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 PER.* 2017;15(1):21-5.
73. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):103-10.
74. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):309-16.

75. World Health Organization, editor. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 271 p.

76. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Sweep FCGJ, Hermus ARMM. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):209-20.