

Experiencia de un centro de referencia: protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento

Experience of a referral centre: diagnosis, treatment and follow-up protocol

María Sanz Fernández

Médica adjunta. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

La detección precoz de las formas clásicas por déficit de 21-hidroxilasa (21OHD) está incorporada en los programas de cribado neonatal. La detección precoz, la intervención médica adecuada y el tratamiento inmediato de estos pacientes evitan el daño neurológico, y reducen la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta enfermedad. El tratamiento en las formas clásicas es complejo, individualizado y multidisciplinar, y requiere la implantación de un programa estructurado de intervención y seguimiento, por lo que estos casos deberían atenderse en centros clínicos de referencia. En este artículo se presenta el protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con formas clásicas por 21OHD utilizado en un centro de referencia.

Abstract

Early detection of the classic forms of 21-hydroxylase deficiency is included in Neonatal Screening Programmes. Early detection, appropriate medical intervention and immediate treatment of these patients prevents neurological damage, and reduces the morbidity and mortality associated with this disease. Treatment in the classic forms is complex, individualized and multidisciplinary, and requires the implementation of a structured programme of intervention and follow-up, meaning patients should be treated in clinical reference centres. This article presents the protocol for diagnosis, treatment and follow-up of patients with classic forms of 21OHD used in a reference centre.

Correspondencia:

María Sanz Fernández
C/ Jacinto Benavente, 12. 28660 Boadilla del Monte
msanzfernandez@gmail.com

Programa de detección precoz de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa de la Comunidad de Madrid

La detección precoz del déficit de 21-hidroxilasa (21OHD) está recomendada internacionalmente con un nivel de evidencia 1/+++⁽¹⁾. En la Comunidad de Madrid, el programa de detección precoz de 21OHD se inició en 1990. La incidencia global es de 1:19.317 recién nacidos⁽²⁾.

El número de muertes potencialmente evitables con el programa de cribado neonatal de 21OHD resulta difícil de estimar, hasta un 10% según las series^(3,4). Los niños varones con el fenotipo pierde sal tienen más probabilidades de sufrir un retraso en el diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidos.

Los objetivos del programa de cribado neonatal de 21OHD son:

- Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal.
- Evitar la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados.
- Diagnosticar precozmente la forma virilizante simple para evitar la hiperandrogenización durante la infancia.
- La detección precoz de las formas no clásicas no es un objetivo del programa, pero en ocasiones pueden beneficiarse de un tratamiento precoz.

La detección precoz de 21OHD se basa en la medición de la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) sobre la muestra de sangre seca extraída a las 48 horas de vida del recién nacido⁽⁵⁾. La extracción de las mues-

tras de sangre se realiza sobre papel absorbente (PerkinElmer 226, según las normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards), de forma estandarizada⁽⁶⁾.

Los valores de normalidad de la 17OHP varían para cada laboratorio en función de la técnica utilizada para su determinación. Para las determinaciones analíticas del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita se puede utilizar radioinmunoanálisis, enzimoimmunoanálisis o fluoroinmunoanálisis. En nuestro centro se usan técnicas de fluoroinmunoanálisis, en concreto la inmunofluorescencia de tiempo retardado en un proceso automatizado (DELFIA®). Se trata de una técnica sencilla y de bajo coste. En los últimos años se están desarrollando nuevas técnicas de análisis de la muestra, entre las que destaca la espectrometría de masas en tándem, que permiten la detección de numerosos metabolitos en una única muestra de sangre, incrementando las posibilidades diagnósticas de algunas enfermedades, como las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas y los defectos de la betaoxidación⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Los valores de 17OHP obtenidos se estratifican según sexo, edad gestacional y peso al nacer. Se consideran patológicos valores superiores al percentil 98. En la Comunidad de Madrid, el punto de corte para un recién nacido a término de peso adecuado para la edad gestacional se estima en torno a 15 nmol/L (13 nmol/L en varones y 12,1 nmol/L en mujeres de 40 semanas de edad gestacional) y en recién nacidos pretérmino en torno a 30 nmol/L (29,6 nmol/L en varones y 30,6 nmol/L en mujeres de 36 semanas de edad gestacional).

Se ha observado una alta tasa de falsos positivos, especialmente entre los niños prematuros^(11,12), por lo que es imprescindible ajustar los puntos de corte de los niveles de 17OHP de acuerdo con las semanas de gestación, el peso y el sexo del recién nacido⁽¹³⁾. En el prematuro, sobre todo si es menor de 30 semanas de edad gestacional, los valores de 17OHP pueden elevarse sin padecer 21OHD. Se debe a una disminución de la actividad de la 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y de la 11-β-deshidrogenasa, así como a la situación de estrés en la que muchos se encuentran. Los resultados se valoran según la edad gestacional más que por el peso al nacer. Cada laboratorio debe establecer cuáles son sus valores de normalidad y percentiles.

A los neonatos que presentan un resultado considerado positivo se les contacta telefónicamente desde el laboratorio de detección para que acudan a la unidad clínica de diagnóstico y seguimiento para valorarlos ese mismo día.

Algoritmo de actuación inicial en la unidad clínica de diagnóstico y seguimiento

En la unidad se realiza una exploración física exhaustiva y se completa el diagnóstico mediante determinaciones analíticas (ionograma y hormonas suprarrenales). La **Figura 1** recoge la actuación ante un recién nacido con sospecha de 21OHD, basado en la elevación de la 17OHP.

En la unidad clínica de seguimiento se realiza una valoración del paciente y analítica urgente. En esta primera visita se recoge la historia clínica completa, personal y familiar. Se comprueba si el recién nacido presenta clínica compatible con pérdida salina: escasa ganancia ponderal, vómitos, decaimiento, deshidratación, avidez por las tomas, sudoración e irritabilidad. Se valorará, además, el grado de virilización de los genitales. En los niños se observa si presentan macrogenitosomía, se palpan los testes en las bolsas y se comprueba si existe hiperpigmentación de las mamilas y el escroto. En las niñas se valora si presentan genitales ambiguos y, en caso afirmativo, se clasifican de acuerdo con la escala de Prader.

Se realiza la extracción de muestras de sangre periférica, en la que se incluyen equilibrio ácido-base, iones (sodio, potasio), glucosa y función renal (urea y creatinina), que se tramitan de forma urgente para valorar la necesidad de ingreso en la unidad neonatal. También se extrae una muestra para la determinación hormonal: 17OHP (en sangre venosa y en tarjeta de papel absorbente que se envía al laboratorio de cribado neonatal), sulfato de deshidroepiandrosterona, testosterona, aldosterona y actividad de la renina plasmática (ARP). En caso de ambigüedad genital se extrae una muestra para hibridación fluorescente *in situ* (resultados en días) y cariotipo (resultados en semanas). Se extrae una muestra para un estudio genético molecular del gen *CYP21A2*, que detecta el defecto genético, contribuye a establecer el diagnóstico en casos dudosos y permite asesoramiento genético.

En función de la exploración clínica y analítica, así como los antecedentes y condiciones sociales, se establece la necesidad de ingreso y de iniciar tratamiento o se establece un estrecho seguimiento clínico ambulatorio.

a) Recién nacido con sospecha de pérdida salina: ingresa en la unidad neonatal con determinaciones cada ocho horas de iones, tensión arterial y diuresis, y control de la alimentación y del peso.

En varones y en mujeres se inicia tratamiento médico con dosis altas de hidrocortisona (25 mg/6-8 horas). Estas dosis suprafisiológicas administradas en el neonato son necesarias para minimizar la posibi-

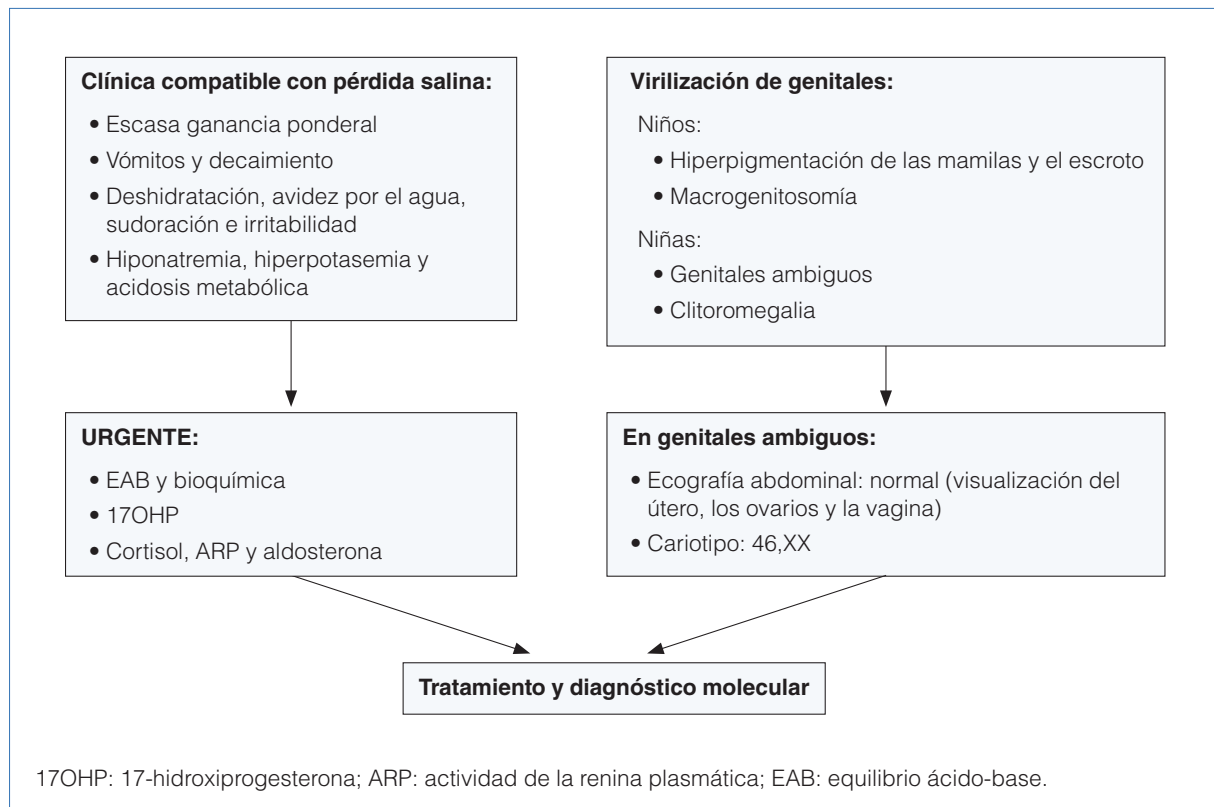


Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante un recién nacido con sospecha 21OHD.

lidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal y suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales. Estas dosis elevadas de hidrocortisona tienen actividad glucocorticoide y mineralocorticoide, por lo que el tratamiento con mineralocorticoides orales se iniciará cuando la situación clínica del paciente permita el descenso de la dosis de hidrocortisona y exista adecuada tolerancia oral. El mineralocorticoide utilizado es la 9- α -fluorhidrocortisona, habitualmente en una dosis de 0,05-0,15 mg/día, dividido en dos o tres dosis. La sustitución de mineralocorticoides se basa en la tensión arterial, y en los niveles de sodio y potasio, renina y ARP. El paciente también recibe cloruro sódico (4-5 mEq/kg/día) y suero-terapia según el grado de deshidratación (al menos, las necesidades basales).

El tratamiento de mantenimiento se inicia cuando el paciente presenta normalidad hidroelectrolítica y de tensión arterial, e inicia ganancia ponderal y buena tolerancia oral. La hidrocortisona se administra siempre en comprimidos (enteros o triturados), dado que la suspensión oral es inestable.

En las mujeres, además, el servicio de cirugía pediátrica realiza una valoración inicial de los genitales. A lo largo del seguimiento se llevarán a cabo pruebas de imagen (ecografía y genitografía) para establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico.

En algunos casos es preciso llevar a cabo la reasignación legal del sexo.

b) Recién nacido sin sospecha de pérdida salina: seguimiento ambulatorio en consultas externas de la unidad de metabolismo infantil. Se informa a la familia sobre las posibilidades diagnósticas: forma virilizante simple o elevación transitoria de la 17OHP. La siguiente revisión se realiza en 2-3 días, con extracción de 17OHP. Se establece una frecuencia de consultas a los 15 días, al mes y mensualmente hasta la normalización de los valores de 17OHP. En caso de no normalizarse las cifras de 17OHP y confirmación genética de forma virilizante simple, se inicia tratamiento con hidrocortisona (20 mg/m²/día en tres dosis). Si la ARP está elevada, al inicio o durante el seguimiento, se asocia 9- α -fluorhidrocortisona. El seguimiento posterior de los pacientes con formas virilizantes simples es similar al de la forma pierde sal.

Plan de seguimiento de pacientes con formas clásicas de 21-hidroxilasa

El plan de seguimiento para todas las formas clásicas de 21OHD (pierde sal y virilizante simple) es la revisión mensual hasta los 6 meses de edad, bimensual hasta los 18 meses, trimestral hasta la adolescencia y semestral después. En cada revi-

sión se lleva a cabo la exploración física con medición del peso, la talla, la velocidad de crecimiento, toma de tensión arterial y analítica si se precisa (iones y hormonas). Las determinaciones hormonales se realizan cada 6-12 meses.

Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos, como edad ósea, peso, talla y velocidad de crecimiento y hormonales, determinación de 17OHP, testosterona, hormona corticotropa (ACTH), iones y ARP. Los datos clínicos son los mejores indicadores para la monitorización del tratamiento, pero, cuando se deterioran, ya es tarde para tomar medidas.

La extracción de sangre venosa para la determinación de las hormonas se realiza en las siguientes condiciones: paciente colocado en decúbito supino, en reposo desde una hora antes de la realización de la analítica. La extracción siempre se realiza antes de las 09:30 horas, sin haber tomado previamente la dosis de medicación esa mañana y tras un período de ayuno nocturno de al menos ocho horas. En las mujeres, la determinación se realiza en la fase folicular del ciclo menstrual.

A partir de los 24 meses se solicita edad ósea anual. A partir de los 12 años, ecografía abdominal cada cinco años, y en varones, a partir de los 10 años, ecografía testicular cada 3-5 años.

En cada consulta se ajusta el tratamiento según las necesidades y se facilita información continua a las familias.

Ajuste del tratamiento médico

Las dosis diarias de hidrocortisona son difíciles de establecer. En el primer año de edad, la dosis no debería ser superior a 20 mg/m²/día. En el diagnóstico inicial (recién nacido), las dosis necesarias son superiores, pero se deben disminuir lo más rápidamente posible. La utilización de dosis bajas de hidrocortisona en el período neonatal suele requerir aumentar la dosis de mineralocorticoide para evitar la pérdida salina, con los potenciales efectos secundarios que conlleva (hipertensión arterial y retención hídrica).

Todas las guías coinciden en que las dosis de hidrocortisona que se deben usar durante la terapia de mantenimiento en niños están entre 10 y 15 mg/m²/día, repartidos 2-3 veces al día⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Sin embargo, esta dosis debe individualizarse, ya que difiere en cada niño por causas que aún se desconocen⁽¹⁹⁾. Ninguna pauta consigue un tratamiento sustitutivo ideal, ya que no se consigue reproducir la relación entre los pulsos de cortisol y ACTH, que en condiciones normales inhibirían la secreción de

ACTH⁽²⁰⁾. Actualmente se está trabajando para desarrollar una presentación de hidrocortisona de liberación modificada (MR-HC-Chronocort)^(21,22).

El objetivo es tratar con la mínima dosis eficaz que permita un paciente asintomático, y un equilibrio entre el crecimiento y el desarrollo puberal normal, con una supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales. La infradosificación da lugar a crisis de pérdida salina, fallo de medro y aumento de la síntesis de hormonas sexuales de origen suprarrenal, virilización con cierre prematuro de la epífisis y talla baja en el adulto; además, puede asociarse una pubertad precoz dependiente de gonadotropinas⁽²³⁾. El tratamiento excesivo con glucocorticoides da lugar a un síndrome de Cushing, con enlentecimiento del crecimiento, adiposidad central y supresión de la síntesis de hormonas sexuales de origen central⁽²⁴⁾.

El tratamiento debe monitorizarse cuidadosamente. La variable clínica más importante es mantener una adecuada velocidad de crecimiento con una normalidad en el peso. Aceleraciones o deceleraciones en el crecimiento, el retraso o el adelanto en la edad ósea, y la aparición de signos de virilización, obesidad o hipertensión arterial son indicativos de infra- o sobretratamiento. Las dosis de glucocorticoides se adaptan en cada consulta dependiendo de la superficie corporal, los niveles de andrógenos en el suero, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea.

La 17OHP, por sus variaciones circadianas importantes, no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico, y pretender conseguir unos niveles de 17OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación.

Entre los parámetros bioquímicos, la androstenediona y la testosterona son los mejores indicadores de un adecuado tratamiento glucocorticoide en pacientes prepuberales. Los cambios de tratamiento deberán realizarse en el contexto clínico de cada paciente y no sólo basándose en los parámetros analíticos.

El control de la idoneidad del tratamiento mineralocorticoide lo da la ausencia de síntomas, tensión arterial y frecuencia cardíaca normales, y normalidad electrolítica y de la ARP o la renina. Los lactantes necesitan dosis mayores de 9- α -fluorhidrocortisona en los primeros meses de vida, generalmente 0,1-0,15 mg/día, mientras que los lactantes mayores y los niños se mantienen habitualmente con 0,05-0,1 mg/día. En los primeros meses de vida se administran suplementos de cloruro sódico oral (2-4 mEq/kg/día) hasta que inicien la alimentación complementaria.

Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad suficiente de aldosterona que consigue evitar la crisis de pérdida salina, algunos presentan niveles elevados de renina (ARP mayor de 4 ng/mL/hora), lo que indica un déficit relativo de mineralocorticoide. La utilización de fludrocortisona se puede añadir al tratamiento de pacientes con forma de virilización simple, sobre todo en los que no tienen control hormonal, aunque tengan dosis de glucocorticoides adecuadas.

El mantenimiento del equilibrio de sodio reduce la vasopresina y la ACTH, y contribuye a disminuir la dosis de glucocorticoides⁽¹⁵⁾. Un exceso de mineralocorticoide se relacionará con hipertensión arterial y elevación de la frecuencia cardíaca.

En la infancia, los controles de pacientes con 21OHD deben realizarse cada tres meses. Cuando reciben un tratamiento adecuado, el desarrollo de la pubertad tiene lugar a la misma edad que en la población normal.

En varones, la evaluación ecográfica de los testículos también es necesaria, sobre todo en los que abandonaron la terapia o no la siguieron correctamente. Los tumores testiculares suprarrenales, uni- o bilaterales, son frecuentes en situaciones de niveles elevados de ACTH. Con un tratamiento de glucocorticoides adecuado suelen mejorar⁽²⁵⁾.

El número de exploraciones genitales en las mujeres debe ser el menor posible, realizadas por el cirujano y dirigidas a mejorar el plan de tratamiento. Es recomendable que se realicen con la niña sedada para evitar la estigmatización que le pueden suponer.

Cohorte de pacientes atendidos en la unidad clínica de diagnóstico y seguimiento del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Entre 1990 y 2015, se han diagnosticado formas clásicas por 21OHD a 49 niños (39 formas de pérdida salina y 10 virilizantes simples). A todos los pacientes se les trató con dosis iniciales relativamente altas de hidrocortisona. A 46 pacientes se les trató, además, con fludrocortisona.

La edad media en el momento del diagnóstico para los pacientes con forma pierde sal y forma virilizante simple fue de 8 (6-9) y 18 (14,5-37,5) días, respectivamente ($p = 0,001$).

En 35 (76,1%) pacientes, la 21OHD no se había sospechado antes del resultado del cribado neonatal. De estos 35 pacientes, 28 estaban afectados de forma pierde sal con potencial riesgo de muerte por crisis adrenal y siete de forma virilizante simple.

Además, entre los 35 pacientes sin sospecha clínica, seis eran mujeres con forma pierde sal a las que se les realizó asignación incorrecta de sexo al nacer. Todos estos pacientes (76,1%) han obtenido un beneficio absoluto del cribado neonatal.

Sólo se sospechó la enfermedad en algunas mujeres con ambigüedad genital al nacer y en pacientes con antecedentes familiares de 21OHD.

Dos tercios de los pacientes ($n = 30$) con formas clásicas identificados mediante cribado neonatal estaban en sus domicilios sin sospecha de ninguna enfermedad ni pendientes de ningún estudio complementario. El cribado neonatal de 21OHD establece el diagnóstico precoz en pacientes sin sospecha clínica de la enfermedad, lo que permite el inicio y la adecuación precoces de su tratamiento.

En nuestra cohorte, las dosis elevadas de hidrocortisona empleadas en el primer año de vida repercuten negativamente en la talla en los primeros años de vida, pero no se relacionan de forma directa con la talla adulta. Las mujeres alcanzan una talla adulta de $0,27 \pm 1,13$, próxima a su talla genética, mientras que los varones se quedan en $-1,04 \pm 1,28$ y por debajo de su talla genética. La reducción del crecimiento es mayor en pacientes con la forma virilizante simple ($-1,39 \pm 1,53$) que con la de pérdida salina ($-0,07 \pm 0,97$) al llegar a la edad adulta.

Los factores que más influyen en la talla adulta son la maduración ósea presentada en la pubertad y la utilización de mineralocorticoides en la pubertad. A mayor maduración ósea en la pubertad, peor talla adulta, y a mayor dosis de mineralocorticoides en la pubertad, mejor talla adulta.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la sospecha clínica de 21OHD puede no ser suficiente para el diagnóstico y es fundamental el cribado neonatal. Las dosis iniciales altas de hidrocortisona no parecen afectar significativamente a la talla adulta. El crecimiento lineal es el mejor parámetro para monitorizar el control metabólico en las formas clásicas de 21OHD. El efecto que el hiperandrogenismo ejerce sobre la maduración ósea parece ser el factor que más influye en la talla adulta.

Bibliografía

1. 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: 4043-88. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:39-40.

2. Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, Calaciura F, Caruso U, Cesaretti G, et al. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: Actions to improve screening, diagnosis, follow up, and surveillance. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 195-203.
3. Honour JW TT. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2001; 55: 206-11.
4. Brosnan CA, Brosnan PG, Swint JM. Analyzing the cost of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2001; 107: 1238.
5. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 15-30.
6. Dulin- Iniguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin* 2006; 4: 61-5.
7. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A, et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3687-93.
8. Lacey JM MC, Magera MJ, Tauscher AL, Cassetta B, McCann M. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2004; 50: 621-5.
9. Janzen N PM, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2581-9.
10. Ishii T, Kashimada K, Amano N, Takasawa K, Nakamura-Utsunomiya A, Yatsuga S, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin Pediatr Endocrinol* 2022; 31: 116-43.
11. Cavarzere P CM, Teofoli F, Tato L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: a report three years into the program. *Horm Res* 2005; 63: 180-6.
12. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, et al; DHCSF Study Group. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 113-20.
13. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 632-7.
14. Speiser PW. Medical treatment of classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Adv Exp Med Biol* 2011; 707: 41-5.
15. Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 56: 656-9.
16. 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: 4133-60.
17. Speiser PW. Medical treatment of classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Adv Exp Med Biol* 2011; 707: 41-5.
18. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 19: 3: CD012517.
19. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE: Congenital adrenal hyperplasi: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 166-70.
20. Debono M, Mallappa A, Gounden V, Nella AA, Harrison RF, Crutchfield CA, et al. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 727-37.
21. Whitaker MJ, Debono M, Ross RJ. Developing oral chronotherapy for cortisol replacement in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023 Sep 28; [Epub ahead of print].
22. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2021; 30: 186: R1-14.
23. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congeni-

tal adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metabol Disord* 2007; 8: 349-63.

24. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ, Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 2014; 80: 471-7.
25. Bercovici JP, Fiet J, Gibault L, Volant A, Abalain JH, Floch HH, et al. Testicular adrenal rest tumours in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (in vivo and in vitro studies). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 93: 67-72.