

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ВРОДЖЕНА ГІПЕРПЛАЗІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ВНАСЛІДОК  
ДЕФІЦИТУ 21-ГІДРОКСИЛАЗИ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2023**

## ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	6
Перелік рекомендацій	7
1. Неонатальний скринінг	19
2. Пренатальне лікування вродженої гіперплазії надниркових залоз	25
3. Діагностика вродженої гіперплазії надниркових залоз	31
4. Лікування класичної вродженої гіперплазії надниркових залоз	37
5. Лікування некласичної вродженої гіперплазії надниркових залоз	49
6. Тривале лікування пацієнтів із вродженою гіперплазією надниркових залоз	51
Перехід до дорослої медичної допомоги	51
Генетичне консультування	52
Консультація щодо фертильності	52
Ведення вродженої гіперплазії надниркових залоз та некласичної вродженої гіперплазії надниркових залоз під час вагітності	53
Нагляд за віддаленими ускладненнями вродженої гіперплазії надниркових залоз та їх лікування	55
7. Відновлення функціональної анатомії шляхом хірургічного втручання у осіб з вродженою гіперплазією надниркових залоз	57
8. Експериментальна терапія та майбутні напрямки	62
9. Психічне здоров'я	66
10. Цілі майбутніх досліджень	69
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	73

## СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Зелінська Наталія Борисівна	доцентка кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Бачинська Інна Валеріївна	лікарка-гінеколог дитячого та підліткового віку відділення дитячої та підліткової гінекології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
Глоба Євгенія Вікторівна	провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувачка лабораторією медичної генетики Спеціалізованого медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
Острополец Наталія Андріївна	головний спеціаліст відділу розвитку медичних послуг Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;
Погадаєва Наталія Леонідівна	завідувачка відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
Самоненко Наталія Вячеславівна	завідувачка Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;

### Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Турчіна Світлана  
Ігорівна

завідувачка відділення ендокринної патології та статевого дозрівання державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»

Комісаренко Юлія  
Ігорівна

завідувачка кафедри ендокринології  
Національного медичного університету імені О.О.  
Богомольця

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

## Список скорочень

11 $\beta$ -HSD2	11 $\beta$ –гидроксистероїд дегідрогеназа типу 2
17-OHP	17-гидроксипрогестерон
21-OHD	дефіцит 21-гидроксилази
21-OH	21-гидроксилаза
AGREE	Appraisal Guidelines Research and Evaluation/Опитувальник з Експертизи і Атестації Керівництва
DSD	розлади статевого диференціювання
OR	відношення шансів
QOL	якість життя
SDS	шкала стандартного відхилення
TART	пухлини яєчок з адреналової тканини
АПІ	активність реніну плазми
ВГНЗ	Вроджена гіперплазія надниркових залоз (класична і некласична)
ГК	глюкокортикоїд
ГнРГ	гонадотропін-релізінг гормон
ГХТМС	газова хроматографія-тандемна масс-спектрометрія
ІМТ	індекс маси тіла
КН	клінічна настанова
МК	мінералокортикоїд
МЦК	мінеральна щільність кісток
НЗ	надниркові залози
НКВГНЗ	некласична вроджена гіперплазія надниркових залоз
НС	неонатальний скринінг
РХТМС	рідинна хроматографія-тандемна масс-спектрометрія
УЗД	ультразвукове дослідження

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

В основу даної настанови покладено документ *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society - Clinical Practice Guideline* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456929/>), що був обраний робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дітям з вродженою гіперплазією надниркових залоз внаслідок дефіциту 21-гідроксилази та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова (КН) була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

При створенні поточної версії клінічної настанови було використано фрагменти з *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision)* (*Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175. *Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Review of Factors Affecting Screening Accuracy* (*Int. J. Neonatal Screen.* 2020, 6, 67; [www.mdpi.com/journal/ijns](http://www.mdpi.com/journal/ijns)).

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному закладі охорони здоров'я. КН «Вроджений гіпотиреоз» має на меті надання допомоги лікарю та представникам пацієнта в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості медичної допомоги на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги.

Дана КН містить інформацію стосовно обґрунтування лікувальних, профілактичних та організаційних заходів, що спрямовані на запобігання поліпрагмазії. Запропонована КН не повинна розцінюватись, як сталий стандарт медичного обстеження та лікування, а скоріше визначає мінімально необхідний комплекс діагностично-лікувальних заходів. Сучасний розвиток медицини передбачає постійне вдосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики хвороб з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

## ***Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society - Clinical Practice Guideline***

**Мета:** оновити клінічні практичні настанови щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гидроксилази, що були опубліковані Ендокринним товариством у 2010 році.

**Висновки:** представлені оновлені рекомендації з найкращої практики щодо клінічного управління вродженою гіперплазією надниркових залоз на основі опублікованих даних та експертної думки з додатковими міркуваннями щодо безпеки пацієнтів, якості життя, витрат та використання. (*J Clin Endocrinol Metab* 103: 1-46, 2018)

### **ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДАЦІЙ**

#### **Неонатальний скринінг (НС)**

##### ***Економічна ефективність***

- 1.1. Ми рекомендуємо, щоб усі програми скринінгу новонароджених включали скринінг на вроджену гіперплазію надниркових залоз (ВГНЗ) внаслідок дефіциту 21-гидроксилази (21-ОН). (1|⊕⊕⊕⊕).
- 1.2. Ми рекомендуємо використовувати на першому рівні скринінгу аналіз 17-гидроксипрогестерону (17-ОНР), стандартизований за загальною технологією з нормами, стратифікованими за гестаційним віком. (1|⊕⊕⊕⊕).  
**Технічне зауваження:** клініцисти повинні пам'ятати, що імунологічні аналізи все ще використовуються і залишаються джерелом помилково-позитивних результатів. Специфічність може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перехресно реагуючих речовин.
- 1.3. Ми рекомендуємо, щоб другий рівень скринінгу проводився в скринінгових лабораторіях з використанням рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії, а не всіх інших методів (наприклад, генотипування) для поліпшення позитивної прогностичної цінності скринінгу на вроджену гіперплазію надниркових залоз. (1|⊕⊕⊕⊕).  
**Технічне зауваження:** лабораторії, що використовують рідинну хроматографію-тандемну мас-спектрометрію (РХТМС), повинні брати участь у відповідній програмі забезпечення якості. Крім того, клініцисти повинні усвідомлювати, що імунологічні аналізи призводять до більшої кількості хибно-позитивних результатів. Таким чином, якщо лабораторні ресурси не включають РХТМС, для підтвердження діагнозу, перед початком лікування кортикостероїдами повинен проводитися тест на стимуляцію косинтропіном.

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні неонатальний скринінг здійснюється відповідно до Порядку проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого Наказом МОЗ України від 01.10.2021 року №2142 «Про забезпечення розширеного неонатального

скринінгу в Україні», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2021 р. за № 1403/37025.

НС на ВГНЗ базується на визначенні 17-ОНР у сухій плямі крові.

З січня 2024 року заплановано впровадження другого рівня НС з використанням РХТМС.

### **Пренатальне лікування вродженої гіперплазії надниркових залоз**

- 2.1. Ми радимо клініцистам продовжувати вважати пренатальну терапію експериментальною. Таким чином, ми не рекомендуємо спеціальних протоколів лікування. (Некласифіковане положення належної практики)
- 2.2. Вагітним жінкам з ризиком носіння плоду з ВГНЗ і які розглядають можливість пренатального лікування, ми рекомендуємо проводити пренатальну терапію лише за протоколами, схваленими Незалежним етичним комітетом в центрах, здатних накопичувати результати з достатньо великої кількості пацієнтів і тому точніше визначити ризики та переваги. (1|⊕⊕⊕○)
- 2.3. Ми рекомендуємо, щоб дослідницькі протоколи для пренатальної терапії включали генетичний скринінг на ДНК Y-хромосоми у материнській крові, щоб вилучати плоди чоловічої статі з потенційних груп лікування. (Некласифіковане положення належної практики)

### **Діагностика вродженої гіперплазії надниркових залоз**

- 3.1. Ми рекомендуємо скеровувати немовлят з позитивними результатами скринінгу новонароджених на ВГНЗ до дитячих ендокринологів (якщо вони доступні в регіонах) та за необхідності оцінити результати тесту стимуляції косинтропіном. (1|⊕⊕⊕○)
- 3.2. В осіб з симптомами, що виникли в пізньому неонатальному періоді ми рекомендуємо провести рано вранці (до 8:00) аналіз в сироватці базовий рівень 17-ОНР за допомогою рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії. (1|⊕⊕⊕○)
- 3.3. У осіб з граничними рівнями 17-ОНР ми рекомендуємо визначити повний профіль надниркових гормонів після тесту стимуляції косинтропіном, щоб диференціювати дефіцит 21-Они від інших ферментних дефектів. (1|⊕⊕⊕○)
- 3.4. У осіб із ВГНЗ ми пропонуємо проводити генетичне обстеження лише тоді, коли результати профілю надниркових гормонів після тесту стимуляції косинтропіном неоднозначні, або стимуляція косинтропіном не може бути коректно виконана (тобто пацієнт отримує глюкокортикоїд) або з метою генетичного консультування. (2|⊕⊕⊕○)

**Технічне зауваження:** Генотипування щонайменше одного з батьків допомагає в інтерпретації результатів генетичних тестів через складність локусу CYP21A2

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні тест з косинтропіном не проводиться через відсутність реєстрації



косинтропіну. Генотипування немовлят з позитивним результатом НС проводиться з використанням різних молекулярно-генетичних методів (ПЛР-ПДРФ, NGS, MLPA).

#### **Лікування класичної вродженої гіперплазії надниркових залоз**

- 4.1. В осіб, які зростають, із класичною ВГНЗ ми рекомендуємо підтримуючу терапію гідрокортизоном. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.2. В осіб, які зростають, із ВГНЗ ми рекомендуємо використовувати пероральну суспензію гідрокортизону та не рекомендуємо хронічне застосування глюкокортикоїдів тривалої дії. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.3. У новонароджених і в ранньому дитинстві ми рекомендуємо до схеми лікування застосовувати флудрокортизон та додавання натрію хлориду. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.4. У дорослих з класичною ВГНЗ ми рекомендуємо використовувати щоденно гідрокортизон та / або глюкокортикоїди тривалі дії разом із мінералокортикоїдами за клінічними показаннями. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.5. У всіх осіб з класичною ВГНЗ ми рекомендуємо стежити за ознаками передозування глюкокортикоїдів, а також за ознаками недостатньої нормалізації андрогенів, щоб завдяки лікуванню оптимізувати профіль надниркових стероїдів. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.6. В усіх осіб з класичною ВГНЗ ми рекомендуємо стежити за ознаками дефіциту або надлишку мінералокортикоїдів. (1|⊕⊕⊕○)

#### **Стресове дозування**

- 4.7. Всім пацієнтам з ВГНЗ, які потребують терапії глюкокортикоїдами, у таких ситуаціях, як хвороби з гарячою ( $> 38,5^{\circ} \text{C}$ ), гастроентерит з дегідратацією, тяжка хірургія, що супроводжується загальною анестезією та серйозною травмою, ми рекомендуємо збільшувати дозу глюкокортикоїдів. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.8. Пацієнтам із ВГНЗ під час щоденних розумових та емоційних стресів та нетяжких захворювань та / або перед звичайними фізичними вправами ми не рекомендуємо збільшувати дози глюкокортикоїдів. (1|⊕⊕○○)
- 4.9. Пацієнтам із ВГНЗ, які потребують лікування, ми рекомендуємо завжди мати із собою або носити медичну ідентифікацію, яка вказує на наявність надниркової недостатності. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.10. Ми рекомендуємо проводити навчання пацієнтів із ВГНЗ та їх опікунів та тісно контактувати задля профілактики надниркової недостатності і збільшення дози глюкокортикоїдів (але не мінералокортикоїдів) при інтеркурентних захворюваннях. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.11. Ми рекомендуємо оснастити кожного пацієнта з ВГНЗ комплектом із препаратом ін'єкційного глюкокортикоїду для невідкладного застосування та навчити парентеральному самостійному його введенню (молодих та пацієнтів старшого віку) або правилам застосування (батьків або опікунів) глюкокортикоїдів для невідкладної допомоги. (1|⊕⊕⊕○)

### **Моніторинг терапії**

- 4.12. Пацієнтам віком до 18 місяців із ВГНЗ ми рекомендуємо проводити суворий моніторинг протягом перших 3 місяців життя і надалі кожні 3 місяці. Після 18 місяців ми рекомендуємо проводити контроль кожні 4 місяці. (1|⊕⊕○○)
- 4.13. Дітям із ВГНЗ для визначення адекватності лікування глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами ми рекомендуємо крім біохімічних вимірювань проводити регулярне оцінювання швидкості росту, маси тіла, артеріального тиску, а також фізикальних обстежень. (1|⊕⊕○○)
- 4.14. Дітям із ВГНЗ у віці після 2 років ми рекомендуємо щорічно проводити оцінку кісткового віку до досягнення зросту близько до дорослого. (Некласифіковане положення належної практики)
- 4.15. Дорослим із ВГНЗ для оцінки адекватності замісної терапії глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами ми рекомендуємо крім проведення біохімічних вимірювань проводити щорічні фізикальні огляди, які включають оцінки артеріального тиску, індексу маси тіла та визначення наявності кушингоїдних ознак (1|⊕⊕○○)
- 4.16. Дорослим із ВГНЗ ми рекомендуємо проводити моніторинг лікування шляхом послідовних синхронізованих вимірювань гормонів у порівнянні зі схемою прийому ліків та часу доби. (1|⊕⊕○○)
- 4.17. Ми рекомендуємо, щоб клініцисти не повністю пригнічували ендогенну секрецію надниркових стероїдів дорослим із вродженою гіперплазією надниркових залоз для запобігання несприятливого впливу на лікування. (1|⊕⊕⊕○)

### **Лікування некласичної вродженої гіперплазії надниркових залоз**

- 5.1. Дітям та підліткам із некласичною ВГНЗ із невідповідно раннім початком та швидким прогресуванням пубархе або кісткового віку та у підлітків, які мають явні ознаки вірилізації, ми пропонуємо призначати терапію глюкокортикоїдами. (2|⊕⊕○○)  
**Технічне зауваження:** ризики та переваги терапії глюкокортикоїдами слід розглянути та обговорити з сім'єю пацієнта.
- 5.2. Безсимптомним невагітним особам з некласичною ВГНЗ ми не рекомендуємо терапію глюкокортикоїдами. (1|⊕⊕⊕○)
- 5.3. Хворим із некласичною ВГНЗ, які в минулому отримували лікування ми пропонуємо спробувати припинити терапію, коли вони досягнуть зросту дорослої людини або усунуті інші симптоми. (2|⊕⊕⊕○)
- 5.4. Дорослим жінкам із некласичною ВГНЗ, які мають неприйнятну для них гіперандрогенію або безпліддя, ми пропонуємо лікування глюкокортикоїдами. (2|⊕⊕○○)
- 5.5. Для більшості дорослих чоловіків із некласичною ВГНЗ, ми пропонуємо лікарям головним чином не призначати щоденну глюкокортикоїдну терапію. (2|⊕○○○)

**Технічне зауваження:** виключення становлять безпліддя, testicular adrenal rest tumors<sup>1</sup> або пухлини надниркових залоз, а також фенотипи, проміжні між класичним та некласичним фенотипами.

- 5.6. Пацієнтам із некласичною ВГНЗ під час великих операцій, травм чи пологів ми пропонуємо застосовувати стресове дозування гідрокортизону лише в тому випадку, якщо пацієнт має субоптимальну (<14-18 мкг/дл, <400-500 нмоль/л) відповідь кортизолу на косинтропін або ятрогенне пригнічення надниркових залоз. (2|⊕○○○)

**Технічне зауваження:** діапазон дано для граничних меж кортизолу, враховуючи більшу специфіку нових аналізів кортизолу (див. нижче).

## Тривале лікування пацієнтів із ВГНЗ

### *Перехід до дорослої медичної допомоги*

- 6.1. Пацієнтам підліткам з ВГНЗ ми пропонуємо почати перехід до дорослої медичної допомоги за кілька років до виходу з дитячої ендокринології. (2|⊕○○○)

**Технічне зауваження:** під час цього переходу ми рекомендуємо використовувати спільні клініки, до яких входять дитячі, репродуктивні та дорослі ендокринологи та урологи.

- 6.2. Дівчаткам підліткам із ВГНЗ ми пропонуємо визначати гінекологічний анамнез та проводити обстеження, щоб впевнитись в функціональній жіночій анатомії, відсутності стеноза або порушень відтоку менструальної крові. (2|⊕⊕○○)

### *Генетичне консультування*

- 6.3. Ми рекомендуємо медичним працівникам, які поінформовані щодо ВГНЗ, забезпечити генетичне консультування дітям з ВГНЗ, підліткам, що переходять до дорослої медичної допомоги, дорослим із некласичною ВГНЗ під час діагностування, а також партнерам пацієнтів з ВГНЗ, які планують вагітність. (1|⊕⊕○○)

### *Консультація щодо фертильності*

- 6.4. Особам з ВГНЗ та порушенням фертильності ми пропонуємо звернутися до ендокринолога -репродуктолога та/або спеціаліста з фертильності. (2|⊕⊕○○)

### *Ведення ВГНЗ та некласичної ВГНЗ під час вагітності*

- 6.5. Ми рекомендуємо жінкам з некласичною ВГНЗ, які неплідні або мають анамнез попереднього викидня, лікування глюкокортикоїдом, який не проходить через плаценту. (1|⊕⊕○○)

<sup>1</sup> Testicular adrenal rest tumours (TARTs) - це доброякісні АКТГ-залежні пухлини, які виникають у чоловіків з вродженою гіперплазією надниркових залоз, і якщо їх не лікувати, вони можуть знищити тканину яєчок. Пригнічувальне лікування кортикостероїдами може призвести до регресії цих пухлин яєчка.

- 6.6. Вагітним жінкам із ВГНЗ ми рекомендуємо бути під наглядом ендокринолога, обізнаного щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз. (Некласифіковане положення належної практики)
- 6.7. Жінкам із ВГНЗ, які стають вагітними, ми рекомендуємо продовжувати лікування для вагітних гідрокортизоном/преднізолоном та флудрокортизоном з корекцією дозування, якщо з'являються симптоми та ознаки глюкокортикоїдної недостатності. (1|⊕⊕○○)
- Технічне зауваження:** клініцисти повинні оцінювати необхідність збільшення дози глюкокортикоїду протягом другого або третього триместру та вводити стресову дозу глюкокортикоїдів під час пологів.
- 6.8. Жінкам із ВГНЗ, які вагітні або намагаються завагітніти, ми не рекомендуємо застосовувати глюкокортикоїди, які проходять через плаценту, наприклад, дексаметазон. (1|⊕⊕○○)
- 6.9. Ми радимо щоб план пологів вагітних жінок із ВГНЗ включав спеціаліста акушера. (Некласифіковане положення належної практики)

#### **Нагляд за віддаленими ускладненнями ВГНЗ та їх лікування**

- 6.10. Пацієнтам із ВГНЗ ми радимо обирати здоровий спосіб життя у ранньому віці для підтримки індексу маси тіла в межах нормального діапазону, щоб уникнути метаболічного синдрому та супутніх наслідків. (2|⊕○○○)
- 6.11. Ми пропонуємо проводити скринінг мінеральної щільності кісток дорослим пацієнтам із ВГНЗ, які отримували тривалий період глюкокортикоїди в дозуваннях вищих за середні, або зазнали нетравматичного перелому. (2|⊕○○○)
- 6.12. Ми не рекомендуємо дорослим з класичною ВГНЗ проведення планових візуалізаційних обстежень надниркових залоз. (1|⊕○○○)
- Технічне зауваження:** Проводити візуалізаційні обстеження надниркових залоз в людей з класичною ВГНЗ, які мають клінічні ознаки пухлини надниркової залози, поганий контроль захворювання, припинення лікування протягом декількох років або відсутність відповіді на інтенсифіковану терапію.
- 6.13. Чоловікам із класичною ВГНЗ ми рекомендуємо проводити періодичне ультразвукове дослідження яєчок для оцінки розвитку TART. (1|⊕⊕○○)
- 6.14. Пацієнтам із ВГНЗ ми не рекомендуємо проводити планове обстеження на серцеву і метаболічну патологію, крім рекомендованих для загального населення. (1|⊕⊕○○)
- Технічне зауваження:** Клініцисти повинні використовувати власне судження щодо наведених вище процедур

#### **Відновлення функціональної анатомії шляхом хірургічного втручання у осіб з вродженою гіперплазією надниркових залоз**

- 7.1. Ми радимо інформувати батьків всіх дітей із ВГНЗ, особливо дівчат з мінімальною вірилізацією, про варіанти хірургічного лікування, зокрема затримку його проведення та / або спостереження, доки дитина не стане старшою. (Некласифіковане положення належної практики)

**Технічне зауваження:** хірургічні операції повинні проводитися тільки в центрах з досвідченими дитячими хірургами/урологами, дитячими ендокринологами, дитячими анестезіологами, фахівцями з поведінки/психічного здоров'я і працівниками соціальної сфери. До операції повинні проводитись широкі дискусії щодо ризиків та переваг, спільного прийняття рішень, огляду можливих ускладнень та повної обізнаності. Варто враховувати можливість відмовитися від операції.

**Коментар робочої групи:** В групу спеціалістів, що обстежують дітей з порушенням статевого диференціювання, в тому числі і з ВГНЗ та приймають рішення щодо необхідності оперативного лікування включено гінекологів. Джерело: *Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol. 2006;2(3):148–162.*

- 7.2. У пацієток жіночої статі зі значною вірилізацією, ми радимо обговорити раннє хірургічне лікування для корекції уrogenітального синуса. (Некласифіковане положення належної практики)
- 7.3. При лікуванні неповнолітніх із ВГНЗ ми радимо, щоб всі рішення щодо хірургічного лікування залишалися прерогативою сімей (тобто батьків і за згодою дітей старшого віку) при спільному прийнятті рішень з досвідченими хірургічними консультантами. (Некласифіковане положення належної практики)
- 7.4. У пацієток жіночої статі із ВГНЗ, для яких обрано хірургію, ми пропонуємо виконувати вагінопластику, використовуючи уrogenітальну мобілізацію, і, якщо обрано, нейроваскулярно-щадну кліторопластику при значній кліторомегалії. (2 | ⊕ ○○○)

### **Експериментальна терапія та майбутні напрямки Загальні міркування та незрозумілі клінічні потреби**

- 8.1. У пацієнтів із ВГНЗ ми не рекомендуємо використовувати експериментальні методи лікування за межами офіційно схвалених клінічних випробувань. (Некласифіковане положення належної практики)

### **Адреналектомія**

- 8.2. У хворих з ВГНЗ ми пропонуємо не проводити двосторонню адреналектомію. (2 | ⊕ ○○○)

### **Психічне здоров'я**

- 9.1. Для осіб з ВГНЗ та їх батьків ми рекомендуємо провести консультації та оцінку щодо поведінки та психічного здоров'я для вирішення будь-яких проблем, пов'язаних із вродженою гіперплазією надниркових залоз. (1 | ⊕ ⊕ ○○)

**Технічне зауваження:** Клініцистам слід пам'ятати, що особи з ВГНЗ можуть опинитися під загрозою розвитку проблем психічного здоров'я та мати низький поріг для звернення за психологічним чи психіатричним

лікуванням. Практикуючі фахівці з психічного здоров'я повинні мати спеціальні знання щодо оцінки та управління психосоціальними проблемами, пов'язаними з ВГНЗ.

## **Введення**

### **Резюме змін у рекомендаціях щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз 2018 року**

З моменту публікації у 2010 році клінічної настанови Товариства ендокринологів щодо ВГНЗ [САН (1)] відбулося кілька змін. Методи діагностики новонароджених були вдосконалені для використання гестаційного віку на додаток до ваги при народженні для інтерпретації граничних точок або для використання рідинної хроматографії – тандемної мас-спектрометрії (LC-MS/MS) як вторинного скринінгового тесту. Стандартом для підтвердження діагнозу ВГНЗ продовжують залишатися вимірювання сироваткового 17-гідроксипрогестерону (17ОНП), найчастіше з косинтропінною стимуляцією. Поява комерційно доступних вимірювань 21-дезоксикортизолу в сироватці крові може спростити ідентифікацію носіїв ВГНЗ. Використання цього аналізу або профілювання стероїдів для моніторингу лікування ще не перевірено.

Нові дослідження на людях і тваринах свідчать про подальші занепокоєння щодо пренатального лікування дексаметазоном. Досі не створено міжнародного реєстру довгострокових результатів осіб, які отримували пренатальне лікування дексаметазоном. Незважаючи на те, що в даний час широко використовується неінвазивна пренатальна діагностика статі плода, генотип ВГНЗ був зареєстрований лише в дослідженні, що підтверджує концепцію, і не є рутинно доступним. Тепер ця настанова містить більш детальні протоколи для дорослих, особливо вагітних жінок. Ми пропонуємо більш помірне використання дозування стресу під час незначного захворювання або незначного хірургічного втручання у пацієнтів з ВГНЗ.

З часом підхід до реконструктивної хірургії статевих органів змінився, включаючи більш спільне прийняття рішень між батьками, пацієнтами, хірургами, ендокринологами, фахівцями з психічного здоров'я та групами підтримки. Систематичний огляд та мета-аналіз опублікованої літератури з хірургії жінок з ВГНЗ до початку 2017 року не змогли виявити достатньо науково точних досліджень, які б окреслювали сприятливе співвідношення користі та ризику для ранньої або пізньої планової реконструктивної хірургії статевих органів для жінок з ВГНЗ. Ми стверджуємо, що ВГНЗ не слід ототожнювати з іншими, більш рідкісними 46, XX або XY розладами статевого розвитку при формулюванні настанов і політики лікування. Наші цілі послідовно спрямовані на збереження функціональної анатомії та фертильності.

В іншому новому метааналізі дослідники не виявили прямих добре контрольованих доказів серцево-судинної або метаболічної захворюваності та смертності, пов'язаної з ВГНЗ. Таким чином, ми рекомендуємо, щоб особи з ВГНЗ проходили моніторинг відповідно до загальноприйнятих рекомендацій щодо моніторингу дітей, підлітків та дорослих, які не постраждали від ВГНЗ. Утримання пацієнтів з ВГНЗ після «закінчення» педіатричної допомоги є

важливою метою, і ми наголосили на необхідності покращення моніторингу психічного здоров'я. Нарешті, у цій настанові ми обговорюємо потенційні нові методи лікування та майбутні шляхи покращення якості життя для осіб із ВГНЗ.

## ВИЗНАЧЕННЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ВГНЗ

ВГНЗ – це група аутосомно-рецесивних розладів, що характеризуються порушенням синтезу кортизолу. За даними неонатального скринінгу та національних реєстрів у більшості досліджень захворюваність коливається від ~ 1:14 000 до 1:18 000 народжених, але патологія більш поширена в малих, генетично ізольованих групах з меншим генофондом, особливо в віддалених географічних регіонах [наприклад, Аляскінські Юпіки, інших; Таблиця 1 (2-23)].

### Таблиця 1.

Порівняльна частота класичних форм ВГНЗ у населення різних країн

Країна	Повні національні дані?	Обсяг вибірки	1/Частота	ППЦ % (Доношених або цілому)	Посилання
Аргентина (Буенос Айрес)	Ні	80,436	8937	50	(2)
Австралія (Західна Австралія) <sup>a</sup>	Ні	550,153	14,869	N/A	(3)
Австралія (Новий Південний Уельс)	Ні	185,854	15,488	1.8	(4)
Австралія <sup>a</sup>	Так		18,034	N/A	(4)
Бразилія	Ні	748,350	14,967		(5)
Бразилія (штат Goiás)	Ні	82,603	10,325	28.6	(6)
Бразилія (штат Minas Gerais)	Ні	159,415	19,927	2.1	(7)
Бразилія (штат Rio Grande do Sul)	Ні	108,409	13,551	1.6	(8)
Китай	Ні	30,000	6084		(9)
Хорватія	Так	532,942	14,403		(10)

Країна	Повні національні дані?	Обсяг вибірки	1/Частота	ППЦ % (Доношених або цілому)	Посилання
Куба	Так	621,303	15,931	0.3	(11)
Чеська Республіка	Так	545,026	11,848	1.6	(12)
Франція	Так	6,012,798	15,699	2.3	(13)
Німеччина (Баварія)	Ні	1,420,102	12,457	5	(14)
Індія	Ні	55,627	6334		(15)
Японія (Саппоро)	Ні	498,147	20,756	8	(16)
Японія (Токіо)	Ні	2,105,108	21,264	25.8	(17)
Нова Зеландія	Так	1,175,988	26,727		(18)
Швеція	Так	2,737,932	14,260	25.1	(19)
Об'єднане королівство <sup>a</sup>	Так		18,248	N/A	(20)
Об'єднані Арабські Емірати	Так	750,365	9030		(21)
Уругвай	Так	190,053	15,800		(22)

Дані неонатального скринінгу, за виключенням тих, що визначаються як такі, що надходять з національних реєстрів. Дані з досліджень, опублікованих в 2008 р. і пізніше. Більш ранні дослідження підсумовані van der Kamp and Wit 2004 (23) і Gidlof et al. 2014 (19).

Абревіатура: N/A, не доступно; ППЦ, позитивна прогностична цінність (для скринінгу новонароджених; див. розділ 1).

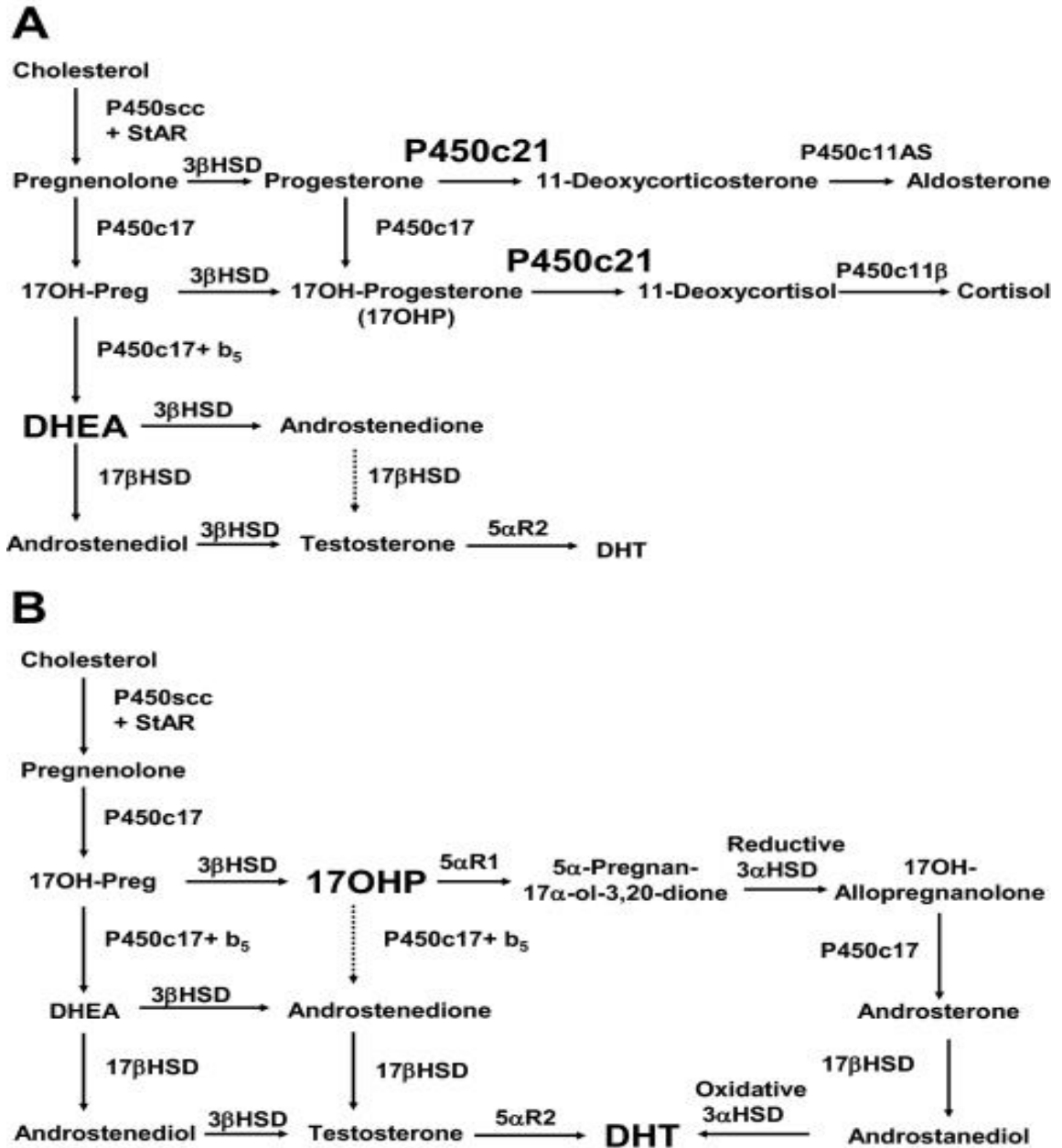
<sup>a</sup> Дані з національних реєстрів.

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні в 2022 році ВГНЗ з було діагностовано у 16 новонароджених, що складає 1 випадок на 10 000 обстежених під час НС

ВГНЗ спричиняється в ~ 95% випадках мутаціями СУР21А2, гена, що кодує надниркову стероїд 21-гідроксилаз (P450c21) (24, 25). Цей фермент перетворює 17-ОНР на 11-деоксикортизол і прогестерон - на деоксикортикостерон, причому ці продукти є попередниками кортизолу та



альдостерону. Блокада синтезу кортизолу призводить до стимуляції кортикотропіном кори надниркових залоз, з накопиченням попередників кортизолу, які відводяться до біосинтезу статевих гормонів (рис.1).



**Рисунок 1.**

(а) Нормальний стероїдогенез в надниркових залозах плода. Оскільки надниркові залози плода мають низький рівень  $3\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази, основний стероїдогенез спрямований на дегідроепіандростерон (ДГЕА), а потім на ДГЕА сульфат, але невелика кількість стероїдів входять шляхами в напрямку альдостерону та кортизолу. Надниркова 21-ОН P450c21 має важливе значення для обох шляхів. Надниркові залози можуть синтезувати невелику кількість тестостерону через  $17\beta$ HSD5 (AKR1C3). У нижньому правому куті розміщено 11-оксиандрогеновий шлях, в якому андростендіон в надниркових залозах перетворюється до 11 $\beta$ -гідроксиандростендіону (11ОНА4), а потім у надниркових залозах та/або периферичних тканинах до 11-кетоандростендіону і, зрештою, 11-кетотестостерону (11КТ). Синтез 11ОНА4 і 11КТ є важливим шляхом в постнатальному житті, а також може відбуватись в надниркових залозах плода.

(б) За відсутності 21-гідроксилазної активності P450c21 три шляхи ведуть до андрогенів. По-перше, шлях від холестеролу до ДГЕА залишається незмінним. Незважаючи на те, що багато ДГЕА інактивується до ДГЕА сульфату, збільшення синтезу ДГЕА призведе

*до перетворення деякої кількості ДГЕА в тестостерон і дигідротестостерон (ДГТ). По-друге, хоча в нормальних надниркових залозах мінімальні кількості 17-ОНР перетворюються на андростендіон, величезна кількість 17-ОНР, що синтезується при ВГНЗ, дозволяє перетворити лише деяку кількість 17-ОНР в андростендіон, а всю решту - на тестостерон. По-третє, альтернативний шлях залежить від 5 $\alpha$  і 3 $\alpha$  редукції 17-ОНР до 17ОН-алопрегнанолону. Цей стероїд легко перетворюється в андростендіол, який потім може бути окиснений до ДГТ окисним ферментом 3 $\alpha$ -гідроксистероїддегідрогеназою (3 $\alpha$ HSD). Роль альтернативного шляху при ВГНЗ підтверджується збільшенням рівня метаболітів його унікальних стероїдних проміжних сполук у сечі новонароджених, дітей та дорослих з ВГНЗ (26).*

Кардинальною особливістю класичної або тяжкої вірилізуючої ВГНЗ у новонароджених жіночої статі є аномальний розвиток зовнішніх статевих органів з різною мірою вірилізації. Можливість ВГНЗ слід розглядати для немовлят, що мають двобічні непальповані гонади. У 75% випадків з тяжким ферментним дефіцитом неадекватна продукція альдостерону спричиняє втрату солі, затримку розвитку і потенційно смертельну гіповолемію та шок. Відмінності різних фенотипів ВГНЗ докладно описано White and Speiser (27). Неонатальний скринінг, тепер загальний у Сполучених Штатах (28) та у багатьох інших розвинених країнах (19), може пом'якшити ці ускладнення. Пропущений діагноз солевтратної ВГНЗ пов'язаний з підвищеним ризиком ранньої неонатальної захворюваності й смертності. Якщо проста вірильна ВГНЗ не розпізнається і не лікується, як дівчатка, так і хлопчики можуть зазнавати швидкого постнатального зростання і вірилізації.

Окрім "класичної солевтратної" та "простої вірильної" форм ВГНЗ, діагностованих у дитинстві, існує також м'яка або "некласична" форма, яка має різні ступені постнатального надлишку андрогену, але іноді буває безсимптомною (29). Легкі субклінічні порушення синтезу кортизолу при некласичній ВГНЗ (НКВГНЗ) зазвичай не призводять до аддісонічної кризи. На підставі досліджень асоціації гаплотипів поширеність некласичних форм ВГНЗ у загальній популяції білошкірих було оцінено як 1:500 - 1:1000, але серед популяцій з високим рівнем однокровних шлюбів - від 1:50 до 1:100 (30). Більш пізні аналізи генотипу CYP21A2 вказують на те, що у популяції США частота НКВГНЗ у значно вища ~ 1:200 (95% довірчий рівень, від 1:100 до 1:280) (31).

Тяжкість захворювання корелює з алельними варіаціями CYP21A2. Генотипування осіб з ВГНЗ може стати помилковим через складність дуплікації генів, делеції та перестановки в хромосомі 6p21.3 (32). Відомо майже 300 мутацій CYP21A2 (33), але великі делеції та сплайсингова мутація (інтрон 2, IVS-13 A / C  $\rightarrow$  G, -13 нуклеотиди із сайту сплайсевого акцептора), що виснажують активність ферменту, складають ~ 50% алелей класичної ВГНЗ (34-36). Приблизно від 5% до 10% пацієнтів із солевтратною ВГНЗ мають гіпермобільну форму синдрому Елерса-Данлоса внаслідок недостатності тенасцину-X, кодованого геном TNXB, який перекриває CYP21A2 (37).

Неконсервативне заміщення амінів в екзоні 4 (p.Le172Asn), що зберігає ~ 1% до 2% ферментної функції, асоціюється з простою вірилізуючою класичною ВГНЗ (38). Точкова мутація в екзоні 7 (p.Val281Leu), яка зберігає від 20% до 50% функції ферменту (38), припадає на більшість алелей НКВГНЗ (31,

39, 40). Оскільки багато компаунд гетерозиготних пацієнтів є носіями більше одної мутації на одній або обох алелях CYP21A2, існує широкий спектр фенотипів (35).

## **ЗДІЙСНЕНИЙ СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД**

Комітет по написанню настанови замовив два систематичні огляди: один з них стосовно серцевих та метаболічних захворювань, пов'язаних із ВГНЗ (41), а другий - для того, щоб встановити, чи повинні клініцистам проводити операції на статевих органах (42).

Перший огляд (41) підбив підсумки 20 спостережних досліджень та продемонстрував невелике, але значне підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску, резистентності до інсуліну та товщини інтими сонних артерій у осіб з ВГНЗ у порівнянні з контрольною групою без ВГНЗ. Якість доказів (тобто, впевненість у цих оцінках) була низькою через обсерваційний характер доказів, ризик упередження та неоднорідність. Крім того, в популяційних дослідженнях виявлено більш високу поширеність гіпертензії, гіперліпідемії та цукрового діабету 2 типу у дорослих з ВГНЗ, ніж в групі контролю осіб без ВГНЗ.

У другому огляді (42) підбито підсумки 29 обсерваційних досліджень, що оцінювали пацієнтів, які зазнали операції у середньому віці 3 років. Дослідження оцінювали різноманітні хірургічні методики та повідомляли про гарну загальну задоволеність пацієнта та хірурга косметичними та функціональними результатами. Огляд також містив оцінки хірургічних ускладнень та сексуальної функції. Такі докази були також низької якості та мали високий ризик упередженості.

## **1. НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ**

### ***Економічна ефективність***

1.1. Ми рекомендуємо, щоб усі програми скринінгу новонароджених включали скринінг на вроджену гіперплазію надниркових залоз внаслідок дефіциту 21-ОН. (1|⊕⊕⊕○)

***Коментар робочої групи:*** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні неонатальний скринінг на ВГНЗ здійснюється з 2012 року, з перервою у 2014 – 2017 роках. НС на ВГНЗ здійснюється в усіх регіонах України. Протягом цього часу періодично виникали проблеми з фінансуванням зазначеної програми, що спричинювало тимчасове припинення досліджень новонароджених тривалістю від 1 до 9 місяців (в різних регіонах по різному) через відсутність необхідних реагентів.

За даними офіційної статистика МОЗ України охоплення новонароджених НС на ВГНЗ в 2020 році 2022 році склало 65,4%, в 2021 році - 82,8%, в 2022 році - 67%,

### ***Докази***

Раннє розпізнавання та лікування ВГНЗ може запобігти серйозній захворюваності та смертності. Наразі у всіх 50 штатах у Сполучених Штатах, 35 інших країнах, а також частині з 17 додаткових країн проводиться скринінг на ВГНЗ. Згідно з результатами скринінгу, частота класичних форм ВГНЗ в більшості популяцій становить від ~ 1:14 000 до 1:18 000. Таблиця 1 підсумовує дані за 2008 рік; дані, зібрані з 1997 по 2007 рік, схожі (23, 43, 44).

Скринінг значно скорочує час діагностики немовлят з ВГНЗ (45-48), відповідно зменшуючи захворюваність і смертність. Ретроспективний аналіз, проведений в Чеській Республіці і Австрії висушених зразків крові новонароджених, які не були скриніровані на ВГНЗ у випадках раптової дитячої смертності, визначили три генотипово підтверджені випадки класичної ВГНЗ серед 242 зразків, що були проскриніровані (49). На відміну від цього, велике популяційне дослідження в районі Манчестера у Сполученому Королівстві не виявило випадків захворювання ВГНЗ серед 1198 сухих зразків крові у дітей, які померли від 5 до 6 місяців (50). Хлопчики з солевтратною формою ВГНЗ, частіше, ніж жінки, зазнають затримання або помилки в діагностиці, оскільки в них відсутня невизначеність будови геніталій. Таким чином, відносна нечисленність дітей чоловічої статі із солевтратною формою у популяції хворих може бути визнана непрямым свідченням незареєстрованих смертей від солевтратних кризів. Насправді, в деяких (10, 51-53), хоча і не у всіх (50, 54) ретроспективних дослідженнях, в яких клінічно діагностується ВГНЗ, жіноча стать перевищує чоловічу, і ця перевага жінок зникає при впровадженні неонатального скринінгу (54). Деякі дослідники повідомили про частоту смертей ~ 10% серед немовлят із солевтратною формою ВГНЗ за відсутності скринінгу (55), але за останніми оцінками з розвинених країн вона нижча - від 0% до 4% (56).

Що стосується захворюваності, то діти, діагностовані при скринінгу, мають менш серйозну гіпонатріємію (48) і, як правило, мають коротшу госпіталізацію (46, 48, 50, 57), ніж діти з пізнім діагностуванням. Неспроможність в навчанні може розвиватись у пацієнтів з солевтратними кризами (58). Незважаючи на те, що хлопчики із солевтратною формою, очевидно мають найбільшу вигоду від програм скринінгу, також зменшується затримка у правильному визначенні статі дівчатам із значним ступенем вірилізації (43, 48). Більше того, у хлопчиків з простою вірилізуючою формою хвороба може інакше не діагностуватися, доки пізніше в дитинстві не починає спостерігатись швидке зростання та прискорення дозрівання скелету, що призведе до скомпрометованого дорослого стану.

Кілька недавніх оглядів намагалися провести аналіз витрат на виявлення неонатального скринінгу на ВГНЗ. Такі оцінки зазвичай вважають, що єдиним несприятливим результатом пізнього діагнозу ВГНЗ є смерть. Традиційно передбачається, що скринінг на певну хворобу є економічно вигідним при <50 000 доларів США за рік життя з корекцією на якість року життя (59). Нещодавні оцінки знаходяться в широкому діапазоні від 20 000 доларів США (59) до 250 000 до 300 000 доларів США (60) з корекцією на якість року життя.

### **Методологія початкового скринінгу**

1.2. Ми рекомендуємо використовувати на першому етапі скринінгу аналіз 17-ОНР, стандартизований за загальною технологією з нормами, стратифікованими за гестаційним віком. (1|⊕⊕⊕⊕)

**Технічне зауваження:** клініцисти повинні пам'ятати, що імунологічні аналізи все ще використовуються і залишаються джерелом помилково-позитивних результатів. Специфічність може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перехресно реагуючих речовин.

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні НС на ВГНЗ базується на визначенні 17-ОНР у сухій плямі крові з нормами, стратифікованими за гестаційним віком. Відповідно до Порядку проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого Наказом МОЗ України від 01.10.2021 року №2142, первинне дослідження проводиться новонародженим, які досягли гестаційного віку 32 тижні у терміни 48-72 години життя. Цим же Порядком регламентовні особливі умови взяття крові на проведення неонатального скринінгу у передчасно народжених немовлят з гестаційним віком 22-32 тижні – взяття другого зразка крові при постконцепційному віці 36 тижнів або при підготовці дитини до її виписки із стаціонару (за 2-3 дні до запланованої виписки).

### **Докази**

На першому етапі скринінгу на ВГНЗ використовують імуноаналіз для вимірювання 17-ОНР у сухих плямах крові на одній і тій же картці фільтрувального паперу ("Guthrie"), що використовуються для інших неонатальних скринінгів (46, 59, 61). Автоматизований лантанідний флюороімуноаналіз з розділенням в часі з розширеною дисоціацією (62) майже повністю витіснив традиційний радіоімунологічний аналіз (63) та інші види аналізів.

Кілька технічних факторів обмежують точність цих тестів. По-перше, рівень 17-ОНР, як правило, високий при народженні і швидко знижується протягом перших кількох днів після народження у здорових новонароджених. Навпаки, рівень 17-ОНР з часом збільшується у дітей з ВГНЗ. Таким чином, точність діагностики низька протягом перших 2 днів, за винятком наявності надійних механізмів для отримання подальших зразків. По-друге, немовлята жіночої статі мають нижчий середній рівень 17-ОНР, ніж чоловічої, що трохи знижує чутливість скринінгу новонароджених у деяких повідомленнях (64). Ця знижена чутливість, як правило, не є серйозною проблемою, оскільки практично всі дівчата із солевтратною формою ВГНЗ мають вірилізацію і, таким чином, швидко отримують медичну допомогу. По-третє, недоношені, хворі чи стресовані діти мають вищий рівень 17-ОНР, ніж доношені немовлята, що створює багато помилкових результатів. Наприклад, за 26 років роботи скринінгової програми в Швеції позитивне прогностичне значення становило 25% для доношених немовлят, та лише 1,4% для недоношених немовлят, і прогностична цінність дуже сильно корелює з гестаційним віком (19). Нарешті, імунологічні аналізи можуть бути неспецифічними. Не існує загальноприйнятих

стандартів для стратифікації новонароджених, але в більшості лабораторій застосовують серії cut-off, що скореговані за вагою (65-67).

Скринінг другого зразка через кілька днів також поліпшує чутливість та позитивну прогностичну цінність (47, 61, 68). Нещодавнє дослідження показало, що недоношені новонароджені повинні мати додаткові зразки для рескринінгу у віці від 2 до 4 тижнів, що є практичним у госпіталізованих хворих (67). Аналогічним чином бразильські дослідники використовували значення 99.8 перцентилі для показників 17-ОНР, скориговані за вагою при народженні, для досягнення позитивної прогностичної цінності 5,6% і 14,1% в двох точках відбору проб (від 48 до 72 годин і  $\geq 72$  годин відповідно) (69). Більше того, порівняння односкринінгових і двоскринінгових державних програм виявило більш високу частоту ВГНЗ при використанні другого скринінгу (1: 17,500 проти 1: 9500) (70).

Стратифікація за фактичним гестаційним віком, а не вагою при народженні може також поліпшити специфіку скринінгу новонароджених, оскільки рівень 17-ОНР набагато краще співвідноситься з першою змінною величиною, ніж з останньою (71). У Нідерландах прийняття критеріїв гестаційного віку поліпшило позитивне прогностичне значення скринінгу з 4,5% до 16% (57).

Стратифікація за фактичним гестаційним віком, а не вагою при народженні може також поліпшити специфіку скринінгу новонароджених, оскільки рівень 17-ОНР набагато краще співвідноситься з першою змінною величиною, ніж з останньою (71). У Нідерландах прийняття критеріїв гестаційного віку поліпшило позитивне прогностичне значення скринінгу з 4,5% до 16% (57).

Що стосується аналізів, підвищений рівень надниркових стероїдів не обумовлений виключно перехресною реакцією при імуноаналізах. Стероїдні профілі недоношених немовлят свідчать про функціональний дефіцит кількох ферментів надниркового стертоїдогенезу, що є найнижчим у 29 тижнів вагітності (72). Проте імунологічні аналізи все ще використовуються, але вони можуть бути джерелом хибно-позитивних результатів через перехресну реакцію з іншими стероїдами, наприклад, 17-ОН-прегненолона сульфатом (73). Специфічність імуноаналізу може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перехресних речовин, таких як стероїдні сульфати.

Лантанідний флюороімуноаналіз з розширеною дисоціацією було переформульовано наприкінці 2009 року, щоб знизити чутливість до перехресно-реагуючих сполук у недоношених дітей (74). Ця зміна поліпшила позитивне прогностичне значення від 0,4% до 3,7% виключно для першого скринінгу (61).

Нарешті, антенатальні кортикостероїди можуть знижувати рівень 17-ОНР, що потенційно збільшує ймовірність появи помилково-негативних скринінгів. В дослідженнях повідомлялось про суперечливі ефекти на практиці антенатального введення кортикостероїдів (75, 76). Як зазначалося раніше, тестування пізніших зразків мінімізує цю проблему.

### **Скринінг другого рівня**

1.3. Ми рекомендуємо, щоб другий рівень скринінгу проводився в скринінгових лабораторіях з використанням РХТМС, а не всіх інших

методів (наприклад, генотипування) для поліпшення позитивної прогностичної цінності скринінгу на вроджену гіперплазію надниркових залоз ( $1|\oplus\oplus\text{OO}$ ).

**Технічне зауваження:** лабораторії, що використовують РХТМС, повинні брати участь у відповідній програмі забезпечення якості. Крім того, клініцисти повинні усвідомлювати, що імунологічні аналізи призводять до більшої кількості хибно-позитивних результатів. Таким чином, якщо лабораторні ресурси не включають РХТМС, для підтвердження діагнозу, перед початком лікування кортикостероїдами повинен проводитися тест на стимуляцію косинтропіном.

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні в якості другого етапу скринінгу здійснюється визначення рівня гормонів у сироватці крові. При виявленні аномальних показників рівня гормонів, в Експертному центрі неонатального скринінгу НДСЛ «Охматдит» МОЗ України є можливість здійснювати молекулярно-генетичне дослідження, другий рівень скринінгу з використанням РХТМС заплановано до впровадження в Експертному центрі неонатального скринінгу НДСЛ «Охматдит» МОЗ України.

### **Докази**

Зниження рівнів граничних рівнів може збільшити чутливість, але за рахунок зменшення позитивної прогностичної вартості. У США з метою виявлення всіх дітей із солевтратною формою хвороби, та майже всіх з простою вірилізуючою формою захворювання рівні граничні рівні для 17-ОНР, як правило, встановлені досить низько, і клініцисти повідомляють про ~1% всіх тестів як позитивних. Оскільки ВГНЗ є рідкісним захворюванням, позитивне прогностичне значення є дуже низьким, хоча специфічність та чутливість дуже високі (77). На противагу цьому, показники граничних рівнів, які все-ж-таки виявили всіх немовлят з солевтратною ВГНЗ, але лише ~ 80% випадків простої вірилізуючої ВГНЗ, дали позитивну прогностичну цінність у 25% для немовлят (19). Зі спеціальним та чутливим скринінгом другого рівня ми могли б уникнути великої частки витрат і батьківської стривоженості, спостерігаючи за позитивними тестами неонатального скринінгу. Можна використовувати як біохімічні, так і молекулярно-генетичні підходи.

**Біохімічний скринінг другого рівня.** Обмеження імунологічних аналізів 17-ОНР включає справжнє підвищення його рівня у недоношених дітей, або тих, хто хворі, чи стресовані, а також відсутність специфічності антитіл. Органічна екстракція розчинника для підвищення специфічності імуноаналізу, в даний час використовується як скринінг другого рівня у кількох штатах США.

Однак прямий біохімічний аналіз стероїдів з використанням LC-MS/MS більш ефективний, ніж імуноаналіз при вирішенні цих проблем (78, 79). В таких аналізах час дослідження для окремих зразків становить від 6 до 12 хвилин, що непрактичний для скринінгу великої кількості зразків, але придатний для меншої кількості, які потребують скринінгу другого рівня з використанням висушених первинних зразків крові (78, 80). Прикметно, що ~40% зразків, які позитивні на

першому етапі скринінгу з імунологічними аналізами, фактично мають нормальні рівні 17-ОНР, виміряні шляхом РХТМС, що відповідає субоптимальній специфіці антитіл. Вимірювання співвідношення стероїдів може ще більше поліпшити скринінгову специфічність РХТМС. Один з підходів розглядав співвідношення, визначене як сума рівнів 17-ОНР та андростендіону, розділених на рівень кортизолу (81). Ця стратегія була використана на практиці як скринінг другого рівня в штаті Міннесота протягом 3 років (204 000 народжених) та поліпшувала позитивну прогностичну цінність скринінгу ВГНЗ (82), однак наступні повідомлення з аналогічного центру показали, що цей підхід був гіршим за тестування другого зразка за допомогою традиційного імунологічного аналізу (67, 68). Проте інші повідомили про значно кращі результати за використання LC-MS / MS (83, 84). Узгодженість результатів може бути поліпшена за рахунок обов'язкової участі в національних програмах тестування (85).

Вимірювання додаткових аналітів<sup>1</sup> або співвідношення аналітів також може поліпшити результати скринінгу. Наприклад, 21-деоксикортизол (продукується шляхом  $11\beta$ -гідроксилюванням 17-ОНР), як правило, не секретується у великих кількостях (навіть у недоношених дітей), і, таким чином, підвищені рівні дуже специфічні для дефіциту 21-ОН. В модифікованому протоколі LC-MS/MS використано співвідношення, визначене як сума рівнів 17-ОНР та 21-деоксикортизолу, поділена на рівень кортизолу, і цей параметр правильно ідентифікував усіх хворих дітей без хибно-позитивних результатів, з позитивним прогностичним значенням 100% (80). Відношення в сечі метаболітів прегнанетріолону і  $6\alpha$ -гідрокситетрагідрокортизону, виміряні за допомогою газової хроматографії й тандемної мас-спектрометрії (ГХТМС), також дало дуже добру специфічність, навіть у недоношених немовлят (86).

**Молекулярно-генетичний другий етап скринінгу.** Мутації CYP21A2 можуть бути виявлені в ДНК, екстрагованої з тих самих висушених плям крові, які використовуються для гормонального скринінгу. Методи детекції включають в себе протоколи дот-блоттинга (87), аналізи визначення лігування<sup>2</sup> (88, 89), кількісні ПЛР<sup>3</sup> в реальному часі (90, 91), повне секвенування (92) та міні-секвенування (93). Оскільки > 90% мутантних алелей несуть одну або декілька дискретних чисел мутацій, якщо не виявлено жодних мутацій, можна припустити, що особа не має патології. Якщо виявляється принаймні одна мутація, пацієнт потребує додаткового обстеження. Частка носіїв для класичної ВГНЗ у загальній популяції складає ~ 2%; якщо ця частота не була більшою серед немовлят з позитивним першим скринінгом (90), а 1% всіх перших скринінгів був позитивним, то за цією стратегією у 0,02% (1/5000) всіх немовлят буде позитивним другий етап скринінгу. Оскільки фактична частота ВГНЗ складає ~ 0,006% (~ 1/16 000), позитивна прогностична цінність цього підходу має скласти ~ 30%. Існує дві причини, чому ми не можемо використовувати аналіз одного зразка, щоб одразу діагностувати ВГНЗ. По-перше, гетерозиготний носій

<sup>1</sup> Аналіт - речовина чи інша складова системи, котра підлягає хімічному аналізу (прим.перекладача)

<sup>2</sup> Лігування - ковалентне з'єднання двох кінців молекул ДНК або РНК (прим.перекладача)

<sup>3</sup> ПЛР – полімеразні ланцюгові реакції (прим.перекладача)



відомої мутації класичного дефіциту 21-ОН може мати невизначену нову мутацію в іншому алелі. По-друге, багато алелей ВГНЗ несуть більше однієї шкідливої мутації, що робить неможливим встановлення фази (тобто, щоб визначити, чи є дві мутації на різних алелях чи на цій же алелі) без генотипування принаймні одного з батьків.

Кілька досліджень щодо генотипування зразків з програм скринінгу показали, що цей підхід є потенційно корисним доповненням до гормональних вимірювань (6, 87, 88, 90, 92, 94), але, наскільки нам відомо, відсутні масштабні дослідження щодо його ефективності як другого етапу скринінгу в реальному використанні.

Генотипування залишається більш дорогим і трудомістким, ніж LC-MS / MS на основі вибірки. Хоча обладнання для LC-MS / MS коштує дорого, багато програм скринінгу вже доступні для інших тестів.

### ***Баланс переваг і шкоди***

Комітет по написанню настанови встановлює більшу цінність перевагам повного встановлення діагнозу немовлятам з класичною ВГНЗ, і мінімізації наслідків неонатальних солевтратних криз, ніж додатковим витратам на спостереження за помилково-позитивними скринінгами

## **2. ПРЕНАТАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ**

- 2.1. Ми радимо клініцистам продовжувати вважати пренатальну терапію експериментальною. Таким чином, ми не рекомендуємо спеціальних протоколів лікування. (Некласифіковане положення належної практики)
- 2.2. Вагітним жінкам з ризиком носіння плоду з вродженою гіперплазією надниркових залоз і які розглядають можливість пренатального лікування, ми рекомендуємо проводити пренатальну терапію лише за протоколами, схваленими Незалежним етичним комітетом в центрах, здатних накопичувати результати з достатньо великої кількості пацієнтів і тому точніше визначити ризики та переваги. (1|⊕⊕⊕○)
- 2.3. Ми рекомендуємо, щоб дослідницькі протоколи для пренатальної терапії включали генетичний скринінг на ДНК Y-хромосоми у материнській крові, щоб вилучати плоди чоловічої статі з потенційних груп лікування. (Некласифіковане положення належної практики)
- 2.4. Ми радимо клініцистам продовжувати вважати пренатальну терапію експериментальною. Таким чином, ми не рекомендуємо спеціальних протоколів лікування. (Некласифіковане положення належної практики)

### ***Докази***

Настанови Ендокринного товариства 2010 року щодо ВГНЗ підсумували фізіологію пренатального лікування ВГНЗ та результати досліджень, опублікованих до кінця 2009 року (1). Пренатальна терапія з дексаметазоном спрямована на зниження вірилізації жіночих зовнішніх статевих органів та пов'язаної з нею ризиком соціальної стигматизації (95), необхідності реконструктивної хірургії та емоційного стресу, пов'язаного з народженням

дитини з атиповим статевим розвитком. Пренатальне лікування недоречно для плодів чоловічої статі, тому що ця форма ВГНЗ не порушує розвитку чоловічих геніталій. Пренатальна терапія не змінює потребу в терміновому застосуванні гормональної замісної терапії, необхідності ретельного медичного спостереження або ризику загрозованої життю солевтратної кризи, якщо терапія переривається. Деякі дослідники припускають, що пренатальне лікування дексаметазоном може знизити потенційну андрогенізацію мозку плода жіночої статі, але такі ефекти складно виміряти і не вони були досліджені систематично. У наступних пунктах описуються відповідні міркування стосовно пренатального лікування дексаметазоном.

Пренатальне лікування було запропоновано жінкам, які раніше народили дитину з ВГНЗ і знову завагітніли з тим самим партнером. Плід матиме шанс мати ВГНЗ 1: 4 і шанс бути жіночої статі 1: 2; таким чином, існує шанс 1: 8, що плід буде жіночої статі і мати ВГНЗ. Оскільки період, протягом якого геніталії плода можуть зазнати вірилізації, починається ~ 6 тижнів після зачаття, лікування слід розпочати через 6 - 7 тижнів. Оскільки генетична діагностика шляхом біопсії ворсинок хоріону не може проводитися до 10-12 тижнів, всі вагітності, що мають ризик ВГНЗ, повинні отримувати лікування, хоча лікування спрямоване тільки на одного з восьми плодів.

Спеціалізовані лабораторії можуть виконувати визначення статі з фетальної ДНК Y-хромосоми в крові матері з точністю 99% (96), що може поліпшити ймовірність лікування ураженого плода жіночої статі від 1: 8 до 1: 4. У дослідженні, присвяченому пренатальному лікуванню 258 плодів з ризиком ВГНЗ з 2002 по 2011 роки, тестування на ДНК Y -хромосоми запобігло терапії дексаметазоном лише 68% плодів чоловічої статі, хоча цей відсоток зростав впродовж дослідження (97). Ми рекомендуємо, щоб визначення пренатальної статі було включено до всіх протоколів дослідження пренатальної терапії; однак пренатальне визначення статі в деяких країнах є незаконним, щоб запобігти умиртвленню плоду жінок (98). Ми вважаємо, що в таких країнах не слід проводити дослідження з пренатальної діагностики та лікування. Використовуючи кров від обох батьків та ураженого пробанда і застосовуючи масивне паралельне секвенування ДНК в поєднанні з екстенсивним аналізом одонуклеотидних поліморфізмів біля гена CYP21A2, було можливо визначити генотип CYP21A2 у 14 із 14 плодів групи ризику протягом 3 тижнів після отримання фетальної ДНК у зразках крові матері (99). Цей підхід вимагає в даний час дорогого обладнання та висококваліфікованого персоналу, який знаходиться тільки в провідних дослідницьких центрах, але підхід перспективний для майбутнього.

На відміну від кортизолу та преднізолону, дексаметазон не інактивується плацентарним 11 $\beta$ HSD2 і легко доходить до плоду. Тому практично у всіх звітах про пренатальне лікування використовують дексаметазон, як правило, у дозах 20 мкг/кг маси тіла вагітної матері, максимально до 1,5 мг/д. За нормальних нелікованих вагітностей фетальний рівень кортизолу низький у дуже ранньому гестаційному періоді та підвищується протягом 8-12 тижнів, тоді як відбувається диференціювання зовнішніх геніталій (100); фетальний кортизол становить лише

~ 10% від материнського рівня в середині вагітності (101), а потім збільшується протягом третього триместру. Якщо дексаметазон вільно перетинає плаценту, то доза 20 мкг/кг маси тіла матері може досягти ефективних рівнів глюкокортикоїду (ГК), що перевищує типові фетальні рівні для середини вагітності приблизно в 60 разів (102). Жодне дослідження не проводило систематичного тестування на зменшення дози в пізніх термінах вагітності.

**Ефективність.** Доступні докази щодо фетальних результатів та наслідків у матері від пренатального лікування дексаметазоном, що мають низьку або дуже низьку якість з причини методологічних обмежень та малих розмірів вибірки. Систематичний огляд та мета-аналізи звітів про пренатальну терапію, опубліковані до серпня 2009 р., містять лише чотири дослідження, які включали контрольну групу та надавали достатньо даних для аналізу (103). Серед 325 вагітностей, яких лікували дексаметазоном, уражені плоди жіночої статі мали середньозважену різницю за шкалою Прадера -2.33 (95% ДІ, -3.38 до -1.27). Дані, що стосуються мертвородження, спонтанних абортів, вад розвитку плода та нейропсихологічних наслідків, були нечисленими, а дані про тривалі спостереження не повідомлялись. Окрім окремих клінічних випадків з серпня 2009 року з'явилися лише дві серії випадків пренатальної терапії ВГНЗ. Відомості щодо існуючої практики в Нью-Йорку повідомляють про 63 пролікованих плодів жіночої статі з класичною ВГНЗ, з яких 15 були з нормальними жіночими геніталіями, 26 мали легку вірилізацію (стадії за Прадером 1 - 2), а 17 - тяжку (стадії за Прадером від 3 до 5) (середня оцінка 1,7) (104). У 10-річному французькому дослідженні серед 112 пролікованих ембріонів жіночої статі в 14 мали ВГНЗ з дефіцитом 21-гідроксилази, а три - з дефіцитом 11-гідроксилази; з цих 17 дівчат, у 12 при народженні були нормальні жіночі геніталії і 3 мали помірну вірилізацію, тоді як 2, яких було проліковано пізно, мали значний ступінь вірилізації (97). Таким чином, пренатальне лікування дексаметазоном ефективно в зниженні вірилізації геніталій уражених плодів жіночої статі. Погані результати, як правило, пов'язані з відстроченим лікуванням чи некомплаєнтністю (105).

**Материнська безпека.** Деякі дослідження повідомляють про збільшення, прибавки зумовленої вагітністю маси тіла, стрії, набряк, дистрес шлунку та перепади настрою, але мінімальну частоту гіпертензії та гестаційного діабету (94, 103). Деякі жінки відзначали кушингоїдні ознаки та підвищений апетит, і багато жінок відзначали, що вони відмовляться від пренатального лікування наступної вагітності. Таким чином, пренатальне лікування пов'язане з незначними, але керованими материнськими ускладненнями, які, як видається, не представляють серйозного ризику для матері.

**Безпека плоду.** Американська FDA класифікує дексаметазон як лікарську речовину категорії С, безпеку якого під час вагітності не встановлено: згідно з Американською FDA, "Дослідження тваринної репродукції продемонстрували побічні ефекти на плід, і відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження у людей, але потенційні переваги можуть вимагати застосування препарату у

вагітних жінок, незважаючи на потенційні ризики "(106). Настанови Ендокринного товариства 2010 року щодо ВГНЗ розглянули попередні дослідження щодо безпеки пренатальної терапії дексаметазоном та іншими трансплацентарними глюкокортикоїдами (ГК) (1); тут повторюються лише найважливіші. Нещодавні дослідження висвітлюють чотири проблемні сфери: потенційну тератогенність, вагу при народженні, мозок / поведінку та потенційні віддалені наслідки.

**Тератогенність.** Відповідно до даних з дослідних тварин про те, що дексаметазон може спричиняти розщелину піднебіння, Національне дослідження із запобігання вродженим вадам розвитку (National Birth Defects Prevention Study) розглянуло 1769 новонароджених з розщепленою губою з / без розщелини піднебіння, що народилися у жінок, які отримували ГК протягом першого триместру, виявивши статистично підвищений ризик орофациальних розщелин порівняно з 4143 контрольних дітей (107). Нещодавня доповідь про випадки захворювання називає перший відомий приклад орофациальної щілини у дівчинки з ВГНЗ після її пренатального лікування з дексаметазоном (108). Гостра енцефалопатія була зареєстрована у двох немовлят, які отримували пренатально дексаметазон, але ясно, чи цей стан пов'язаний з впливом пренатальних стероїдів (109). Тератогенні ефекти дексаметазону, що спостерігаються в моделях тварин, включають дисгенезію нирок, зменшення числа  $\beta$ -клітин підшлункової залози, порушення толерантності до глюкози та підвищений систолічний та діастолічний артеріальний тиск, що обговорювалось раніше (1). Триває накопичення доказів впливу дексаметазону у численних дефектах розвитку: введення дексаметазону плодам щурів змінює печінкове програмування та збільшує накопичення ліпідів (110). Порушення розвитку щитовидної залози при зменшенні кількості фолікулярних клітин і C-клітин спостерігалось в іншому дослідженні (111). Інкубація яєчників плоду людини від 8 до 11 тижнів після запліднення дексаметазоном в дозі, що відповідає пренатальній терапії ВГНЗ, знизилася щільність гермінативних клітин за рахунок збільшення апоптозу в оогонії (112). До теперішнього часу повідомлялося лише про ~ 800 плодів, яких лікували дексаметазоном у першому триместрі вагітності, і потенційну тератогенність не було оцінено у всіх плодів.

**Маса тіла при народженні та ускладнення.** Багаторазове використання бетаметазону антенатально може поліпшити стан легень у недоношених немовлят, але це асоціюється зі зменшенням ваги новонароджених, довжини тіла та окружності голови (113-116). Так само, новонароджені з потенційною ВГНЗ, які зазнають антенатального впливу дексаметазону, при народженні мають номінально нормальну вагу, але тим не менш важать приблизно на 400 г менше, ніж в нормі (117). Знижена вага при народженні збільшує ризик виникнення в дорослому віці хронічних розладів, зокрема гіпертензії, діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань (118); одне дослідження показало зв'язок недостатнього харчування плоду з впливом ГК (119). Молоді дорослі, які зазнали антенатального впливу ГК, мали збільшену жорсткість аорти (120). ГК-рецептори рясно експресовані на артеріях пластинки хоріону плаценти;

хронічний вплив ГК *in vitro* збільшує вазореактивність, підвищує судинну резистентність і потенційно сприяє гіпертензії (121). Ці спостереження щодо причин розвитку хвороб в дорослих викликали занепокоєння з приводу потенційного пренатального "програмування" внаслідок фетального впливу дексаметазону (119, 122-124).

**Мозок і поведінка.** Про несприятливий вплив ГК на розвиток мозку було повідомлено в дослідженнях у людей і тварин (125-127). У гризунів дексаметазон пригнічує дозрівання нейронів гіпокампу *in vitro* (128) та *in vivo* (129-131), також дексаметазон обмежує проліферацію нервових клітин-попередників у культивованих ембріональних нейросферах миші (132).

Невелике шведське дослідження з добрим дизайном не виявило розбіжностей у інтелекті, здатності до навчання чи довгостроковій пам'яті між дітьми, які зазнавали впливу дексаметазону, чи були без нього, але діти першої групи мали слабшу вербальну робочу пам'ять, знижену здатність схоластичного самосприйняття та підвищену тривожність соціальної самооцінки (133); навпаки, їх батьки описували їх більш товариськими, ніж групи контролю (134). В хлопчиків, яких лікували пренатально, була ослаблена чоловіча і посилена нейтральна поведінка, що передбачало непередбачувані наслідки гендерної рольової поведінки (135). Подальше дослідження шведської групи показало, що негативні наслідки дексаметазону мали статеву специфічність. Здорові дівчата, які отримували дексаметазон, порівняно з дівчатами контрольної групи показали гірші результати тесту інтелекту Векслера III для дітей (Wechsler Intelligence Test for Children III), а також візуально-просторової робочої пам'яті. Навпаки, хлопці не виявили когнітивних порушень (136). Причини передбачуваного специфічного для статі ефекту дексаметазону невідома.

Систематичний огляд та метааналіз декількох досліджень не виявили суттєвих відмінностей у поведінці чи темпераменті в залежності від впливу пренатального лікування дексаметазоном (103, 137, 138). Інше дослідження не виявило впливу на оперативну пам'ять дітей, які зазнавали короткочасного впливу – як тих, хто мав ВГНЗ, або без цієї хвороби, але у дівчат з ВГНЗ, які зазнавали лікування протягом всієї вагітності, були за кількома оцінками більш сповільненими ментальні процеси, ніж в контролі (139). У дуже невеликому дослідженні з Польщі повідомлялося про поліпшення нейрокогнітивних функцій у дівчат з ВГНЗ, які отримували пренатально дексаметазон, хоча дівчата без патології, які отримували дексаметазон, мали гірше візуальне сприйняття та зорову пам'ять (140). Відмінності між дослідженнями можуть відображати неадекватну вибірку, невідповідний контроль або результат постнатального зв'язку між немовлятами та матерями, що може частково пом'якшити наслідки впливу на плід ГК (141). Незважаючи на те, що дані не є остаточними, будь-які несприятливі наслідки дексаметазону для розвитку мозку були б неприйнятними.

Довгострокові наслідки дії ГК на плід були вивчені у немовлят, чиї матері отримували дексаметазон або бетаметазон, щоб сприяти дозріванню легень плоду (142). У цьому контексті пренатальний вплив ГК змінює гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, посилює відповідь кортизолу на стрес (143) з

несприятливими наслідками для психічного здоров'я у дитинстві та підлітковому віці (144). Довгострокові ефекти постнатальних ГК на головний мозок людини включають зниження пам'яті та об'єму гіпокампу (145), зменшення об'єму кори мозочка (146), зниження когнітивної функції (147-149), збільшення психопатології та зменшення якості життя (QOL) (148, 150).

У майбутніх дослідженнях побічних ефектів слід враховувати два суперечливі фактори. По-перше, особи з ВГНЗ, які не були піддані впливу дексаметазону, можуть мати зменшену робочу пам'ять або короткочасну пам'ять (137, 138). По-друге, жінки з ВГНЗ мали нижчі результати тестів для робочої пам'яті, швидкості обробки інформації, діапазону цифр та матричних міркувань порівняно з контролем (151). МРТ головного мозку показав вплив на білу речовину, гіпокамп, таламус, мозочок і мозковий стовбур; магнітно-резонансна спектроскопія також показала зниження вмісту холіну у скроневій долі. Пацієнти, які отримували вищі дози ГК, мали більші відхилення (151).

### **Потенційні довгострокові наслідки.**

Довгострокові наслідки впливу на плід ГК описані добре (116). Ретроспективне епідеміологічне дослідження показало, що антенатальний дексаметазон, який використовується для індукування дозрівання легень на пізніх термінах вагітності є незалежним фактором ризику розвитку астми у віці від 3 до 6 років (152). Серед 24 передчасно народжених дітей, які пренатально отримали дексаметазон для дозрівання легень, частота астми та алергічних розладів була вищою у віці від 2 до 5 років, ніж відповідно у 16 дітей групи контролю (153). Дослідження на щурах, які отримували дексаметазон під час вагітності, показали зниження чутливості до ГК та експресії рецепторів (154), а також пригнічення вроджених цитокінів з індукцією адаптивних цитокінів (155).

Особи, які отримали антенатально бетаметазон 30 років тому, мали підвищену резистентність до інсуліну, а 7% - підвищений базальний кортизол (156). Антенатальні синтетичні ГК змінюють метилування фетальної ДНК гризунів, постійно впливаючи на експресію генів, що беруть участь у вуглеводному гомеостазі та програмуванні гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (157). Короткий вплив материнського дексаметазону знижує експресію ферментів надниркового стероїдогенезу у мишей під час їх дорослішання (158). Зміна метилування ДНК, очевидно, лежить в основі довгострокового впливу на плід як ГК, так і материнського стресу (129-131). Вплив на наступні покоління може відображати ефекти попередників гермінативних клітин на гонади, що розвиваються (112). Незалежно від того, в якій мірі на зміни, що спостерігаються в моделі гризунів, впливає пренатальний дексаметазон, зміни в організмі людини не можуть бути легко визначені.

### **Баланс переваг і шкоди**

Антенатальне лікування ВГНЗ залишається спірним і являє собою невирішені етичні питання. Як наслідок, практичні настанови Ендокринного товариства за 2010 р. зазначають, що "пренатальна терапія продовжує вважатися експериментальною" (1). З тих пір в Швеції група, що вивчала пренатальне лікування, припинила таке лікування через "можливі несприятливі побічні

ефекти" (159). Німецьке товариство дитячої ендокринології та діабетології спільно з п'ятьма іншими німецькими медичними товариствами дійшло висновку, що "Пренатальна терапія ВГНЗ все ще є експериментальною терапією" (160). В "Американському журналі акушерства та гінекології" в рубриці "Клінічна думка" було зроблено висновок, що "ризик переважають переваги" (102). Аналіз ризик-переваги має враховувати необхідність лікувати багато плодів без ВГНЗ, хоча й нетривало, проте без очевидної користі для лікування одного плоду жіночої статі з ВГНЗ; проблематичним робить цей підхід накопичені дані, що свідчать про потенційний тривалий ризик від фетальної терапії дексаметазоном. Тому на підтвердження попереднього експертного висновку, комітет з написання настанов надає більш високе значення уникненню непотрібного внутрішньоутробного впливу дексаметазону на плід і матір та запобіганню потенційної шкоди, пов'язаної з цим впливом, ніж мінімізації емоційних втрат батьків та пацієнтів від нетипового розвитку зовнішніх статевих органів.

Преімплантаційна<sup>1</sup> генетична діагностика та інші прогресивні допоміжні репродуктивні технології є додатковими опціями (161, 162), але несуть власний ризик та етичні суперечки (163), але це не входить в контекст цих настанов.

### 3. ДІАГНОСТИКА ВГНЗ

- 3.1. Ми рекомендуємо скеровувати немовлят з позитивними результатами скринінгу новонароджених на вроджену гіперплазію надниркових залоз до дитячих ендокринологів (якщо вони доступні в регіонах) та за необхідності оцінити результати тесту стимуляції косинтропіном. (1|⊕⊕⊕⊙)

***Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні процедура повідомлення аномального результату НС регламентована Порядком проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого Наказом МОЗ України від 01.10.2021 року. №2142*

- 3.2. В осіб з симптомами, що виникли в пізньому неонатальному періоді ми рекомендуємо провести рано вранці (до 8:00) аналіз в сироватці базовий рівень 17-ОНР за допомогою РХТМС. (1|⊕⊕⊕⊙)
- 3.3. У осіб з граничними рівнями 17-ОНР ми рекомендуємо визначити повний профіль надниркових гормонів після тесту стимуляції косинтропіном, щоб диференціювати дефіцит 21-ОН від інших ферментних дефектів. (1|⊕⊕⊕⊙)
- 3.4. У осіб із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо проводити генетичне обстеження лише тоді, коли результати профілю надниркових гормонів після тесту стимуляції косинтропіном неоднозначні, або стимуляція косинтропіном не може бути коректно виконана (тобто пацієнт отримує глюкокортикоїд) або з метою генетичного консультування. (2|⊕⊕⊕⊙)

<sup>1</sup> - Преімплантація – те, що відбувається між заплідненням яйцеклітини і її імплантацією в стінку матки (примітка перекладача).

**Технічне зауваження:** Генотипування щонайменше одного з батьків допомагає в інтерпретації результатів генетичних тестів через складність локусу CYP21A2

### **Коментарі робочої групи**

Робоча група пропонує внести зміни до розділу діагностики згідно з даними оновлених настанов (*Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision)*) (*Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175 та Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Review of Factors Affecting Screening Accuracy*) (*Int. J. Neonatal Screen. 2020, 6, 67; doi:10.3390/ijns6030067 www.mdpi.com/journal/ijns*):

- Якщо під час НС рівень 17-ОНР перевищує порогове значення, для негайного обстеження слід провести детальне ендокринологічне обстеження новонародженого, незалежно від наявності чи відсутності клінічних симптомів, таких як атипові зовнішні геніталії, гіперпігментація шкіри або симптоми чи ознаки надниркової недостатності.
- Щоб діагностувати ВГНЗ внаслідок дефіциту 21-ОН (21-ОНД), слід звернути особливу увагу на симптоми надниркової недостатності, такі як погане годування, втрата ваги та блювання. При появі симптомів надниркової недостатності або біохімічних аномалій, зокрема гіпонатріємію, гіперкаліємію або метаболічний ацидоз, лікування ГК слід розпочати до підтвердження діагнозу 21-ОНД
- Діагностика солевтратної форми у немовлят з високим рівнем 17-ОНР:
  - Ретельне обстеження загального стану дитини та виявів хвороби, зокрема симптоми надниркової недостатності. Важка втрата солі ( $Na < 130$  мекв/л або  $K > 6,0$  мекв/л) зазвичай виникає протягом другого тижня життя.
  - Для діагностування 21-ОНД та диференціації її форми (солевтратної, простої вірильної) провести вимірювання в крові АКТГ, електролітів, глюкози, альдостерону плазми, реніну плазми та аналіз газів крові. Рівень альдостерону може бути підвищений у пацієнтів із погано контрольованими або нелікованими іншими захворюваннями.
- Діагностика НКВГНЗ.
 

Є більш легкою формою ВГНЗ, яка зазвичай не потребує втручання в період новонародженості та раннього дитинства. Хоча неklasична форма не є основною метою неонатального масового скринінгу, певну кількість неklasичних випадків можна виявити за допомогою скринінгу.
- Діагностичні тести
  - Найбільш цінним діагностичним тестом є вимірювання рівня 17-ОНР у сироватці крові. Рівні 17-ОНР можуть бути підвищені і при інших типах ВГНЗ (дефіцит 11 $\beta$ -гідроксилази, 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази та оксидоредуктази цитохрому P450), а також хибно підвищені внаслідок



*перехресної реакції. Тому у разі сумнівності потрібні повторні тести зі стимуляцією 17-ОНР і АСТН.*

- *Обстеження для оцінки проявів хвороби*
  - *Початкова оцінка порушень статевого розвитку (DSD). Атипова будова зовнішніх статевих органів свідчить про DSD. Хоча більшість випадків атипових геніталій з невизначеною статтю є наслідком ВГНЗ, негайне обстеження для отримання вичерпних клінічних даних для визначення патофізіології DSD є важливим. На додаток до хромосомного аналізу слід провести фізичне обстеження для оцінки вірилізації зовнішніх статевих органів та УЗД локалізації статевих залоз, а також розміру та форми внутрішніх статевих органів. Зокрема, у пацієнтів з каріотипом 46, XX з дефіцитом 21-ОН або 11 $\beta$ -гідроксилази яєчники диференціюються нормально, знаходяться в черевній порожнині. УЗД допомагає визначити локалізацію статевих залоз і анатомічну оцінку внутрішніх статевих органів.*
- *Клінічна картина ВГНЗ*
  - *Ступінь вірилізації зовнішніх статевих органів оцінюють за класифікацією Прадера. Рівень 17-ОНР у всіх новонароджених з атиповими зовнішніми статевими органами слід вимірювати відразу після народження. Хоча деякі випадки 46, XX демонструють зовнішні статеві органи чоловічого типу, такі випадки можна відрізнити від випадків 46, XY за відсутністю яєчок у скрото-лабіальних складках. У 46, XX випадках гонадами є яєчники, які розташовані в черевній порожнині. Розтягнута довжина пеніса не є відповідним показником для ідентифікації вірилізації зовнішніх статевих органів у 46, XY випадках. Гіперпігментацію шкіри можна розпізнати на зовнішніх статевих органах, пахвовій западині, губі та роті, і це єдиний прояв у 46, XY випадках. Гіперпігментація шкіри швидко зникає після початку терапії глюкокортикоїдами.*

*Робоча група пропонує додати проведення оцінки ступеня вірилізації за шкалою Прадера, що є сталою світовою практикою у пацієнтів з аномальною будовою зовнішніх статевих органів*

- *Диференційна діагностика.*
  - *Рівень 17-ОНР може бути підвищеним не лише при 21-ОНД, а й при передчасних пологах, дуже ранньому постнатальному періоді, інших типах ВГНЗ, пухлинах НЗ та синдромах із надмірним ростом.*
  - *У недоношених новонароджених залишкова кора НЗ, в якій 21-ОН експресується на низькому рівні, призводить до підвищеного синтезу 17-ОНР порівняно з таким у доношених новонароджених.*
  - *Вважається, що деякі неідентифіковані стероїдні метаболіти з кори НЗ плода при імуноаналізі перехресно реагують з 17-ОНР. Це пояснює більшість хибнопозитивних результатів під час НС на 21-ОНД, що дає надзвичайно низьку позитивну прогностичну цінність при гестаційному віці <37 тижнів. Рівні 17-ОНР у сироватці крові тимчасово підвищуються*

в інших станах, таких як ранній неонатальний період протягом перших 48 годин життя та фізичний стрес через серйозну хворобу та інфекційні захворювання. Хибнопозитивні випадки внаслідок перехресних реакцій можна зменшити за допомогою РХТМС.

- Усі три форми ВГНЗ (з дефіцитом 11 $\beta$ -гидроксилази, 3 $\beta$ -гидроксистероїддегідрогенази, оксидоредуктази цитохрому P450) мають дефіцит ГК, але клінічні ознаки різняться (атипові зовнішні статеві органи при народженні), як і терапевтичні підходи. Хоча більшість випадків з високим рівнем 17-ОНР є 21-ОНД, детальне дослідження для підтвердження діагнозу 21-ОНД є необхідним.

#### - Скринінг недоношених новонароджених

Незрілість надниркових залоз, особливо у недоношених новонароджених, сприяє зниженню точності скринінгових аналізів 21ОНД, коли зразки збирають протягом перших кількох днів життя. Фокус-групи експертів рекомендували модифіковані алгоритми скринінгу недоношених дітей, щоб мінімізувати ризик як хибнонегативних, так і хибнопозитивних скринінгів. Ендокринне товариство схвалило практику Міннесоти повторного скринінгу недоношених немовлят з низькою вагою (<1800 г) у віці 2 і 4 тижнів. Подібним чином Інститут клінічних лабораторних стандартів (CLSI) рекомендує, щоб усі недоношені (<37 тижнів вагітності) і немовлята з низькою вагою при народженні (<2500 г) проходили скринінг під час надходження у відділення інтенсивної терапії новонароджених (NICU), а також у віці 48–72 год після народження, якщо початковий скринінг був проведений менше ніж через 24 години життя. Остаточний скринінг також рекомендується на 28 день життя. Серед трьох груп існує консенсус, що у недоношених новонароджених необхідний моніторинг концентрації 17ОНР 2–3 рази протягом першого місяця життя для підвищення точності тестування.

#### **Докази**

У новонароджених з позитивним скринінгом рішення про те, чи повідомляти тільки первинного лікаря або дитячого ендокринолога, залежить від наявності субспеціалістів (47). Як правило, лікар первинної медичної допомоги слідкує за помірно підвищеним 17-ОНР з повторенням у зразку плями крові з фільтрувального паперу і оцінює підвищені значення з рівнями в сироватці електролітів і 17-ОНР. Якщо ці вимірювання є ненормальними, клініцист скеровує немовля до дитячого ендокринолога.

Другий етап скринінгу з РХТМС дозволяє ефективно вимірювати панель стероїдів і дозволяє діагностувати інші форми ВГНЗ, як це було показано для дефіциту 11 $\beta$ -гидроксилази (164, 165). Якщо базальні результати в сироватці або з фільтрувального паперу не достатньо інформативні, необхідно провести діагностику пацієнта за допомогою тесту стимуляції косинтропіном (166). Існуючі норми призначені для тестів з використанням фармакологічної дози косинтропіну (АКТГ [1-24]) 0,25 мг, введеної внутрішньовенно (у дітей з дуже

низькою масою тіла, доза може бути зменшена до 0,125 мг), що максимально стимулює кору надниркових залоз. Цей діагностичний тест відрізняється від тесту зі стимуляцією низькою дозою АКТГ, який використовується для оцінки інтактності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (167). Зразки повинні бути отримані перед та через 60 хвилин після введення косинтропіну. Як мінімум, слід виміряти кортизол та 17-ОНР, але 17-ОНР може бути підвищений за наявності інших ферментативних дефектів, зокрема, дефіциту 11 $\beta$ -гідроксилази, рідше - дефіциту 3 $\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогенази або дефіциту оксидоредуктази P450. Щоб провести повне диференціювання різних ферментних дефектів, які можуть бути потенційною причиною ВГНЗ, клініцисти повинні в ідеалі надсилати зразки до ендокринної референс-лабораторії для вимірювання за допомогою РХТМС 17-ОНР, кортизолу, 11-деоксикортикостерону, 11-деоксикортизолу, 17-ОН-прегенолону, дегідроепіандростерону та андростендіону. Якщо у маленьких дітей проблема з об'ємом крові або венозним доступом, забір проби можливо здійснити лише через 60 хвилин після внутрішньовенного або внутрішньо м'язового введення косинтропіну. Співвідношення показників особливо корисні для розрізнення ферментативних дефектів (164, 165). Як альтернатива вибірці крові, можуть бути проаналізовані зразки сечі в декількох спеціальних центрах, з використанням ГХТМС або РХТМС; цей підхід забезпечить аналогічний за точністю біохімічний діагноз (168).

Тести на стимуляцію косинтропіном слід відкласти до завершення перших 24-48 годин життя. Існує висока частота як помилково-позитивних, так і помилково-негативних результатів, коли клініцисти отримують зразки відразу після народження. У разі дефіциту 21-ОН, як правило, підвищений рівень також інших стероїдів, зокрема 21-деоксикортизол, андростендіон і тестостерон.

У осіб за раннього дитинства із симптомами ВГНЗ, для скринінгу на ВГНЗ за допомогою РХТМС повинні використовуватися зразки сироватки, отримані до 8 ранку. У жінок, які менструюють, рекомендується проводити відбір проб у ранню фолікулярну фазу. На рисунку 2 наведено зразок діагностичної стратегії (169-172). Стимуляція косинтропіном необхідна для пацієнтів з невизначеними базовими рівнями 17-ОНР. Для пацієнтів з недіагностичними стимульованими значеннями 17-ОНР, особливо тих, хто отримує терапію ГК, діагноз може підтвердити генотипування (171, 176, 177).



**Рисунок 2. Діагностика дефіциту 21-гідроксилази (21-ОНД).**

Референтні стандарти для гормональної діагностики були отримані з посилань (170, 171, 173, 174). Ці діагностичні порогові виявляються подібними для аналізів РХТМС з обмежених даних (175). Зверніть увагу, що випадково виміряні рівні 17-ОНР можуть бути нормальними за НКВГНЗ; отже, рівні 17-ОНР слід визначати рано вранці (до 8 ранку). Для менструюючих жінок вимірювання стероїдів слід проводити у фолікулярну фазу і вони можуть відрізнятися залежно від використовуваного аналізу. Особи, які мають класичну ВГНЗ, як солевтратну, так і просту вірільну форми дефіциту 21-ОН, зазвичай мають нестимульовані значення 17-ОНР у кілька тисяч. Зауважимо, що іноді складно клінічно відрізнити класичні і некласичні форми ВГНЗ без синдрому втрати солі.

Гормональні фенотипи добре корелюють з генотипами *CYP21A2*; проте, генотипування не може виявити витрату солі. Наприклад, генотипування може виявити *IVS2* солевтратної та простої вірільної форм (35, 178, 179). Гетерозиготи мають трохи підвищений 17-ОНР після стимуляції АКТГ, але існує частковий збіг з неураженими особами (173). Як маркери гетерозиготності використовувалися й інші аналіти (180, 181), але генотипування є найкращим методом виявлення гетерозигот. Гетерозиготи не потребують медичного лікування, але їм слід провести генетичне консультування (див. розділ 6.3).

#### **Коментар робочої групи:**

Показання для проведення *CYP21A2*-генотипування:

##### Для осіб обох статей

- Підвищені рівні 17-ОНР, виявлені під час неонатального скринінгу на ВДКН
- Втрата солі та затримку розвитку
- Передчасне статеве дозрівання
- Прискорене зростання в дитинстві, зниження прогнозованого дорослого зросту
- Підвищені концентрації андрогенів (тестостерону), 17-ОНР і 21-дезоксикортизолу
- Пацієнти-транссексуали або трансгендери перед операцією зі зміни статі
- Виявлення носійства у родичів групи ризику та партнерів хворих на ВДКН або носіїв мутації гену *CYP21A2*
- У пар перед ЕКО та штучним заплідненням

- Пренатальна діагностика вагітності з групи ризику
- Гіперплазія надниркових залоз (пухлини)

Для жінок

- Явна клінічна симптоматика, надто вірилізація зовнішніх статевих органів
- Значні ознаки вірилізації, включаючи гірсутизм або *acne vulgaris*
- Диференційна діагностика у хворих на СПКЯ
- Безпліддя, повторні викидні, порушення менструального циклу

Для чоловіків

- Набряк яєчок, що відображає зростання залишків надниркових залоз у тканині яєчок (*testicular adrenal rest tumors, TART* - пухлини яєчок з адреналової тканини)

Джерело: EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency. S.Baumgartner-Parzer, M.Witsch-Baumgartner, W.Hoepfner. *European Journal of Human Genetics* (2020) 28:1341–1367 <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0653-5>

#### 4. ЛІКУВАННЯ КЛАСИЧНОЇ ВГНЗ

- 4.1. В осіб, які зростають, із класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо підтримуючу терапію гідрокортизоном. (1|⊕⊕⊕⊕)

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні проводити діагностику, лікування і моніторинг немовлят і дітей з ВГНЗ з 21-ОНД повинні лікарі дитячі ендокринологи.

- 4.2. В осіб, які зростають, із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо використовувати пероральну суспензію гідрокортизону та не рекомендуємо хронічне застосування глюкокортикоїдів тривалої дії. (1|⊕⊕⊕⊕)
- 4.3. У новонароджених і в ранньому дитинстві ми рекомендуємо до схеми лікування застосовувати флудрокортизон та додавання натрію хлориду. (1|⊕⊕⊕⊕)
- 4.4. У дорослих з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо використовувати щоденно гідрокортизон та/або глюкокортикоїди тривалої дії разом із мінералокортикоїдами за клінічними показаннями. (1|⊕⊕⊕⊕)
- 4.5. У всіх осіб з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо стежити за ознаками передозування глюкокортикоїдів, а також за ознаками недостатньої нормалізації андрогенів, щоб завдяки лікуванню оптимізувати профіль надниркових стероїдів. (1|⊕⊕⊕⊕)
- 4.6. В усіх осіб з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо стежити за ознаками дефіциту або надлишку мінералокортикоїдів. (1|⊕⊕⊕⊕)

#### **Докази**

Правильне лікування ГК запобігає наднирковій кризі і вірилізації, дозволяючи майже нормальному росту та розвитку в дитинстві. Управління класичною ВГНЗ є складним балансуванням між гіперандрогенією та гіперкортицизмом. Для пацієнтів-немовлят клініцисти можуть перевищувати

рекомендовані дози ГК, щоб зменшити помітно підвищений рівень надниркових гормонів, але важливо швидко знизити дозу при досягненні їх цільових рівнів. Необхідна періодична переоцінка. Спроби повністю нормалізувати рівень 17-ОНР зазвичай призводять до передозування з ознаками синдрому Кушинга. Немовлята з класичним дефіцитом 21-ОН потребують ГК на додаток до лікування МС та додавання хлориду натрію. Потреба в натрієві в нормально зростаючих новонароджених становить  $\sim 1$  ммоль/кг на добу - кількість, що міститься в жіночому молоці. Проте у пацієнтів з солевтратною формою ВГНЗ, ця кількість недостатня, і рекомендоване додавання натрію хлориду (182). В ідеалі, для додавання солі слід використовувати стандартний розчин солі, приготований аптекою або стандартними таблетками натрію хлориду. Застосування хлориду натрію може бути не обов'язковим, якщо застосовувати високу дозу флудрокортизону (183); однак, особливо важливо спостерігати за артеріальним тиском у немовлят, які потребують лікування високими дозами МК, внаслідок такої що коливається здатності незрілих ниркових каналців реабсорбувати натрій. Клініцистам слід періодично повторно переглядати дози МК та натрію, виходячи з артеріального тиску, активності натрію, калію та активності реніну плазми крові (АРП).

Хоча дефект біосинтезу альдостерону клінічно очевидний лише при солевтратній формі, субклінічний дефіцит альдостерону присутній у всіх формах дефіциту 21-ОН (184, 185) і найкраще його оцінюють за співвідношенням альдостерону до АРП (184). Отже, всі особи з класичною ВГНЗ потребують терапії флудрокортизоном та адекватним додаванням в харчування натрію, починаючи з дитинства. Підтримування балансу натрію має важливе значення для еуволемії та для зниження вазопресину та АКТГ, що дозволяє зменшувати дози ГК і тим самим сприяти кращому зростанню (186).

В дитячому віці кращим ГК є гідрокортизон, оскільки його короткий період напіввиведення мінімізує несприятливі побічні ефекти, характерні для тривало діючих, більш потужних ГК, особливо пригнічення росту (табл. 2) (187). За даними одного дослідження очікуваний ефект преднізолону щодо пригнічення росту був приблизно в 15 разів більш сильним, ніж у гідрокортизону (188); дексаметазон може бути в 70-80 разів більш сильним, ніж гідрокортизон (189). Хоча неспиртові суспензії гідрокортизону досягають рівнів кортизолу, порівнянних з такими, які досягаються за допомогою таблеток гідрокортизону (190), пероральні суспензії гідрокортизону-ципіонату були недостатніми для досягнення контролю ВГНЗ у дітей (191) через нерівномірність розподілу у рідкій формі. Хороший контроль може бути досягнутий шляхом перорального введення подрібнених, зважених таблеток гідрокортизону, змішаних з невеликим об'ємом рідини, при необхідності, безпосередньо перед введенням. Рецептурні аптеки повинні бути обрані для надійності при приготуванні дуже малих доз або спеціальних лікарських препаратів, оскільки були повідомлення про точність змінної дози в складених препаратах (192-194).

**Таблиця 2.** Підтримувальна терапія у зростаючих пацієнтів з ВГНЗ

Препарати	Загальна денна доза	Розподіл протягом доби
ГК: гідрокортизон, таблетки	10–15 мг/м <sup>2</sup> ·добу	3 рази за добу
МК: флудрокортизон, таблетки	0.05–0.2 мг/добу	1–2 рази/добу за добу
Додавання натрію хлориду	1–2 г/д (17–34 мЕкв/д) немовлятам	Розподілене на кілька годувань

Ці дози і схеми вказані як приклади і не повинні розглядатися як обмежувальні у виборі для кожного конкретного пацієнта.

Недостатньо даних, щоб рекомендувати дробовий розподіл доз протягом дня або емпіричне дозування у ранні ранкові години (195). Коли дози перевищують 20 мг/м<sup>2</sup> на добу у дітей грудного віку або 15-17 мг/м<sup>2</sup> на добу у підлітків, спостерігається зниження стандартної шкали відхилень (SDS), що призводить до зниження стандартного відхилення зросту (SDS) (196-199).

**Коментар робочої групи:** Відсутні чіткі данні щодо оптимальної дози ГК на початковому етапі лікування. Початкова доза ГК, що рекомендується, у неонатальному періоді становить 25–100 мг/м<sup>2</sup>/добу, а у разі ризику або підозрі на наднирковий криз – 100 мг/м<sup>2</sup>/добу. Після пригнічення продукції надниркових андрогенів або очікуваного збільшення маси тіла після початку лікування дозу ГК швидко знижують кожні 5-7 днів і переводять на підтримуючу терапію до досягнення віку 3-4 тижнів. Підтримуюча доза ГК для немовлят - 10-20 мг/м<sup>2</sup>/добу, для інших вікових груп – 10-15 мг/м<sup>2</sup>/добу. Дозу та спосіб введення слід підбирати індивідуально залежно від стану пацієнта та клінічного досвіду.

Стадія	Гідрокортизон (мг/м <sup>2</sup> /добу, тричі на добу)	Флудрокортизон * (мг/добу, двічі на добу)	Натрію хлорид (г/кг/добу)
Неонатальна	25-100**	0,025-0,2	0,1-0,2
Неонатальна, Немовлята	10-20	0,025-0,2	0,1-0,2
Малюки Дошкільний вік Школярі Підлітки	10-15	0,025-0,2	

\*Флудрокортизон і натрію хлорид потрібні для солевтратної форми ВГНЗ. Дозування їх ґрунтується на рівнях калію і натрію в сироватці крові, активності реніну в плазмі або його концентрації, прибавки маси тіла і АТ. \*\* Доза ґрунтується на тяжкості клінічних проявів. У разі підозри на наднирковий криз – негайно ввести в/в болюс гідрокортизону (25-50 мг/м<sup>2</sup>)

*Джерело: Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) (Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175*

У таблиці 2 наводяться пропонувані рекомендації щодо дозування. Відбуваються відмінності в абсорбції гідрокортизону та періоді його напіврозпаду, що може впливати на потребу в його дозуванні (200). Хоча лікування преднізолоном і дексаметазоном ефективно для пригнічення надниркових андрогенів у дітей з ВГНЗ, ці більш потужні лікарські засоби частіше, ніж гідрокортизон, перешкоджають зростанню тіла, і їх не можна рутинно рекомендувати. Під час статевого дозрівання, навіть якщо замісна терапія та комплаєнтність адекватні, контроль може бути недостатньо оптимальним через збільшення кліренсу кортизолу (201). Дорослий зріст хворих з ВГНЗ негативно корелює з дозою ГК, призначеній в ранньому пубертаті; пацієнти, які отримували на початку пубертату гідрокортизон в добовій дозі <20 мг/м<sup>2</sup>, значно вищі, ніж ті, хто отримували більш високі дози гідрокортизону (187). Тому, як і у молодших пацієнтів, важливо в період статевого дозрівання лікувати найменшою ефективною дозою для досягнення цілей лікування.

При завершенні зростання або при наближенні його завершення можуть призначатись ГК тривалої дії (табл. 3), хоча переважним для лікування залишається гідрокортизон. Немає рандомізованих контрольованих досліджень, що передбачають тривале спостереження за дорослими, які отримують різні режими лікування класичної ВГНЗ, і практика коливається (202, 203).

**Коментар робочої групи:** дексаметазон несприятливо впливає на метаболізм і якість життя, тому в якості замісної терапії глюкокортикоїдами першої лінії рекомендуються гідрокортизон або преднізолон. Якщо використовується дексаметазон, його слід починати з нижчої дози.

*(Джерело Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) (Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175)*

**Таблиця 3.** Підтримувальна терапія, запропонована для пацієнтів із завершеним ростом

Глюкокортикоїд тривалої дії	Запропонована доза (мг/добу)	Добова доза
Гідрокортизон	15–25	2–3
Преднізон	5–7.5	2
Преднізолон <sup>a</sup>	4–6	2
Метилпреднізолон	4–6	2
Дексаметазон <sup>a</sup>	0.25–0.5	1
Флудрокортизон	0.05–0.2	1–2

<sup>a</sup> Суспензія або еліксир можуть дозволити поліпшити титрування дози для цих препаратів.



**Коментар робочої групи:** Нині в світі розроблені нові технології доставки глюкокортикоїдів: пероральні таблетки з двофазним вивільненням гідрокортизону та безперервна підшкірна інфузійна помпова терапія гідрокортизону для більш фізіологічного заміщення, а також селективні антагоністи рецепторів кортикотропін-релізінг гормону.

Оптимальна доза заміщення флудрокортизону у дорослих (як у немовлят і дітей) достатньо не вивчена. Потреба в МК зменшується з віком, оскільки сироватковий альдостерон високий, а мРНК ниркового рецептора МК низька при народженні (204), також в більшості раціонів вміст солі високий. Більшість негіпертензивних дорослих з класичною ВГНЗ зазнають позитивного ефекту від тривалого лікування флудрокортизоном. Вимога щодо заміни МК повинна бути переглянута під час переходу від педіатричної до дорослої медичної допомоги.

**Коментар робочої групи:** У європейських та американських рекомендаціях МК рекомендується призначати всім пацієнтам із класичною ВГНЗ, проте відсутні чіткі докази того, що МК корисні для всіх пацієнтів. Пацієнтам з повільним набором ваги, високою активністю або концентрацією реніну в плазмі та порушеннями електролітного балансу (гіпонатріємія та гіперкаліємія) слід діагностувати сільвтратну ВГНЗ і лікувати МК, навіть якщо їх не призначали раніше. Якщо терапію ГК починають з високих доз (100 мг/м<sup>2</sup>/добу гідрокортизону), дефіцит МК іноді виникає при зниженні доз ГК замість підтримуючої терапії.

Рекомендовано додатково вводити натрію хлорид для новонароджених та немовлят в дозі 0,1-0,2 г/кг/добу 3-8 разів на добу. Замісна терапія хлоридом натрію зазвичай не потрібна після дитинства, оскільки з віком підвищується чутливість до МК. Повідомляється, що високі дози МК не вимагають додаткового прийому натрію хлориду.

Джерело *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision)* (Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175

Усунення симптомів гіперандрогенії у молодих жінок може потребувати лікування крім ГК і МК також антагоністами андрогенних рецепторів. Оральні контрацептиви, що містять дроспіренон, ефективно знижують синтез як надниркових, так і яєчникових андрогенів, хоча це не впливає на рівень кортизолу (205), артеріального тиску, АРП або рівень калію в сироватці (206). Пероральні контрацептиви, однак, не можуть замінити лікування ГК і МК за класичної ВГНЗ, хоча деякі жінки з НКВГНЗ з клінічними проявами можуть віддавати перевагу такому лікуванню. Спіронолактон є відносно протипоказаним як антагоніст андрогенів при солевтратній формі ВГНЗ, оскільки він є антагоністом також МК і може викликати зменшення об'єму крові. Лікування гірсутизму виходить за рамки цих настанов і обговорюється окремо в іншій настанові Ендокринного Товариства (207).

**Коментар робочої групи:** Дексаметазон протипоказаний при вагітності, оскільки не метаболізується у плаценті та не проникає до плода.

Джерело *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision)* (*Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175

### **Баланс переваг і шкоди**

Запропонований вибір ГК надає більше значення зменшенню негативного впливу на зростаючих дітей, ніж на зручність.

### **Стресове дозування**

- 4.7. Всім пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують терапії глюкокортикоїдами, у таких ситуаціях, як хвороби з гарячою ( $> 38,5^{\circ} \text{C}$ ), гастроентерит з дегідратацією, тяжка хірургія, що супроводжується загальною анестезією та серйозною травмою, ми рекомендуємо збільшувати дозу глюкокортикоїдів. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.8. Пацієнтам із вродженою гіперплазією надниркових залоз під час щоденних розумових та емоційних стресів та нетяжких захворювань та/або перед звичайними фізичними вправами ми не рекомендуємо збільшувати дози глюкокортикоїдів. (1|⊕⊕○○)
- 4.9. Пацієнтам із вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують лікування, ми рекомендуємо завжди мати із собою або носити медичну ідентифікацію, яка вказує на наявність надниркової недостатності. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.10. Ми рекомендуємо проводити навчання пацієнтів із вродженою гіперплазією надниркових залоз та їх опікунів та тісно контактувати задля профілактики надниркової недостатності і збільшення дози глюкокортикоїдів (але не мінералокортикоїдів) при інтеркурентних захворюваннях. (1|⊕⊕⊕○)
- 4.11. Ми рекомендуємо оснастити кожного пацієнта з вродженою гіперплазією надниркових залоз комплектом із препаратом ін'єкційного глюкокортикоїду для невідкладного застосування та навчити парентеральному самостійному його введенню (молодих та пацієнтів старшого віку) або правилам застосування (батьків або опікунів) глюкокортикоїдів для невідкладної допомоги. (1|⊕⊕⊕○)

### **Докази**

У пацієнтів з тяжкими формами дефіциту 21-ОН відсутня можливість виробляти достатню кількість кортизолу у відповідь на стрес, наприклад, хворобу з лихоманкою, гастроентерит з дегідратацією, хірургічну операцію або травму, а тому хворі потребують збільшення дози ГК під час таких епізодів (табл. 4). На відміну від підтримуючого лікування з прийомом препаратів тричі на день, ми пропонуємо стресове дозування кожні 6 годин (208). У дослідженнях із залученням дітей із неураженими наднирковими залозами, які перенесли анестезію і незначну хірургічну операцію, кортизол в сироватці крові не

перевищував 10 мкг/дл (276 нмоль/л) (209). Отже, потреба в стресовому дозуванні під час незначних процедур повинна оцінюватися індивідуально.

**Таблиця 4.** Пропоновані стресові дози ГК в лікуванні адреналової кризи

Вік пацієнта	Початкова парентеральна доза гідрокортизону
Новонароджені і діти дошкільного віку	25 мг
Діти шкільного віку	50 мг
Дорослі	100 мг

Надалі внутрішньовенний гідрокортизон може вводитись в дозі, яка складає  $\frac{1}{4}$  початкової парентеральної дози гідрокортизону (вище), даної кожні 6 год.

У дослідженні, що базувалось на опитування 122 дорослих з класичною ВГНЗ, найбільш поширеними причинами розвитку надниркової кризи були респіраторні та шлунково-кишкові інфекції (210). У популяційному проспективному дослідженні 102 баварських дітей з класичною ВГНЗ, 27,5% з них зазнавали надниркової кризи або гіпоглікемії, головним чином протягом перших 4-х років життя, в першу чергу ті, у кого була солевтратна форма ВГНЗ (211). У Додатку А наведено посилання на навчальне відео для екстреного внутрішньо м'язового введення гідрокортизону.

Коли вводяться стресові дози гідрокортизону, МК не потрібні, оскільки гідрокортизон може активувати МК рецептори (212). Пацієнти повинні повернутись до підтримуючих доз гідрокортизону після стабілізації і уникнути голодування під час гострих захворювань. У зв'язку з ризиком гіпоглікемії та дисбалансу електролітів, батьків слід навчати давати маленьким дітям пероральну глюкозу та додавати електроліти. Неможливість перорального введення розчинів або медикаментів вимагає негайної медичної допомоги і парентерального введення ГК та ізотонічних розчинів для запобігання надниркової кризи. Парентеральне введення ГК не завжди проводиться персоналом екстреної служби; ми рекомендуємо, щоб пацієнти були забезпечені флаконами гідрокортизону для ін'єкцій і були навчені вводити препарат внутрішньо м'язово. Рутинні фізичні вправи і психологічний стрес (наприклад, тривога і академічні іспити) не вимагають збільшення дозування ГК (213). Немає жодних доказів, що підтверджують використання додаткових ГК для тривалих тренувань.

**Коментар робочої групи:** Однак у деяких повідомленнях зазначається, що при важких фізичних навантаженнях, таких як марафон або триатлон, дозу глюкокортикоїдів слід збільшувати.

Джерело *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision)* (*Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175

Дорослі з класичною ВГНЗ повинні продовжувати проводити ідентифікацію медичного попередження та ін'єкційні ГК при екстрених

випадках, оскільки 20% надниркових криз у хворих з ВГНЗ виникають у дорослому віці, найчастіше при шлунково-кишкових захворюваннях (210). Реєстр 588 осіб з ВГНЗ показав коефіцієнт ризику для смерті 2,3 (CI, 1,2–3,3), що дорівнює 6,5-річному середньому скороченню тривалості життя (214), пов'язаному з наднирковими кризами. Окремі детальні рекомендації доступні в попередніх настановах Ендокринного товариства щодо первинної надниркової недостатності (215).

### Моніторинг терапії

- 4.12. Пацієнтам віком до 18 місяців із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити суворий моніторинг протягом перших 3 місяців життя і надалі кожні 3 місяці. Після 18 місяців ми рекомендуємо проводити контроль кожні 4 місяці. (1|⊕⊕○○)
- 4.13. Педіатричним пацієнтам із вродженою гіперплазією надниркових залоз для визначення адекватності лікування глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами ми рекомендуємо крім біохімічних вимірювань проводити регулярне оцінювання швидкості росту, маси тіла, артеріального тиску, а також фізикальних обстежень. (1|⊕⊕○○)
- 4.14. Педіатричним пацієнтам із ВГНЗ у віці після 2 років ми рекомендуємо щорічно проводити оцінку кісткового віку до досягнення зросту близько до дорослого. (Некласифіковане положення належної практики)
- 4.15. Дорослим із вродженою гіперплазією надниркових залоз для оцінки адекватності замісної терапії глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами ми рекомендуємо крім проведення біохімічних вимірювань проводити щорічні фізикальні огляди, які включають оцінки артеріального тиску, індексу маси тіла та визначення наявності кушингоїдних ознак (1|⊕⊕○○)
- 4.16. Дорослим із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити моніторинг лікування шляхом послідовних синхронізованих вимірювань гормонів у порівнянні зі схемою прийому ліків та часу доби. (1|⊕⊕○○)
- 4.17. Ми рекомендуємо, щоб клініцисти не повністю пригнічували ендогенну секрецію надниркових стероїдів дорослим із вродженою гіперплазією надниркових залоз для запобігання несприятливого впливу на лікування. (1|⊕⊕⊕○)

**Коментар робочої групи:** Для моніторингу лікування зазначені ендокринологічні обстеження рекомендовано проводити вранці перед введенням глюкокортикоїдів.

*Джерело Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) (Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175*

### Докази

Проводити регулювання препаратів для ВГНЗ складно. У немовлят завдання полягає в тому, щоб знайти відповідну дозу флудрокортизону, не викликаючи гіпертензії, оскільки чутливість до МК природно збільшується

протягом першого року життя. У проспективному дослідженні 33 осіб з класичною ВГНЗ, яку діагностовано завдяки неонатальному скринінгу, більше ніж половина пацієнтів зазнали гіпертензії в перші 18 місяців життя (216). У популяційному дослідженні дітей (n = 716; віковий діапазон від 3 до 18 років) доза флудрокортизону була пов'язана з артеріальним тиском, а діти з регулярно вимірюваним АРП мали нижчий кров'яний тиск, ніж ті, що не мали визначали АРП).

**Коментар робочої групи:** Показники терапії МК включають артеріальний тиск, рівні електролітів та реніну в сироватці. Оскільки надлишок МК підвищує АТ навіть у дитинстві, рекомендується регулярне його вимірювання. Ренін плазми не завжди є надійним індикатором стану новонароджених та дітей грудного віку, оскільки він показує фізіологічно високу активність чи концентрацію реніну. Низький рівень реніну в плазмі передбачає надлишок МК або натрію хлориду. Показники реніну в плазмі не повинні бути пригнічені, але бути близькими до верхньої межі норми або незначно підвищеними. Чутливість до МК може бути варіативною у різних пацієнтів, а також з віком. Тому навіть після раннього дитинства необхідні повторні оцінки дозування МК.

*Джерело Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) (Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175*

Характерні особливості анамнезу хвороби включають вік, коли з'являється лобкове волосся, несподіване збільшення розмірів фалосу чи довжини тіла, поява дорослого запаху поту і симптоми потягу до солі або надниркового кризу. При обстеженні слід виявити можливі прискорену швидкість зростання, ознаки вірилізації й прогресування кісткового дозрівання, що відбуваються внаслідок тривалого недостатнього лікування. Навпаки, зниження швидкості зростання, прискорене збільшення маси тіла і високий кров'яний тиск відбуваються внаслідок тривалого надмірного лікування. Лабораторні дані повинні вказувати на необхідність коригування дози до того, як відбудуться зміни у рості, кістковому віці та фізичних ознаках. Кістковий вік є запізнілим показником попереднього неадекватного пригнічення надниркових залоз і тому його слід застосовувати розсудливо. Рентгенівське дослідження кісткового віку не є корисними до 2-річного віку; слід уникати надмірного опромінення. Якщо кістковий вік наближається до пубертатного рівня в невідповідно ранньому віці, обґрунтоване тестування на вторинний центральний/ГнРГ-залежний передчасний статевий розвиток.

**Коментар робочої групи:** У пацієнтів віком від 2 років, у яких спостерігається аномальне прискорення зростання або статевого дозрівання, слід проводити визначення кісткового віку двічі на рік.

*Джерело Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) (Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175*

Сироваткові 17-ОНР і андростендіон є традиційними показниками адекватності ГК при ВГНЗ. Зовсім недавно було встановлено, що метаболіти, такі як 21-дезоксикортизол і 11-оксистероїди, можуть забезпечити більш пряме свідчення утворення прекурсорів андрогенів надниркових залоз при ВГНЗ (218, 219). Стероїди можуть бути виміряні в крові, слині (220), сечі (86), або у пробах крові висушених на фільтрувальному папері (221, 222). РХТМС є золотим стандартом для вимірювання крові та слини, тоді як ГХТМС є рекомендованим методом для вимірювання гормонів у сечі. Циркадний ритм і час прийому ГК впливають на показники стероїдів (223). Таким чином, рекомендується проводити моніторинг лікування шляхом послідовного за часом вимірювання гормонів. Повна супресія рівня 17-ОНР в сироватці не є метою лікування, а вказує на надмірне лікування. Рівні андростендіону слід оцінювати за нормами, відповідними для статі і віку. Вимірювання АКТГ не корисне у пацієнтів з ВГНЗ. Пацієнти з ВГНЗ з прийнятним лікуванням, як правило, мають рівні 17-ОНР і андростендіону на верхній межі норми до помірно підвищені при постійному вимірюванні. Клініцисти повинні коригувати дози в контексті загальної клінічної картини, а не тільки на основі однієї лабораторної оцінки. Ми не надаємо специфічних цільових рівнів надниркових стероїдів, оскільки лабораторні референтні діапазони варіативні, різний час забору зразків крові, і необхідно враховувати всю клінічну картину.

#### ***Коментарі робочої групи:***

- 1) *Цільовий діапазон рівнів 17-ОНР у сироватці до ранкової дози становить 4–12 нг/мл як у дитинстві, так і у дорослому віці та <5,9 нг/мл у підлітковому віці.*
- 2) *Профіль надниркових стероїдів у сечі є корисним біохімічним індикатором лікування. Зокрема, для моніторингу терапії було запропоновано вимірювання в сечі прегнанітріолу (РТ) - метаболіту 17-ОНР. Вимірювання значень РТ у першій ранковій сечі більш практичне і корисне, оскільки РТ першого ранку пов'язано з 17-ОНР до прийому ранкової дози ГК.*
- 3) *Мета терапії 21-ОНД глюкокортикоїдами – пом'якшення надлишку андрогенів, уникаючи ятрогенного надлишку ГК. Ознаки неадекватної терапії ГК такі:*

#### *Якщо доза ГК недостатня*

- *Прояви дефіциту кортизолу*
  - *Наднирковий криз*
  - *Симптоми хронічного дефіциту кортизолу (втомлюваність, слабкість, нудота, втрата апетиту, запаморочення, гіпотензія, втрата ваги...)*
  - *Гіперпігментація шкіри (вторинна внаслідок надлишку АКТГ)*
- *Прояви надлишку надниркових андрогенів*
  - *Гірсутизм,*
  - *Акне*
  - *Нерегулярний менструальний цикл*
  - *Андрогенна алопеція (у підлітків і дорослих жінок)*

- Зростання TART
- Прискорення росту (у дітей - до закриття зон росту)
- Раннє адренархе/пубархе
- Передчасний і ранній статевий розвиток (у дітей)
- Кліторомегалія (у дітей)
- Збільшення секреції сальних залоз (у дітей)
- Дорослий запах поту (у дітей)

Якщо доза ГК надмірна

- Прояви надмірного заміщення кортизолу:

- Кушингоїдні ознаки
- Збільшення ваги
- Центральне ожиріння
- Метаболічний синдром
- Оеопороз
- Безсоння
- Підвищений апетит
- Уповільнення темпів росту (у дітей)

Джерело: Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2021 Nov 30;186(1):R1-R14. doi: 10.1530/EJE-21-0794. PMID: 34735372; PMCID: PMC8679847

Поширеність пухлин яєчок з адреналової тканини (testicular adrenal rest tumors (TART) коливається, збільшуючись після 10 років (203, 224). Скринінг за допомогою ультразвукових досліджень яєчок повинен починатися в підлітковому віці. Немає даних, які б свідчили про те, як часто це має бути зроблено, але, на думку експертів, кожні 1-2 роки у безсимптомних чоловіків, або частіше у пацієнтів з симптоми хвороби. Оптимізація лікування ГК може обмежити виникнення TART на ранній стадії і запобігти прогресуючому їх росту, що призводить до безпліддя (див. також розділ про фертильність).

Принципи моніторингу лікування ГК у дорослих хворих з ВГНЗ дещо відрізняються від тих, що рекомендовані у дітей, з переносом уваги на репродуктивну функцію і хронічні ускладнення більше, ніж на дозрівання скелета. Не встановлено ні оптимальних біомаркерів, ані цільових показників, і клініцисти повинні коригувати дози ГК перш за все з використанням клінічних показників. Для жінок андростендіон і тестостерон є хорошими параметрами контролю захворювання (202), та слід розглядати додаткові тести в контексті порушень менструального циклу і ознак надлишку андрогенів. Для жінок із затримкою зачаття лікування ГК повинно бути спрямоване на досягнення рівня прогестерону у фолікулярній фазі <0,6 нг/мл (2 нмоль/л), з більш жорстким контролем, ніж для жінок, які не намагаються вагітніти, часто вимагаючи дози преднізолону перед сном (225). Дозу флудрокортизону та / або додавання солі слід титрувати по артеріальному тиску, АРП відповідно до віку та показників калію в сироватці. Для чоловіків пригнічені гонадотропіни є вірогідною ознакою неплідності, а підвищений рівень ФСГ свідчить про пошкодження яєчок у чоловіків з TART (226). Чоловіки з великими TART можуть також мати низький ранковий рівень тестостерону, що вказує на погану функцію клітин Лейдіга

(227). Відношення андростендіону до тестостерону у чоловіків з еугонадізмом становить  $<0,5$ ; показник  $>2$  свідчить про поганий контроль ВГНЗ зі значною фракцією тестостерону надниркового походження (228). Наявність TART не корелює строго зі ступенем контролю (229). Таблиця 5 ілюструє використання різних показників при лікуванні дорослих з класичною ВГНЗ. Питання TART обговорюється нижче (див. розділ 6 про тривале лікування).

**Таблиця 5.** Корисність різних показників для моніторингу ВГНЗ

Пацієнти	Показник	Фізіологія	Цілі та коментарі
Всі вікові групи	Ренін плазми	Статус об'єму	Від низького до нормального, якщо без гіпертензії
	Калій	Замісні МК	Мета - норма
	Натрій	Замісні ГК і МК	Мета - норма
	Тестостерон	Загальні андрогени	Мета - норма або близько норми
	Андростендіон	Переважаю надниркового походження	Мета - норма або близько норми
	Глобули, що зв'язує статеві гормони	Тестостерон-зв'язувальний білок	Для розрахунку вільного і біологічно активного тестостерону
	17-ОНР	Варіативність	Нормальний показник свідчить про надмірне лікування
Чоловіки	Тестостерон	Надниркового або гонадного походження	Інтерпретувати аномальні значення в контексті рівнів гонадотропінів і андростендіону
	Гонадотропіни	Стан гонадної осі	Низькі свідчать про поганий контроль
	Андростендіон	Переважаю надниркового походження	Мета $<0.5 \times$ тестостерон
	Аналіз сперми	Фертильність	Мета - норма
Жінки	Прогестерон у фолікулярній фазі	Коли підвищений, то переважно надниркового походження	Мета $<0.6$ нг/мл ( $<2$ нмоль/л) для жінок, які намагаються завагітніти

## 5. ЛІКУВАННЯ НЕКЛАСИЧНОЇ ВРОДЖЕНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

5.1. Дітям та підліткам із некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз із невідповідно раннім початком та швидким прогресуванням пубархе або кісткового віку та у підлітків, які мають явні ознаки



вірилізації, ми пропонуємо призначати терапію глюкокортикоїдами. (2|⊕⊕○○)

**Технічне зауваження:** ризики та переваги терапії глюкокортикоїдами слід розглянути та обговорити з сім'єю пацієнта.

5.2. Безсимптомним невагітним особам з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо терапію глюкокортикоїдами. (1|⊕⊕⊕○)

5.3. Хворим із неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які в минулому отримували лікування ми пропонуємо спробувати припинити терапію, коли вони досягнуть зросту дорослої людини або усунуті інші симптоми. (2|⊕⊕⊕○)

5.4. Дорослим жінкам із неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які мають неприйнятну для них гіперандрогенію або безпліддя, ми пропонуємо лікування глюкокортикоїдами. (2|⊕⊕○○)

5.5. Для більшості дорослих чоловіків із неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, ми пропонуємо лікарям головним чином не призначати щоденну глюкокортикоїдну терапію. (2|⊕○○○)

**Технічне зауваження:** виключення становлять безпліддя, testicular adrenal rest tumors<sup>1</sup> або пухлини надниркових залоз, а також фенотипи, проміжні між класичним та неklasичним фенотипами.

5.6. Пацієнтам із неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз під час великих операцій, травм чи пологів ми пропонуємо застосовувати стресове дозування гідрокортизону лише в тому випадку, якщо пацієнт має субоптимальну (<14-18 мкг/дл, <400-500 нмоль/л) відповідь кортизолу на косинтропін або ятрогенне пригнічення надниркових залоз. (2|⊕○○○)

**Технічне зауваження:** діапазон дано для граничних меж кортизолу, враховуючи більшу специфіку нових аналізів кортизолу (див. нижче).

Експертна думка припускає, що для осіб з безсимптомною НКВГНЗ терапія не виправдана (230, 231). Комітет з написання настанови пропонує, лікувати дітей з неналежно раннім виникненням оволосіння тіла і статевим запахом, тільки коли кісткове дозрівання достатньо прискорене, щоб негативно вплинути на майбутній зріст. За наявності передчасного пубертату без випередження кісткового віку клініцисти можуть відмовитися від лікування під ретельним контролем. У підлітків з нерегулярними менструаціями та акне симптоми зазвичай поліпшуються протягом 3 місяців лікування ГК, тоді як ремісія гірсутизму більш складна на монотерапії ГК. Як і за інших андрогенних розладів, оральні контрацептиви з антиандрогенами або без них є, ймовірно, найкращим підходом для лікування гірсутизму в жінок з НКВГНЗ (171, 207, 232, 233). Для пацієнтів, які отримували лікування в дитинстві або підлітковому віці, може бути доцільним розглянути можливість зменшення і припинення лікування ГК після досягнення зросту, близько до дорослого.

<sup>1</sup> Testicular adrenal rest tumours (TARTs) - це доброякісні АКТГ-залежні пухлини, які виникають у чоловіків з вродженою гіперплазією надниркових залоз, і якщо їх не лікувати, вони можуть знищити тканину яєчок. Пригнічувальне лікування кортикостероїдами може призвести до регресії цих пухлин яєчка.

Якщо жінка з НКВГНЗ, яка не отримувала лікування ГК, стала вагітною, то її не потрібно лікувати під час вагітності. Два ретроспективні дослідження вагітностей серед жінок з НКВГНЗ виявили, що більшість вагітностей наставали до діагностики НКВГНЗ у матері (234, 235). Лікування ГК проводилося для індукування фертильності у 23% (234) і 42% (235) випадках. Обидва дослідження повідомили про підвищену частоту викиднів у ~25% тих, хто не отримував ГК, і у 6% тих, хто отримував ГК. Третє дослідження не виявило різниці в частоті викиднів між жінками, які отримували ГК і які не лікувались, але у першій групі був коротший час до зачаття (236). Таким чином, жінки, що страждають на неплідність, можуть отримати користь від лікування ГК для зачаття та підтримки вагітності.

Наявні дані вказують на те, що TART у чоловіків з НКВГНЗ надзвичайно рідкісні (237); отже, у цих чоловіків профілактичний прийом ГК не виправданий. Відсутні докази клінічно значущого дефіциту кортизолу або надниркової кризи при НКВГНЗ, і ми не пропонуємо замісну терапію у нелікованих раніше осіб з НКВГНЗ під час важкого стресу, якщо в них не було зафіксовано субнормальну відповідь кортизолу під час діагностичної стимуляції косинтропіном. Деякі особи з НКВГНЗ (60% в одному невеликому дослідженні) показали неадекватну реакцію на стимуляцію косинтропіном, але жоден не мав явних епізодів надниркової недостатності (171, 238, 239). Діапазон cut-off кортизолу зазначається як 14-18 мкг/дл, частково внаслідок варіативності глобуліну, що зв'язує кортикостероїди, а також тому, що нові аналізи з більшою специфічністю дають нижчі показники (240).

Особи з генотипами P30L/null і деякими мутаціями de novo складають проблематичну популяцію, оскільки їх біохімічні та клінічні фенотипи перевищують класичну/некласичну межу. Деякі з цих пацієнтів отримують користь від хронічної терапії низькими дозами гідрокортизону

## 6. ТРИВАЛЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВРОДЖЕНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

### Перехід до дорослої медичної допомоги

- 6.1. Пацієнтам підліткам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо почати перехід до дорослої медичної допомоги за кілька років до виходу з дитячої ендокринології. (2|⊕○○○)

**Технічне зауваження:** під час цього переходу ми рекомендуємо використовувати спільні клініки, до яких входять дитячі, репродуктивні та дорослі ендокринологи та урологи.

*Коментар робочої групи.* На момент розробки даної клінічної настанови в Україні перехід до дорослої медичної допомоги здійснюється дітям після 18 років.

- 6.2. Дівчаткам підліткам із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо визначати гінекологічний анамнез та проводити обстеження,

щоб впевнитись в функціональній жіночій анатомії, відсутності стеноза або порушень відтоку менструальної крові. (2|⊕⊕○○)

### **Докази**

Кілька оглядів, але не контрольованих досліджень, описують, як перевести пацієнтів з ВГНЗ з педіатричного до дорослого догляду. Наші пропозиції базуються на клінічному досвіді (241–244). Дорослі жінки з ВГНЗ часто згадують візити в дитинстві до свого лікаря як високо нав'язливі. Таким чином, після проведення першої операції клініцисти повинні уникати гінекологічних обстежень, якщо або доки пацієнтка не зазнає затримки або болісних менструацій, запланованої сексуальної активності або вагітності.

Дівчата-підлітки з вірилізуючою ВГНЗ повинні звертатися до лікаря-гінеколога та/або дитячого хірурга/уролога для проведення обстеження сечостатевої системи, коли це необхідно, із седацією або анестезією. Пацієнтка і, якщо необхідно, її родина, повинні обговорити, чи потрібна операція. У відповідний час медична/хірургічна команда, до якої, в ідеалі, входить репродуктивний ендокринолог, повинна обговорити питання сексуальної активності, контрацепції та фертильності. Акушери повинні знати, що, незважаючи на ~ 90% випадків нормальної вагітності, жінки з класичною ВГНЗ мають низьку фертильність (0,25 народжених живими на одну жінку проти 1,8 у загальній популяції) (225). При НКВГНЗ 72% вагітностей завершуються народженням живої дитини (236).

Поступовий перехід підлітків до допомоги для дорослих ідеально дозволить консолідувати стосунки пацієнта з дорослим лікарем до того, як пацієнт припинить свої стосунки з дитячим ендокринологом, як правило, після 18 років. На цьому етапі пацієнтам слід нагадати про важливість продовження лікування ГК. Погана медична прихильність серед дорослих з ВГНЗ сприяє депресії та підвищенню смертності (245). Необхідно розглянути проведення вимірювання базової мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК), а у чоловіків - ультразвукового дослідження яєчок. Молоді чоловіки повинні бути поінформовані щодо ризику виникнення TART (див. розділ 6.5).

### **Генетичне консультування**

6.3. Ми рекомендуємо медичним працівникам, які поінформовані щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз, забезпечити генетичне консультування дітям з вродженою гіперплазією надниркових залоз, підліткам, що переходять до дорослої медичної допомоги, дорослим із некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз під час діагностування, а також партнерам пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які планують вагітність. (1|⊕⊕○○)

**Коментар робочої групи:** На момент розробки даної клінічної настанови в Україні медико-генетичне консультування здійснюється у обласних медико-генетичних центрах/консультаціях/ кабінетах за місцем проживання дитини, а також в деяких приватних клініках.

### *Докази*

Генотип ВГНЗ і фенотип добре корелюють; сиблінги з ВГНЗ зазвичай, але не завжди, мають подібні симптоми і ступені жіночої вірилізації. Для цього аутосомно-рецесивного розладу існує 25% вірогідність того, що кожен наступний сиблінг вперше захворілого хворого буде мати ВГНЗ і 50%-ву ймовірність того, що кожен буде асимптомним носієм. На основі класичної частоти ВГНЗ, що складає від 1:10000 до 1:20000 (23, 43, 44, 52), 1:50 - 1:71 осіб у загальній популяції є гетерозиготами. Використовуючи середнє значення 1:60 (~2%), у пацієнта з класичною ВГНЗ була б вірогідність 1:120 мати дитину з класичною ВГНЗ. Для НКВГНЗ майже 70% діагностованих хворих є складними гетерозиготами, що несуть один алель, що викликає класичний ВГНЗ, і один, який викликає НКВГНЗ (171, 246). Більш м'яка мутація обумовлює фенотип, що означає наявність у пацієнта НКВГНЗ, але потомство пацієнта має 50% шанс успадкувати алель класичної ВГНЗ. Теоретично, і без генотипування, батько чи мати з НКВГНЗ має ризик ~1: 250 мати дитину з класичною ВГНЗ  $[(0,7 \times 0,5) \times (0,02 \times 0,5) = 0,4\%]$ . Однак у двох ретроспективних аналізах дітей, народжених жінками з НКВГНЗ, ризик був вищим – від 1,5% до 2,5% (234, 235). Подібні ризики були виявлені у змішаній групі чоловіків з ВГНЗ і НКВГНЗ (247). Щоб уточнити ризик, до планування вагітності рекомендується проводити генотипування СYP21A2.

### **Консультація щодо фертильності**

6.4. Особам з вродженою гіперплазією надниркових залоз та порушенням фертильності ми пропонуємо звернутися до ендокринолога - репродуктолога та / або спеціаліста з фертильності. (2|⊕⊕○○)

### *Докази*

У чоловіків з ВГНЗ часто страждає фертильність (226, 237, 248–250). До загальних факторів, що сприяють безпліддям чоловіків, належать наявність TART, пригнічення гонадотропінів і тестикулярна недостатність. За даними одного дослідження чоловіки з ВГНЗ, народжені після введення неонатального скринінгу, мали нормальну фертильність (247).

Поширеність TART у хлопчиків з класичною ВГНЗ віком від 2 до 18 років, коливається від 21% до 28% (227, 251); існує мало досліджень, що описують TART у чоловіків з НКВГНЗ. Поширеність TART збільшується з віком, але значно варіює у чоловіків з класичною ВГНЗ. Ці пухлини часто зазнають регресу за інтенсивної ГК-терапії, якщо вони виявлені рано (див. розділ 6.13) (252). Наявність TART є предиктором безпліддя (226, 248, 253). Поширеність цих пухлин коливається в межах від 0% до 94%, в залежності від досліджуваної популяції (254, 255). TART зазвичай невеликі і двосторонні, не пальпуються, але легко виявляються при УЗД (227, 251). TART не мають зл�якісних ознак, але можуть призвести до обструктивної азооспермії та безпліддя (248). Коли пухлини не реагують на інтенсивну терапію ГК, можна виконати екстракцію тестикулярної сперми (256). Супресія секреції гонадотропінів високими рівнями надниркових андрогенів також погіршує фертильність; це очевидно, коли співвідношення андростендіон-тестостерон > 2. Для збереження фертильності

варіантом може бути банк сперми. В одному дослідженні було показано, що чоловіки з ВГНЗ мали менше стабільних гетеросексуальних зв'язків, ніж контрольна група відповідного віку (255), тоді як більш нові дані не показали таких відмінностей у відносинах, але зазначили зниження сексуальної активності серед чоловіків з ВГНЗ (247).

Декілька досліджень показали, що з різних причин лише меншість жінок з класичною ВГНЗ намагаються завагітніти (225, 257). Ті, хто бажає зачати, можуть досягти майже нормальної частоти вагітності за рахунок оптимізації лікування ГК та МК з адекватною супресією прогестерону у фолікулярній фазі ( $<0,6$  нг/мл = 2 нмоль/л, табл. 5) (225). Фактори поза ВГНЗ, такі як непрохідність труб і ендометріоз, можуть сприяти безпліддю і повинні бути усунуті. Пухлини яєчників з адреналової тканини виявляються зрідка, порівняно з TART (258). Фертильність в контексті НКВГНЗ обговорюється в розділі 5. Індукція овуляції та екстракорпоральне запліднення, а також інші допоміжні репродуктивні технології можуть бути розглянуті для жінок, у яких ці заходи виявляються недостатніми.

### **Ведення вродженої гіперплазії надниркових залоз та некласичної вродженої гіперплазії надниркових залоз під час вагітності**

- 6.5. Ми рекомендуємо жінкам з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які неплідні або мають анамнез попереднього викидня, лікування глюкокортикоїдом, який не проходить через плаценту. (1| $\oplus$  $\oplus$ OO)
- 6.6. Вагітним жінкам із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо бути під наглядом ендокринолога, обізнаного щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз. (Некласифіковане положення належної практики)
- 6.7. Жінкам із вродженою гіперплазією надниркових залоз, які стають вагітними, ми рекомендуємо продовжувати лікування для вагітних гідрокортизоном / преднізолоном та флудрокортизоном з корекцією дозування, якщо з'являються симптоми та ознаки глюкокортикоїдної недостатності. (1| $\oplus$  $\oplus$ OO)  
*Технічне зауваження:* клініцисти повинні оцінювати необхідність збільшення дози глюкокортикоїду протягом другого або третього триместру та вводити стресову дозу глюкокортикоїдів під час пологів.
- 6.8. Жінкам із вродженою гіперплазією надниркових залоз, які вагітні або намагаються завагітніти, ми не рекомендуємо застосовувати глюкокортикоїди, які проходять через плаценту, наприклад, дексаметазон. (1| $\oplus$  $\oplus$ OO)
- 6.9. Ми радимо щоб план пологів вагітних жінок із вродженою гіперплазією надниркових залоз включав спеціаліста акушера. (Некласифіковане положення належної практики)

*Коментар робочої групи:* Проводити пренатальну діагностику та лікування лише в спеціалізованих лікувальних закладах за участю групи експертів (генетиків, ендокринологів, гінекологів) після генетичного консультування та

схвалення комітету з етики закладу і лише за умови наявності системи довгострокового спостереження для безпеки пацієнтів.

Джерело: *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision)* (Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175

### **Докази**

Рівні андрогенів і кортизолу поступово збільшуються під час вагітності внаслідок збільшення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, а також глобуліну, що зв'язує кортикостероїди. Плацентарна ароматизація зазвичай захищає плід від потенційних вірилізуючих ефектів материнських андрогенів (259). Материнський 17-ОНР підвищується за нормальної вагітності і, отже, не може бути використаний для моніторингу лікування ГК. Високі рівні прогестерону під час вагітності можуть конкурувати за рецептор МК, що теоретично вимагає збільшення доз флудрокортизону, проте можливість цього не вивчено. Клініцисти не повинні використовувати для лікування вагітних з ВГНЗ дексаметазон або інші стероїди, які не інактивуються плацентарною 11 $\beta$ -HSD2. Відсутні дані і немає загальноприйнятих рекомендацій щодо корегування доз ГК під час вагітності. Неспецифічні симптоми надниркової недостатності, зокрема постуральна гіпотензія і втома, можуть розвинути під час вагітності, але не є унікальними для жінок з класичною ВГНЗ. Дози ГК та / або флудрокортизону можуть бути збільшені при виникненні таких ознак і симптомів. У таких випадках часто корисним є збільшення дозування ГК на 20% - 40%, починаючи з 24-го тижня (215). Під час пологів слід вводити стресові дози ГК, але відсутні контрольовані дослідження щодо їх оптимального дозування. Жінки з ВГНЗ можуть мати вищий ризик гестаційного діабету (257, 260). Таким чином, клініцисти повинні контролювати толерантність до глюкози як показник клінічної оцінки протягом всієї вагітності. Для вагітних з ВГНЗ лікування повинно бути індивідуалізовано. Кесарів розтин є найпоширенішим методом пологів внаслідок високої поширеності попередньої вагінальної хірургії і диспропорції розмірів тазу і голівки плоду, хоча вагінальні пологи були зареєстровані у 16% - 42% жінок, майже всі з яких мали фенотип без втрати солі (225, 257). Складно зробити остаточні висновки щодо необхідності терапії ГК у жінок з НКВГНЗ, ґрунтуючись на обмежених даних (234–236); однак, лікування може принести користь жінкам з НКВГНЗ із безпліддям або з анамнезом викидня. Подібні принципи ведення вагітності застосовуються до жінок з НКВГНЗ, які потребують лікування ГК під час вагітності.

### **Нагляд за віддаленими ускладненнями вродженої гіперплазії надниркових залоз та їх лікування**

- 6.10. Пацієнтам із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо радити обирати здоровий спосіб життя у ранньому віці для підтримки індексу маси тіла в межах нормального діапазону, щоб уникнути метаболічного синдрому та супутніх наслідків. (2|⊕○○○)
- 6.11. Ми пропонуємо проводити скринінг мінеральної щільності кісток дорослим пацієнтам із вродженою гіперплазією надниркових залоз, які

отримували тривалий період глюкокортикоїди в дозах вищих за середні, або зазнали нетравматичного перелому. (2|⊕○○○)

- 6.12. Ми не рекомендуємо дорослим з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз проведення планових візуалізаційних обстежень надниркових залоз. (1|⊕○○○)

**Технічне зауваження:** Проводити візуалізаційні обстеження надниркових залоз в людей з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які мають клінічні ознаки пухлини надниркової залози, поганий контроль захворювання, припинення лікування протягом декількох років або відсутність відповіді на інтенсифіковану терапію.

- 6.13. Чоловікам із класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити періодичне ультразвукове дослідження яєчок для оцінки розвитку TART. (1|⊕⊕○○)

- 6.14. Пацієнтам із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо проводити планове обстеження на серцеву і метаболічну патологію, крім рекомендованих для загального населення. (1|⊕⊕○○)

**Технічне зауваження:** Клініцисти повинні використовувати власне судження щодо наведених вище процедур

**Коментар робочої групи:** *Періодичне ультразвукове дослідження яєчок для оцінки розвитку TART має проводити фахівець, обізнаний у візуалізації TART.*

### **Докази**

У дітей та підлітків на стандартній терапії ГК для ВГНЗ відсутні докази щодо зниження МЩК, що оцінювали за допомогою подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії, нормалізованої за зростом, незалежно від тривалості лікування, типу використовуваного ГК та рівня 17 ОГП або андрогенів (261–263). Стандарт догляду за хорошим станом кісток включає прийом відповідно до віку вітаміну D і кальцію разом з фізичними вправами.

На відміну від цього, ретроспективне дослідження 62 дорослих жінок з ВГНЗ повідомило, що хронічний вплив фармакологічних доз ГК може призвести до втрати кісткової тканини, що супроводжується підвищеною частотою переломів у порівнянні зі здоровими контролями (264). Два дослідження великих когорт дорослих з ВГНЗ повідомляли про високу поширеність остеопенії (T-scores МЩК, від -1,0 до -2,5 SD) і помірне збільшення поширеності остеопорозу (202, 203). Збільшення частоти переломів не спостерігалось (265). Виникнення і тяжкість втрати кісткової тканини не корелювали з генотипом або фенотипом ВГНЗ, але виявилися пов'язаними з тривалістю лікування ГК. Chakhtoura et al. (266) показали негативну кореляцію між сукупною дозою ГК і МЩК. Ці дані підкреслюють необхідність уникнення надмірного впливу ГК.

Надниркові маси<sup>1</sup> уражають від 1% до 4% нормальних чоловіків і жінок (267), а їх поширеність збільшується з віком (268). Одне дослідження з використанням комп'ютерної томографії у дорослих з ВГНЗ повідомило про

<sup>1</sup> Надниркові маси, пухлини надниркових залози, adrenal masses – аномальне розростання тканини, що розвивається в надниркових залозах.

високу поширеність доброякісних пухлин надниркових залоз, особливо серед тих, хто отримував неадекватну терапію ГК (269). Карциноми надниркових залоз зрідка зустрічаються у осіб з ВГНЗ (270), повідомляється лише про один випадок у дитини (271). Масивні мієлоліпоми надниркових залоз розвилися у декількох дорослих з ВГНЗ з необхідністю хірургічного видалення через мас-ефекти (272). Недостатньо даних, щоб рекомендувати рутинний скринінг для виявлення надниркових мас.

Діти з ВГНЗ мають більш високий ІМТ, ніж контрольні за рахунок збільшення жирової маси (273). Приблизно половина педіатричних хворих мають надлишкову масу тіла, а 16% - 25% страждають на ожиріння (273–275). Запропонований систематичний огляд охоплював мета-аналіз 14 обсерваційних досліджень з широким віковим діапазоном (від 14 місяців до 63 років, ~70% <18 років). В цих 14 дослідженнях 437 пацієнтів з ВГНЗ мали помірне збільшення систолічного і діастолічного артеріального тиску (середні відмінності відповідно +4,4 та +2,4 мм рт. ст.), оцінку гомеостатичної моделі інсулінорезистентності (+0,5) і товщину інтими сонної артерії (+0,08 мм) порівняно з контрольними особами без ВГНЗ (41). Не була відмічена статистично значуща різниця в глікемії натще, рівні інсуліну, показниках глюкози або інсуліну через 2 години після навантаження глюкозою або ліпідах сироватки. Дані про серцеві події були рідкісними, і більшість літератури зосереджувалася на сурогатних результатах. Запропонований систематичний огляд також узагальнив докази інших обсерваційних досліджень, які представили дані, що не піддаються мета-аналізу, включаючи когорти зі Швеції, Великобританії, Німеччини та Бразилії. Ці дослідження показали, що люди з ВГНЗ можуть мати більш високу частоту гіпертензії, гіперліпідемії, фібриляції передсердь, венозної тромбоемболії, ожиріння та діабету. Серед досліджень, включених до систематичного огляду (41), відзначався ризик упередження від помірного до високого. Зважаючи на збільшення маси жиру в організмі і потенціал серцевих і метаболічних наслідків, ми пропонуємо рано починати консультивання щодо способу життя з метою запобігання цим тенденціям.

Жінки з ВГНЗ часто мають надлишкову масу тіла (202, 203, 260), але пацієнти з ВГНЗ віком після 30 років мали жирову масу подібно до контрольних осіб такого ж віку. Мало хто мав гіпертензію, серцево-судинні захворювання або діабет. Найбільш значущою метаболічною аномалією була поширеність гестаційного діабету у 20% хворих, що дещо вища, ніж у загальній популяції, яка передбачається у 7% - 10%, але коливається від 1% до 25% (276).

## **7. ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АНАТОМІЇ ШЛЯХОМ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У ОСІБ З ВРОДЖЕНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ**

7.1. Ми радимо інформувати батьків всіх дітей із вродженою гіперплазією надниркових залоз, особливо дівчат з мінімальною вірилізацією, про варіанти хірургічного лікування, зокрема затримку його проведення та/або спостереження, доки дитина не стане старшою. (Некласифіковане положення належної практики)



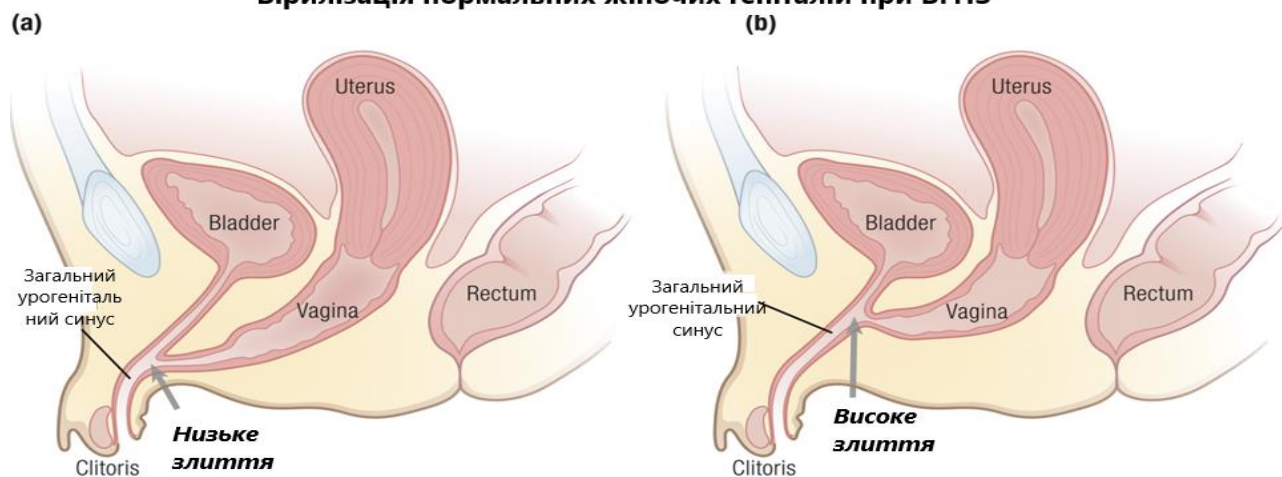
**Технічне зауваження:** хірургічні операції повинні проводитися тільки в центрах з досвідченими дитячими хірургами / урологами, дитячими ендокринологами, дитячими анестезіологами, фахівцями з поведінки / психічного здоров'я і працівниками соціальної сфери. До операції повинні проводитись широкі дискусії щодо ризиків та переваг, спільного прийняття рішень, огляду можливих ускладнень та повної обізнаності. Варто враховувати можливість відмовитися від операції.

**Коментар робочої групи.** В групу спеціалістів, що обстежують дітей з порушенням статевого диференціювання, в тому числі і з ВГНЗ та приймають рішення щодо необхідності оперативного лікування повинні бути залучені гінекологи

Джерело Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2(3):148–162.

- 7.2. У пацієток жіночої статі зі значною вірилізацією (рис.3), ми радимо обговорити раннє хірургічне лікування для корекції уrogenітального синуса (рис.4). (Некласифіковане положення належної практики)
- 7.3. При лікуванні неповнолітніх із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми радимо, щоб всі рішення щодо хірургічного лікування залишалися прерогативою сімей (тобто батьків і за згодою дітей старшого віку) при спільному прийнятті рішень з досвідченими хірургічними консультантами. (Некласифіковане положення належної практики)

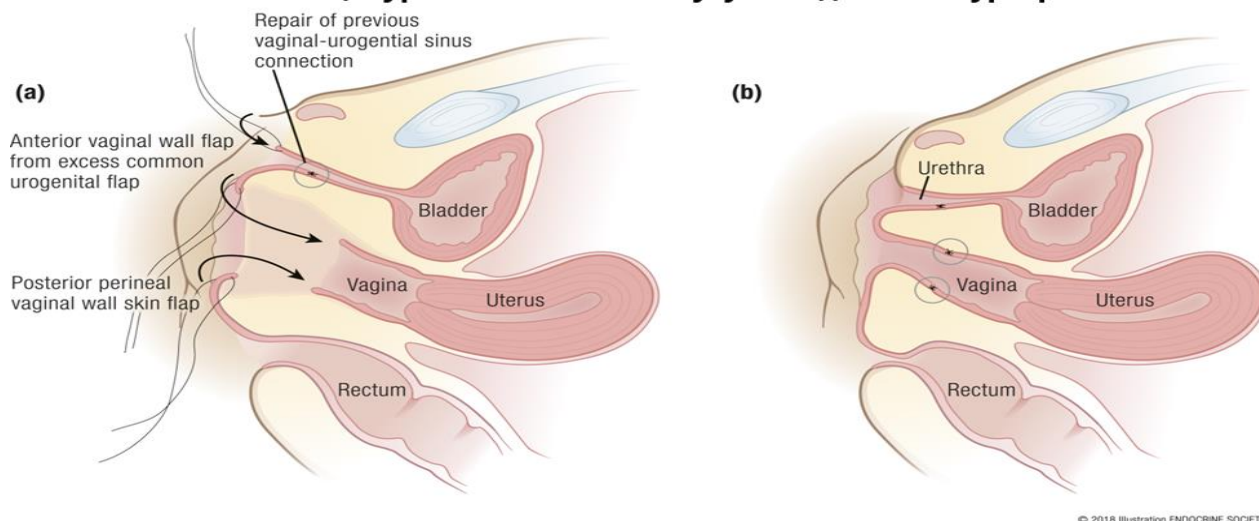
#### Вірилізація нормальних жіночих геніталій при ВГНЗ



**Рисунок 3.** Анатомія нижньої уrogenітальної ділянки за помірної і тяжкої ВГНЗ. (a і b) Показана анатомія нижньої уrogenітальної ділянки за легкої і тяжкої ВГНЗ. Відмічене низьке злиття на (a), де піхва і уретра зустрічаються близько до шкіри, на відміну від (б), де злиття піхви і уретри близько до шийки сечового міхура.

*Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-4088. doi:10.1210/jc.2018-01865. *J Clin Endocrinol Metab* | Copyright © 2018 Endocrine Society

### Часткова мобілізація урогенітального синусу із виділенням уретри і вагіни



**Рисунок 4.** Часткова урогенітальна мобілізація з виділенням уретри і піхви. (а і б) Схема часткової мобілізації урогенітального синуса, коли відновлюється нормальна жіноча анатомія. Відмічене виділення в (а) піхви і уретри з препаруванням надлишкового загального урогенітального синуса для формування передньої стінки піхви шляхом анастомозу до нормальної передньої стінки піхви (б) і препарування заднього лоскуту шкіри промежини (а) для формування задньої стінки піхви (б).

*Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043-4088. doi:10.1210/jc.2018-01865. J Clin Endocrinol Metab | Copyright © 2018 Endocrine Society*

#### Докази

Відсутні рандомізовані контрольовані дослідження щодо найкращого віку або кращих методів відновлення функціональної жіночої анатомії з відокремленою уретрою і отвором піхви у осіб з ВГНЗ. Опублікована література на сьогоднішній день спирається на оцінки в пізньому підлітковому або дорослому віці, часто 20 і більше років після початкової операції. Протягом цього часу розвинулися методи відділення урогенітального синуса, що приводять до відкриття піхви до промежини, інтроїтопластики та лікування кліторомегалії.

Виходячи з наявних результатів, ми припускаємо, що для пацієнтів з низьким урогенітальним злиттям піхви і уретри (рис. 3) досвідчені хірурги виконують повне хірургічне відновлення у ранньому віці (відокремлення урогенітального синуса, з приведенням піхвового отвору в промежину, інтроїтопластика і, якщо обрано, кліторопластика) (277–281). Для осіб з високим злиттям (рис. 3), час операції менш певний, хоча ретроспективні дослідження повідомляють, що рання хірургія має хороший довгостроковий успіх щодо статевої функції порівняно з нормальним контролем (277–281). Недоведена хірургічна перевага відкладеної реконструкції полягає в тому, що можуть бути зменшені ризик вагінального стенозу і необхідність подальшої вагінальної дилатації. Якщо клініцисти розглядають можливість лікування немовлят з вираженою вірілізацією та кліторомегалією, то переваги ранньої повної

реконструкції полягають у можливості використання надлишкової загальної тканини урогенітального синуса для реконструкції передньої стінки піхви (282). Слід утримуватись від ділятатції піхви з приводу стенозу до менархе.

У пацієнтки з ВГНЗ зі значною вірилізацією, якій не було виконано хірургічного лікування, існує постійна потреба в спостереженні за можливими інфекціями сечовивідних шляхів і затримкою менструальних виділень в період статевого дозрівання, оскільки піхва відкривається в загальний урогенітальний синус.

У деяких хворих із ВГНЗ, каріотипом 46, XX і повною вірилізацією (Prader 5/нормально сформований "пеніс" з сечовипускальним каналом у голівці) існує спірне питання щодо оптимального визначення статі (див. розділ 9 про психічне здоров'я). Хірургічна фемінізація з жіночою гендерною ідентичністю є надто складною внаслідок екстремальної вірилізації. Майбутня фертильність можлива як у жінки. Якщо ж пацієнтка виховується в чоловічій статі з немовляти або з раннього дитинства, для запобігання гендерно-невідповідного розвитку тіла можуть знадобитися операція з видалення матки та яєчників до пубертатного періоду або препарати для пригнічення гормонів в пубертаті. Плюси і мінуси жіночого або чоловічого гендерного визначення та впливу на фертильність повинні бути обговорені відкрито і повністю. Постійне медичне лікування ГК та МК все одно буде потрібно, і додатковий тестостерон може знадобитися для підтримки чоловічих вторинних статевих ознак. Кінцевий зріст для пацієнтів-чоловіків був б коротшим порівняно з середнім зростом батька.

Ускладнення після урогенітальної реконструкції у осіб з ВГНЗ можуть включати вагінальний стеноз, рубці статевих губ або входу в піхву, втрату статевої функції, уретро-вагінальні фістули, нетримання сечі (283). Одне ретроспективне дослідження підтвердило відносно зниження чутливості клітора після його хірургії, але в інших дослідженнях не було зафіксовано жодного порушення статевої функції порівняно з віковими контролями (280, 284–286). Збільшений клітор, що спостерігається у новонародженого, може зменшуватися з часом на стандартному медикаментозному лікуванні. Немає даних щодо довгострокових результатів для осіб, яким не проводили операції для відділення урогенітального синуса і виведення піхви до промежини, або тим, кому не проводили зменшення клітора. Огляд хірургічної практики США (287, 288) і міжнародної (279) також свідчить про перевагу ранньої хірургії для ВГНЗ. Клініцисти повинні обмінюватися з батьками всією доступною інформацією про терміни, ризики, переваги та ускладнення хірургічного втручання і радити їм, що можливі відстрочка або відмова від операції. Важливо також обговорити, як з батьками на момент постановки діагнозу, так і з пацієнтами, коли вони дозрівають, що відомо про довгостроковий прогноз сексуальної та репродуктивної функції. На цей час не існує об'єктивних доказів того, що найкраще зберігає загальну QOL або сексуальну функцію - рання, або пізня хірургія, або її відсутність.

Нещодавні когортні дослідження показали відсутність змін нейрокогнітивних результатів у дітей, яким проводилось одноразове застосування анестезії у віці до 36 місяців (289). Проте, свідчення, отримані на

тваринах і ретроспективні дослідження на людях викликали занепокоєння, що тривала або повторна загальна анестезія може погіршити розвиток мозку в ранньому віці, особливо погіршуючи довгострокові мовні здібності та пізнання (290).

### ***Баланс переваг і шкоди***

Передбачувана цінність пошуку ранніх хірургічних втручань для жінок з ВГНЗ з вірилізацією полягає у відновленні жіночої анатомії, запобіганні інфекції сечовивідних шляхів і гідрометрокольпосу, зниженні тривожності батьків дитини з вродженою аномалією, уникненні стигматизації дівчини з маскулінізованими статевими органами, а також психологічної травми від генітальної хірургії в дитячому і юнацькому віці (291, 292). Передбачувана користь від пізньої хірургії полягає в самостійності рішення пацієнта щодо операції з кращим розумінням своїх власних уподобань (спільний процес прийняття рішень, на відміну від вибору батьків) щодо гендерної ідентичності, ризиків, переваг, альтернатив і ускладнень.

Генітальна реконструктивна хірургія вимагає рівня хірургічного досвіду, а також ендокринної, анестезіологічної, сестринської та психосоціальної підтримки, яку можна знайти тільки в центрах, які регулярно виконують таку процедуру. Хірургічна експертиза була визначена на думку однієї групи, що виконала принаймні 10 генітопластик у попередні 8 років (293).

7.4. У пацієнок жіночої статі із вродженою гіперплазією надниркових залоз, для яких обрано хірургію, ми пропонуємо виконувати вагінопластику, використовуючи урогенітальну мобілізацію, і, якщо обрано, нейроваскулярно-щадну кліторопластику при значній кліторомегалії. (2|⊕○○○)

### ***Докази***

Повна урогенітальна мобілізація (294) стала значним прогресом в хірургічному лікуванні ВГНЗ. Ця методика трансформувалась у сучасну методику часткової урогенітальної мобілізації, яка на відміну від попередньої, не потребує кругового (на 360°) висічення тканин при фіксації уретри під лобковою кісткою, що сприяє збереженню іннервації сфінктерної мускулатури, необхідної для утримання сечі (279, 282, 295, 296). Залишаються післяопераційними проблемами нетримання сечі та вагінальний стеноз, які вимагають дилатації або повторної операції (297-300). Довгострокові спостережні дослідження тепер підтверджують, що нетримання сечі є рідкісним, але невелика кількість пацієнтів після статевого дозрівання потребує додаткової вагінальної хірургії (277, 282, 301–304). Пластика клітора зі збереженням нервово-судинного пучка (305) є необов'язковою процедурою і її слід пояснити як таку.

### ***Баланс переваг і шкоди***

Комітет з написання настанови поділяє заявлені переваги більшості пацієнтів і клініцистів і надає велике значення результатам ранньої повної реконструкції, що виконується хірургами з досвідом урогенітальної мобілізації,

зменшенню необхідності комплексу повторних процедур у підлітковому або дорослому віці, а також підтримці нормальної чутливості промежини і клітора. Крім того, експертна думка зазначає, що для пацієнтів з ВГНЗ і каріотипом 46, XX, що живуть як жінки, потенційна фертильність повинна бути максимально збережена. У тих, які живуть як чоловіки, можливі варіанти збереження тканин яєчників повинні обговорюватися з батьками (і якщо практично з пацієнтами) перед оварієктомією.

**Коментар робочої групи:**

*Кліторопластику рекомендовано відкласти для пацієнтів із легкою гіпертрофією клітора менше 2 см, тоді як кліторопластику слід розглядати для пацієнтів із середньою та вираженою гіпертрофією клітора, якщо її виконує досвідчена хірургічна команда*

*У випадках низького злиття піхви та уретри проводиться клаптева вагінопластика. Коли піхва з'єднується з уетрою при високому злитті, а урогенітальний синус довгий, використовуються методи повної урогенітальної мобілізації (TUM), часткової урогенітальної мобілізації (PUM), наскрізної вагінопластики та переднього сагітального трансректального доступу (ASTRA).*

*За результатами проведеного систематичного огляду та мета-аналізу серед жінок із ВГНЗ, які перенесли оперативне лікування в дитинстві (середній вік на момент оперативного втручання становив 2,7+/-4,7 років), більшість з них мали жіночу гендерну ідентичність (88,7%) і були гетеросексуальними (76,2%). Жінки, які перенесли операцію, повідомили про оцінку статевої функції 25,13 за індексом жіночої статевої функції (максимальний бал 36). Багато пацієнток продовжували скаржитися на значне порушення чутливості клітора, труднощі вагінального проникнення, низьку частоту статевих актів. Більшість пацієнтів були сексуально активними, хоча лише 48% повідомили про комфортний статевий акт. Більшість пацієнтів (79,4%) та медичних працівників (71,8%) були задоволені результатами хірургічного втручання. Вагінальний стеноз був поширеним (27%), а інші хірургічні ускладнення, такі як фістули, нетримання сечі та інфекції сечовивідних шляхів, були рідше. Дані про якість життя були рідкісними та непереконливими.*

*Джерело: Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) (Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175*

## **8. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА МАЙБУТНІ НАПРЯМКИ**

### **Загальні міркування та незрозумілі клінічні потреби**

8.1. У пацієнтів із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо використовувати експериментальні методи лікування за межами офіційно схвалених клінічних випробувань. (Некласифіковане положення належної практики)

### **Докази**

Як було розглянуто у вищезгаданих розділах, незважаючи на терапію ГК та флудрокортизону ацетатом, що зберігає життя, багато дітей і дорослих з ВГНЗ зазвичай зазнають несприятливі наслідки (202, 203). Таким чином, подальше вивчення альтернативних підходів лікування має враховувати ростові, метаболічні, репродуктивні та нейропсихіатричні кінцеві точки.

### **Методи поліпшення доставки ГК**

Ми виступаємо за розробку нових підходів до лікування, які мінімізують добову дозу ГК з метою досягнення фізіологічної заміни кортизолу та запобігання надмірної секреції андрогенів. Нормальна секреція надниркових залоз має циркадний ритм (306, 307). Програмована інфузія гідрокортизону, що поставлявся із урахуванням циркадного ритму погано контрольованим хворим з ВГНЗ, призвела до майже нормального АКТГ і 17-ОНР (308, 309).

У дослідженні фази 2 у восьми дорослих з класичною ВГНЗ і множинними супутніми захворюваннями відмічене значне зниження надниркових андрогенів і значне поліпшення параметрів QOL і втомі після 6 місяців підшкірної інфузії гідрокортизону, спрямованої на імітацію фізіологічної секреції кортизолу (310). Незважаючи на концептуальну привабливість, парентеральні препарати гемісукцинату гідрокортизону не призначені і не схвалені для підшкірного введення; відбуваються реакції в місці інфузії, і управління насосом є складним. Тим не менш, такий підхід може мати значення для мотивованих пацієнтів, особливо тих, хто має швидкий метаболізм гідрокортизону.

Вживання один раз на добу гідрокортизону з модифікованим вивільненням у дорослих із класичною ВГНЗ дало змогу досягти концентрації кортизолу в сироватці, характерної класичному добовому ритму; однак, 17-ОНР і андростендіон в сироватці зросли до більш високих рівнів наприкінці дня, ніж при звичайному триразовому введенні гідрокортизону (311). Більш нову версію цього препарату (мультичастинні капсули) вивчали у фазі 2 відкритого дослідження у 16 дорослих з класичною ВГНЗ (312). У порівнянні з різними формами загальноприйнятої терапії до вступу, цей підхід дозволив знизити значення 17-ОНР і андростендіону протягом дня, незважаючи на зменшення еквівалентної дози гідрокортизону ( $28 \pm 11,8$  проти  $25,9 \pm 7,1$  мг/д). Проводиться фаза 3, відкритого рандомізованого дослідження з паралельними гілками, щоб визначити, чи поліпшує цей підхід короткострокові клінічні результати (NCT 02716818).

В даний час найменша доза гідрокортизону в таблетках становить 5 мг в таблетці, що є надмірною для немовлят і маленьких дітей. Наявність педіатричних рецептур усуне побоювання з приводу неправильного приготування гідрокортизону з таблеток (192–194). В іншому клінічному дослідженні вивчено корисність дуже низькодозових гранул гідрокортизону для лікування немовлят з ВГНЗ (313).

### **Антагоністи андрогенів / естрогенів та інгібітори синтезу**

Альтернативний підхід до оптимізації впливу ГК полягає в поєднанні наближеної до фізіологічної замісної дози ГК з другою терапією, яка безпосередньо пригнічує продукцію і/або дію андрогенів і естрогенів, і ми

вважаємо, що такі підходи заслуговують на подальше вивчення. Першим прикладом такого підходу був режим з чотирма препаратами, що поєднував антагоніст андрогенів флутамід та інгібітор ароматази тестолактон зі зниженою дозою гідрокортизону (8 мг/м<sup>2</sup> на добу) і флудрокортизоном. У порівнянні з традиційним лікуванням гідрокортизоном і флудрокортизоном у перехресному дослідженні 12 дітей ця схема знижувала швидкість росту, прибавки маси тіла і дозрівання кісток (314). У 2-річному рандомізованому паралельному дослідженні 28 дітей, пацієнти, які отримували експериментальну схему з чотирма препаратами, мали нормальний зріст і дозрівання кісток, незважаючи на підвищені надниркові стероїди (315).

Всі шляхи стероїдогенезу андрогенів і естрогенів вимагають ферменту 17-гідроксилази/17,20-ліази (P450c17, CYP17A1) (рис. 1). Абіратерону ацетат є перорально активним пропрепаратом абіратерону, потужним інгібітором P450c17 (316), призначеним для лікування кастраційно-резистентного раку простати (317, 318). Відкрите дослідження фази 1 абіратерону ацетату в кількох дозах включало шість дорослих жінок з класичною ВГНЗ і високими концентраціями андростендіону в сироватці (> 345 нг/дл або > 12 нмоль/л) (319). Абіратерону ацетат в дозі 250 мг/д нормалізував рівень андростендіону на 7-й день у всіх учасників. Оскільки абіратерону ацетат також пригнічує утворення стероїдів гонадами, це дослідження було обмежене дорослими жінками, які приймали пероральні контрацептиви. Отже, застосування абіратерону ацетат при ВГНЗ може бути обмежене для дітей препубертатного віку та дорослих, які приймають замісну терапію для гонад. Триває фаза 1/2 випробування абіратерону ацетату у препубертатних дітей з ВГНЗ (NCT 02574910). У цих нових підходах лікування полягає в нормалізації росту і розвитку у дітей з ВГНЗ шляхом зниження впливу ГК.

### **Гормон росту і препарати, що сприяють росту**

У поєднанні з попередньою версією цих настанов (186) було підготовлено систематичний огляд та мета-аналіз зросту дорослих осіб з класичною ВГНЗ, яку діагностовано до 5-річного віку. З 1016 опублікованих звітів лише 35 відповідали критеріям прийнятності для включення до аналізу. Всі вони були обсерваційними дослідженнями з методологічними обмеженнями і дуже низькоякісними свідченнями. Знову ж таки, більшість пацієнтів були діагностовані до ери неонатального скринінгу, менше половини повідомили про середній вік діагностики до 1 року, і більшість з них не надали деталей щодо доз ГК. Об'єднані дані свідчать про скоригований дорослий зріст на рівні -1.05 SDS. Аналіз підгруп виявив, що додавання до лікування МК було пов'язано з вищим кінцевим зростом.

Особи з НКВГНЗ також можуть мати скомпрометований дорослий зріст, але дефіцит зросту менш суттєвий, ніж за класичної ВГНЗ. Однак існують обмежені докази того, що ініціювання лікування ГК до початку пубертату може поліпшити зріст дорослої людини (320, 321). Нерандомізоване дослідження протягом 1-2 років дітей з ВГНЗ показало поліпшену швидкість росту і z-score зросту для кісткового віку на тлі прийому одного лише гормону росту (n = 12) або у поєднанні його з агоністом ГнРГ (n = 8; P < 0,0001) (322). У чотирнадцяти

пацієнтів, які отримували протягом  $\sim 4$  років гормон росту і ГнРГ разом із загальноприйнятою терапією, відмічене поліпшення дорослого зросту ( $+1,1$  SDS) (323) порівняно з історичними контролями з ВГНЗ, які отримували тільки загальноприйняту терапію (SDS  $-0,4$  проти  $-1,4$ ,  $P = 0,01$ ). Лікування аналогами ГнРГ збільшує дорослий зріст дітей з ВГНЗ, у яких розвивається центральний передчасний статевий розвиток (324). Жодне рандомізоване дослідження не вивчало вплив монотерапії агоністом ГнРГ або інгібіторами ароматази на дорослий зріст дітей з ВГНЗ і вчасним пубертатом.

Таким чином, особи з ВГНЗ можуть досягти нормального дорослого зросту завдяки розумному використанню стандартної терапії ГК та МК, а препарати, що сприяють зросту, слід розглядати тільки для хворих, у яких зріст теперішній, або очікуваний значно менші, ніж у однолітків, що визначається як зріст щонайменше  $-2,25$  SDS. Ми виступаємо за подальші проспективні, рандомізовані та добре контрольовані дослідження, щоб визначити, чи використання препаратів, що сприяють росту, збільшують дорослий зріст у осіб з ВГНЗ.

### **Адреналектомія**

8.2. У хворих з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо не проводити двосторонню адреналектомію. (2 |  $\oplus$  000)

### **Докази**

Двостороння адреналектомія зменшує ризик вірилізації у жінок і дозволяє знизити дози ГК. Заперечення щодо адреналектомії засновані на хірургічному ризику, можливому підвищенні ризику виникнення надниркової кризи внаслідок втрати залишкової функції надниркових залоз і можливої втрати гормонів, які можуть мати сприятливий вплив.

Серед 18 осіб з ВГНЗ, які перенесли двосторонню адреналектомію, 5 пацієнтів мали одну або більше надниркових криз, а у двох з молодших пацієнтів спостерігалася тяжка гіпоглікемія з хворобою протягом  $\sim 5$  років спостереження (330). Всі пацієнти відмічали суб'єктивні переваги після операції, зокрема втрату маси тіла, зменшену потребу в частому моніторингу, а також менші ознаки і симптоми надлишку андрогену. У восьми пацієнтів (44%) після операції при зниженні дози гідрокортизону були підвищені прекурсори стероїдів, імовірно, від надниркових залишків, що вимагало збільшення доз гідрокортизону. Однак дози ГК були нижчими після адреналектомії, ніж раніше.

П'ятьом дорослим пацієнтам з солевтратною формою ВГНЗ було проведено двосторонню адреналектомію з середнім періодом спостереження 4,2 роки (331). Дві хворі з безпліддям перенесли адреналектомію і завагітніли протягом 2 років. Трьом пацієнтам було проведено адреналектомію на тлі несупресованої гіперандрогенії та погіршенні ожиріння. У всіх трьох пацієнтів відбулось зниження маси тіла; однак у всіх них під час спостереження зазначали пігментацію і надниркові кризи. Адреналектомія може не повністю усунути гіперандрогенію через потенційний розвиток пухлин з адреналової тканини у яєчках (330), яєчниках (332) або заочеревинно (333). З цих причин початковий ентузіазм від короткострокового успіху був стриманий довгостроковими



ускладненнями. Зважаючи на високий ризик значної захворюваності та смертності після операції, особи з попереднім анамнезом медичної некомплаєнтності є поганими кандидатами вибору для адреналектомії.

### ***Баланс переваг і шкоди***

Рекомендуючи подальші дослідження з експериментальної терапії у дорослих, метою є поліпшення QOL, завдяки підтримання майже фізіологічного гормонального балансу. Щодо дітей, комітет з написання Настанов приділяв велике значення зменшенню впливу надлишку ГК на ріст, ІМТ і кардіометаболічні ускладнення.

### **Дослідження дефіциту адреналіну**

Ми виступаємо за додаткові дослідження щодо дефіциту адреналіну в реагуванні на стрес. Особи з класичною ВГНЗ мають адреномедулярну недостатність, оскільки ГК відіграють суттєву роль у розвитку та регуляції мозкової речовини надниркових залоз (334). Поєднання дефіциту кортизолу й адреналіну призводить до порушень регуляції глюкози, інсуліну та лептину, що проявляються при короткочасних вправах високої інтенсивності (335, 336) та тривалих вправах середньої інтенсивності (337). Клінічні наслідки дефіциту адреналіну не повністю відомі, але він, ймовірно, сприяє ризику гіпоглікемії під час фебрильних захворювань, особливо у дітей молодшого віку (211, 338). Заміщення або доповнення до адреналіну не вивчено.

### **Доклінічні дослідження**

Генна терапія тимчасово відновила наднирковий стероїдогенез у 21-гідроксилаз-дефіцитних мишей (339). Здатність виправляти генетичні мутації, що спричиняють ВГНЗ шляхом застосування генної терапії до власних стовбурових клітин надниркових залоз людини, теоретично вилікує ВГНЗ і позбавить необхідності надниркової замісної терапії. Клітинні терапії та технологія редагування генів можуть представляти нові варіанти виправлення захворювання або лікування в майбутньому (340, 341).

## **9. Психічне здоров'я**

9.1. Для осіб з вродженою гіперплазією надниркових залоз та їх батьків ми рекомендуємо провести консультації та оцінку щодо поведінки та психічного здоров'я для вирішення будь-яких проблем, пов'язаних із вродженою гіперплазією надниркових залоз. (1 | ⊕ ⊕ ⊕ ⊕)

**Технічне зауваження:** Клініцистам слід пам'ятати, що особи з вродженою гіперплазією надниркових залоз можуть опинитися під загрозою розвитку проблем психічного здоров'я та мати низький поріг для звернення за психологічним чи психіатричним лікуванням. Практикуючі фахівці з психічного здоров'я повинні мати спеціальні знання щодо оцінки та управління психо-соціальними проблемами, пов'язаними з вродженою гіперплазією надниркових залоз.

### *Докази*

Класична ВГНЗ, з асоційованими ризиками потенційно смертельних електролітних криз і наслідками гіперандрогенії на організм, мозок і статеву поведінку, може викликати занепокоєння і представляти проблеми батькам і ураженим особам (342). У 46, ХХ новонароджених зі значною маскулінізацією статевих органів, гендерне призначення спочатку викликає сумніви, а батьки відчують шок. Сильно вірилізованих новонароджених можуть ненавмисно визначати в чоловічій статі, особливо там, де традиція сильно сприяє чоловікам (343, 344). Як тільки таке визначення було зроблено, перегляд може бути складним (345). З урахуванням даних щодо гарної адаптації пацієнтів із 46, ХХ ВГНЗ, зареєстрованих в чоловічій статі, зі значною маскулінізацією геніталій і потенційними ризиками фемінізауючої хірургії для косметичної і статевої функції (див. розділ 7), деякі експерти радять враховувати навмисно виховувати чоловіками новонароджених з 46, ХХ ВГНЗ з маскулінізованими геніталіями високого ступеня (346), незважаючи на припущення про втрату фертильності та необхідність довічного лікування андрогенами. Цей аргумент підтверджується маскулінізуючими ефектами пренатального надлишку андрогену у дітей з 46, ХХ ВГНЗ, які виховані жінками, на різноманітні спектри гендерно-рольової поведінки (347–351), що може призвести до гендерного опитування та змінної ідентифікації трансгендерів (352). Тим не менше, більшість вихованих жінками підлітків і дорослих з 46, ХХ ВГНЗ, мають жіночу основну гендерну ідентичність і соціальну роль. З 250 осіб з 46, ХХ ВГНЗ, вихованих жінками, лише 5,2% мали серйозні проблеми гендерної ідентичності (353).

Клінічні випадки, але не систематичні дослідження, задокументували інші психосоціальні наслідки атипового розвитку статевих органів (354). Ці наслідки полягають в усвідомленні невідповідності між виглядом зовнішніх геніталій пацієнта і призначеною статтю; суперечливій ідентифікації статі членами сім'ї; підвищеній цікавості щодо статевих органів пацієнта та посилена стигматизації іншими; а також порушенні вигляду власних статевих органів, що може сприяти загальній невдоволеності образом власного тіла, зумовленій низьким зростом, підвищеною вагою і гірсутизмом. Такий досвід може призвести до відходу від соціального життя, особливо в ситуаціях, що стосуються нагоди (командних видів спорту або медичних обстежень), а також уникнення романтичних взаємодій і сексуальних відносин. Для запобігання несприятливих психосоціальних наслідків, клінічні рекомендації з лікування, як правило, включали корекційну геніальну хірургію в ранньому дитинстві (фемінізація або маскулінізація, залежно від статевої приналежності дитини, як обговорюється в розділі 7). З огляду на потенційні ускладнення та змішані косметичні та функціональні наслідки такої хірургії (див. розділ 7), кілька груп активістів інтерсексів, етики та постачальники послуг суворо критикували всі ці операції (355–357) або виступали за їх відкладення, доки пацієнт може сам дати інформовану згоду (358–361). Деякі адвокати закликали до мораторію на такі операції, доки не буде отримано кращих емпіричних даних про ризики та вигоди (362). Критики також вказують на те, що немає контрольованих спостережних

досліджень, які б підтверджували, чи запобігає генітальна хірургія несприятливим психосоціальним наслідкам невизначених статевих органів.

Проте опитування жінок з ВГНЗ показали, що більшість респондентів були прихильні щодо генітальної хірургії до підліткового віку (281, 284, 363–365), як і батьки дівчат з ВГНЗ (281, 285, 366). Більше того, навіть якщо пацієнт досяг віку згоди, отримання справді поінформованої згоди здається нереальним, якщо пацієнт сексуально недосвідчений. На жаль, у нас відсутні систематичні порівняльні дослідження ранньої і пізньої (тобто після досягнення віку згоди) генітальної хірургії, або вибору взагалі не мати хірургічного втручання, зокрема, щодо стигматизації, статевого функціонування і QOL; також досі невідомо, чи вдосконалення хірургічної техніки в останнє десятиліття дасть кращі результати. Тому батьки, ймовірно, почують суперечливі рекомендації (367). Розглядаючи плюси і мінуси ранньої генітальної хірургії, необхідно також враховувати, що не було проведено жодних досліджень, щоб продемонструвати, що потенційно несприятливі психосоціальні наслідки гендерної невідповідності статевих органів можуть бути покращені психологічним консультуванням або психотерапією. Лікарі повинні інформувати сім'ї про всі ці проблеми і дозволяти їм досягти обґрунтованого рішення за допомогою різних джерел, включаючи групи сімейної підтримки.

Висновки щодо загальної QOL у пацієнтів з ВГНЗ порівняно з контрольними значно відрізняються: від кращого (255, 368) до порівняльного (369–372) до порушеного (202, 284, 373–375). Порушення QOL частіше зустрічається у дорослих, ніж у дітей, і, в деяких відносинах, пов'язане з більш тяжкими формами ВГНЗ (284, 369, 371) і з підвищеним ожирінням, інсулінорезистентністю і застосуванням преднізолону або дексаметазоу (376). Невідповідності у результатах пояснюються різними факторами, такими як різноманітність складу вибірки, гормональні та хірургічні схеми лікування, а також інструменти оцінки. Ще не розроблені специфічні для DSD інструменти для оцінки QOL. Конкретні висновки щодо психічного здоров'я та психічних розладів у клінічних вибірках осіб з ВГНЗ аналогічно різнорідні і страждають від порівняльних методологічних проблем (342). Епідеміологічні дослідження національного реєстру Швеції показали, що жінки та чоловіки з ВГНЗ мали підвищений ризик отримання будь-якого психіатричного діагнозу [OR, 1.5 (1.1 - 2.2)]. Дівчата та жінки з ВГНЗ мали підвищений ризик реакції на екстремальні стресові та регуляторні розлади [OR, 2.1 (1.3 - 3.6)] та зловживання алкоголем [OR, 2.8 (1.7 - 4.7)] порівняно з тими, хто не мав хвороби, з найвищим ризиком серед осіб з найбільш тяжким генотипом. Для хлопчиків і чоловіків вищою була частота повідомлень про самогубства та спроби самогубства [OR, 2.3 (1.1 - 5.0)] і зловживання алкоголем [OR, 1.9 (1.0 - 3.5)] (377, 378).

Існуючі клінічні нестанови (379–384) рекомендують міждисциплінарні групи із залученням фахівців з питань психічного здоров'я, які мають досвід управління психосоціальними проблемами, характерними для DSD. Завдання можуть включати (1) медичну освіту батьків / сім'ї, консультації батьків/сімей щодо психосоціального прогнозу та управління батьківським дистресом; (2) сприяння призначенню статі при народженні у випадках вираженої вірилізації

статевих органів; (3) обговорення плюсів і мінусів геніальної хірургії статі, що призначено (не з медичної точки зору) у немовлят і в ранньому дитинстві; (4) консультування щодо потенційної зміни статі хворих з 46, XX ВГНЗ після неонатального періоду (353). Відмічено, що рекомендоване лікарем перепризначення пацієнтам з 46, XX помилково визначеної чоловічої статі в жіночу, в неонатальному періоді не вимагає психологічного гендерного оцінювання, оскільки використання дітьми гендерних позначок починається від ~ 17 до 24 місяців, а відповідне самовизначення в статі не досягається до ~ 3 років (385, 386).

Додаткові DSD-специфічні пункти для консультування пацієнтів і сімей включають підготовку до оперативних втручань; занепокоєння щодо неадекватної цікавості або відвертої стигматизації з боку інших членів сім'ї, однолітків, коханців або навіть медичного персоналу (387) у відповідь на гендерно-нетипові соматичні особливості; гендерно-атипова поведінка та пов'язані з нею проблеми з соціальною придатністю; бісексуальні та гомосексуальні тяжіння, які дещо вищі у жінок з 46, XX ВГНЗ, але все ж залишаються в меншині (388, 389); статеве функціонування; а також вплив власне ВГНЗ та його лікування на QOL. В ідеалі, фахівці з питань психічного здоров'я, які мають досвід роботи з DSD, повинні керувати такими проблемами з використанням клінічних настанов (342, 379–383, 389–394), освітніх веб-сайтів та дистанційних консультацій зі спеціалістами через Інтернет або за телефоном.

### ***Баланс переваг і шкоди***

Оскільки ВГНЗ означає наявність численних емоційних стресорів та викликів для пацієнтів та їхніх сімей із різними наслідками для психічного здоров'я та QOL, ми вважаємо, що підтримка психічного здоров'я є цінним доповненням до ендокринологічного та хірургічного лікування

## **10. Цілі майбутніх досліджень**

### **Неонатальний скринінг**

- Визначити, чи можуть аналіти, відмінні від 17-ОНР, окремо або в поєднанні з іншими біохімічними або генетичними тестами, підвищити чутливість і специфічність програм скринінгу новонароджених.

### **Пренатальне лікування**

- Створити національні та міжнародні реєстри пренатально лікованих новонароджених.
- Проводити довгострокові спостережні дослідження пренатально лікованих новонароджених та контрольних груп протягом репродуктивного віку.

### **Діагностика ВГНЗ**

- Визначити корисність нових панелей надниркових стероїдів для діагностики ВГНЗ.

### **Лікування ВГНЗ**

- Визначити оптимальні схеми лікування за допомогою проспективних досліджень.

- Визначають корисність нових стероїдних біомаркерів, наприклад, 21-дезоксикортизолу, 11-кетотестостерону і прегненолону сульфату для моніторингу терапії.
- Краще розмежувати ситуації, які вимагають «дозування стресу» та мінімальні ефективні дози ГК для управління цими подіями.
- Визначити, як змінюється потреба в ГК протягом вагітності та пологів.

### **НКВГНЗ**

- Чітко визначити критерії діагностування, лікування та моніторингу НКВГНЗ.
- Продемонструвати ризики та переваги терапії ГК для поліпшення результатів вагітності при НКВГНЗ.

### **Довгостроковий моніторинг**

- Визначити оптимальні режими переходу догляду від дитячих ендокринологів до клінічних та репродуктивних ендокринологів.
- Провести довгострокові дослідження для оцінки ризиків серцево-судинних захворювань, формування пухлин, безпліддя та інших супутніх захворювань у дорослих з ВГНЗ.
- Розробити та впровадити телемедичні процедури для належного ендокринного та психіатричного догляду за пацієнтами та сім'ями, які проживають у віддалених районах.
- Охарактеризувати довгострокові наслідки генетичних знахідок (наприклад, супутньої делеції ВГНЗ-тенасцин-Х) за допомогою генетичних досліджень, асоційованих з клінічним фенотипом.

### **Хірургія**

- Проводити довгострокові подальші дослідження для оцінки результатів різних хірургічних підходів у порівнянні з відстроченою операцією або без операції.
- На відміну від інших вроджених патологій сечостатевої системи, таких як екстрофія сечового міхура, prune belly syndrome (синдром підрізаного живота) і задні уретральні клапани, частота виникнення аномалій уrogenітального синуса, пов'язана з ВГНЗ, не зменшилася. Таким чином, існує постійна потреба в отриманні науково обґрунтованих рекомендацій для хірургічного лікування ВГНЗ, включаючи ідеальні терміни операції, хірургічну техніку, ризик нетримання сечі, ризик додаткового хірургічного втручання (наприклад, корекція вагінального стенозу при статевому дозріванні), ризик втрати статевої функції та обсяг хірургії клітора.

### **Експериментальна терапія**

- Розробити нові підходи до лікування, які мінімізують вплив ГК.
- Далі визначати клінічні наслідки дефіциту адреналіну.

### **Психічне здоров'я**

- Розробити та затвердити додаткові інструменти для оцінки QOL у пацієнтів (та їхніх сімей) для полегшення оцінки поточної та майбутньої терапії.

## **МЕТОДОЛОГІЯ**

## Учасники

Комітет з написання складався з 10 експертів з вмісту, які представляли такі спеціальності: ендокринологія, дитяча урологія та психологія. Двоє членів комітету додали міжнародну перспективу щодо цієї теми. Комітет з написання також включив методолога клінічних практичних настанов, який очолив групу дослідників щодо порівняльної ефективності, які проводили систематичні огляди та мета-аналізи. Методолог також здійснював нагляд за застосуванням методологічної основи GRADE для кожної рекомендації, включаючи оцінку якості доказів і силу рекомендацій.

## Процес розвитку настанов

Процес розробки Клінічних настанов Ендокринного Товариства поєднує в собі елементи градації GRADE (395) з, коли це доречно, підходом, який вважається відповідним для рідкісних ендокринних захворювань, де наукові дані обмежені або відсутні. Товариство застосовує кроки в межах GRADE для дослідження питань, для яких існує досить багато знань низької якості або вище (див. Таблицю 6). У цих ситуаціях GRADE надає методологічну і статистичну точність, що призводить до надійних рекомендацій, які класифікуються з використанням якості доказів і сили рекомендацій, як описано Guyatt et al. (396), а також представлені графічно в Таблиці 6.

**Таблиця 6. Класифікація рекомендацій настанови GRADE**

Якість доказів		Висока якість	Помірна якість	Низька якість	Дуже низька якість
Опис доказів		<ul style="list-style-type: none"> <li>Добре виконані РКД</li> <li>Дуже сильні докази з неупереджених обсерваційних досліджень</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>РКД з деякими обмеженнями</li> <li>Сильні докази з неупереджених обсерваційних досліджень</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>РКД з серйозними дефектами</li> <li>Деякі докази з обсерваційних досліджень</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Несистематичні клінічні огляди</li> <li>Дуже непрямі докази з обсерваційних досліджень</li> </ul>
Сила рекомендацій	Сильні (1): «Ми рекомендуємо...» Користь явно переважає шкоду і обтяження або навпаки	1 ⊕⊕⊕⊕	1 ⊕⊕⊕○	1 ⊕⊕○○	1 ⊕○○○
	Умовні (2): «Ми пропонуємо...» Користь майже збалансована зі шкодою і обтяженістю	2 ⊕⊕⊕⊕	2 ⊕⊕⊕○	2 ⊕⊕○○	2 ⊕○○○

РКД - рандомізовані клінічні дослідження

Якщо докази вкрай обмежені та / або не систематично аналізуються, ми надаємо рекомендації на основі експертного огляду обмежених даних. Цей процес є менш систематичним, ніж методологічна основа GRADE; однак ці рекомендації також чітко класифікуються з використанням системи класифікації GRADE.

Деякі з Настанов клінічної практики Товариства також включають в себе некласифіковані твердження про добру практику (397). Ці некласифіковані клінічні настанови можуть включати експертні свідчення щодо гарної практики, посилання на рекомендації, зроблені в інших керівних настановах, і зауваження щодо профілактичної допомоги та спільного прийняття рішень.

Рекомендації настанови містять в собі відповідну популяцію, втручання, порівняння і результат. Коли необхідні подальші роз'яснення щодо впровадження, ми включаємо технічні зауваження. Вони надають додаткову інформацію, таку як терміни, встановлення, режими дозування та необхідні знання. Усі рекомендації супроводжуються резюме доказів, які лежать в його основі. Автори можуть також включати короткі висловлювання щодо цінностей та уподобань пацієнтів, балансу переваг та шкоди, а також думки меншості, де це доречно.

## Додаток А

Ресурси щодо неонатального скринінгу:

- <http://www.babysfirsttest.org/newborn-screening/conditions/congenital-adrenal-hyperplasia>

Ресурси щодо клінічних досліджень з ВГНЗ:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=congenital+adrenal+hyperplasia>

Ресурси для пацієнтів і сімей:

- <https://www.caresfoundation.org>
- [https://www.cc.nih.gov/cc/patient\\_education/pepubs/ВГНЗ.pdf](https://www.cc.nih.gov/cc/patient_education/pepubs/ВГНЗ.pdf)

Відео демонстрації невідкладної внутрішньо м'язової ін'єкції гідрокортизону:

<https://www.youtube.com/watch?v=moSz5ZoTJFE>

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9): 4133–4160.
2. Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Prieto L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(1): 73–78.
3. Shetty VB, Bower C, Jones TW, Lewis BD, Davis EA. Ethnic and gender differences in rates of congenital adrenal hyperplasia in Western Australia over a 21-year period. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(11):1029–1032.
4. Gleeson HK, Wiley V, Wilcken B, Elliott E, Cowell C, Thonsett M, Byrne G, Ambler G. Two-year pilot study of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New South Wales compared with nationwide case surveillance in Australia. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(10):554–559.
5. Nascimento ML, Cristiano AN, Campos T, Ohira M, Cechine E, Simoni G, Lee J, Linhares RM, Silva PC. Ten-year evaluation of a neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(7):765–771.
6. Silveira EL, Elnecave RH, dos Santos EP, Moura V, Pinto EM, van der Linden Nader I, Mendonca BB, Bachega TA. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet.* 2009;76(6):503–510.
7. Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM, Januário JN, Silva IN. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(3):300–307.
8. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, da Silva CM, Beltrão LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):22.
9. Zhong K, Wang W, He F, Wang Z. The status of neonatal screening in China, 2013. *J Med Screen.* 2016;23(2):59–61.
10. Dumic K, Krnic N, Skrabic V, Stipanovic G, Cvijovic K, Kusec V, Stingl K. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995 and 2006. *Horm Res.* 2009;72(5):310–314.
11. González EC, Carvajal F, Frómeta A, Arteaga AL, Castells EM, Espinosa T, Coto R, Pérez PL, Tejada Y, Del Río L, Segura MT, Almenares P, Robaina R, Fernández JL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: six years of experience. *Clin Chim Acta.* 2013;421:73–78.
12. Votava F, Novotna D, Kracmar P, Vinohradska H, Stahlova Hrabincova E, Vrzalova Z, Neumann D, Malikova J, Lebl J, Matern D. Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance. *Eur J Pediatr.* 2012;171(6):935–940.
13. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, Carel JC; 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(2):113–120.
14. Odenwald B, Dörr HG, Bonfig W, Schmidt H, Fingerhut R, Wildner M, Nennstiel-Ratzel U. Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency: 13 years of neonatal screening and follow-up in Bavaria. *Klin Padiatr.* 2015;227(5): 278–283.
15. Kaur G, Thakur K, Kataria S, Singh TR, Chavan BS, Kaur G, Atwal R. Current and future perspective of newborn screening: an Indian scenario. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(1):5–13.
16. Morikawa S, Nakamura A, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Miyata J, Ishizu K, Tajima T. Results from 28 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014;23(2):35–43.



17. Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, Anazawa A, Onishi T, Ono M, Morio T, Kitagawa T, Kashimada K. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):209.
18. Heather NL, Seneviratne SN, Webster D, Derraik JG, Jefferies C, Carl J, Jiang Y, Cutfield WS, Hofman PL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994–2013. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1002–1008.
19. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population based study. *JAMA Pediatr.* 2014;168(6):567–574.
20. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child.* 2012;97(2): 101–106.
21. Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J.* 2014;20(1):17–23.
22. Larrandaburu M, Matte U, Noble A, Olivera Z, Sanseverino MT, Nacul L, Schuler-Faccini L. Ethics, genetics and public policies in Uruguay: newborn and infant screening as a paradigm. *J Community Genet.* 2015;6(3):241–249.
23. van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(Suppl 3): U71–U75.
24. White PC, New MI, Dupont B. HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984;81(23):7505–7509.
25. Krone N, Dhir V, Ivison HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(2):162–172.
26. Kamrath C, Hochberg Z, Hartmann MF, Remer T, Wudy SA. Increased activation of the alternative “backdoor” pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3): E367–E375.
27. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245–291.
28. National Newborn Screening and Global Resource Center. Newborn Screening Reports and Publications. Incidence reports: 2006. Available at: [genes-r-us.uthscsa.edu/newborn\\_reports](http://genes-r-us.uthscsa.edu/newborn_reports). Accessed 28 August 2017.
29. Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy D, Lerner AJ, Rondanini GF, Dupont B, New MI. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(5):817–827.
30. Speiser PW, Dupont BO, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv.* 1986;41(4):244–245.
31. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W, Pulver A, Merke DP. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genet Med.* 2017;19(11):1276–1279.
32. Yang Z, Mendoza AR, Welch TR, Zipf WB, Yu CY. Modular variations of the human major histocompatibility complex class III genes for serine/threonine kinase RP, complement component C4, steroid 21-hydroxylase CYP21, and tenascin TNX (the RCCX module). A mechanism for gene deletions and disease associations. *J Biol Chem.* 1999;274(17):12147–12156.
33. The Human Gene Mutation Database. Available at: [www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php](http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php). Accessed July 27, 2018.
34. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1059–1065.

35. SpeiserPW, DupontJ, ZhuD, SerratJ, BuegeleisenM, Tusie-Luna MT, Lesser M, New MI, White PC. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest.* 1992;90(2):584–595.
36. Simonetti L, BruqueCD, Fern´andezCS, Benavides-Mori B, Delea M, Kolomenski JE, Espeche LD, Buzzalino ND, Nadra AD, Dain L. CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum Mutat.* 2018;39(1): 5–22.
37. Miller WL, Merke DP. Tenascin-X, congenital adrenal hyperplasia and the CAH-X syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2018; 89(5):352–361.
38. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem.* 1990; 265(34):20916–20922.
39. Blanch´eH, VexiauP, ClauinS, LeGallI, FietJ, MornetE, Dausset J, Bellann´e-Chantelot C. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women. *Hum Genet.* 1997;101(1):56–60.
40. Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kuttent F. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1): 207–213.
41. TamhaneSU, Rodriguez-GutierrezR, IqbalAM, ProkopL, BancosI, SpeiserPW, MuradMH. Cardiovascular and metabolic outcomes in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):XXX–XXX.
42. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, Speiser PW, Baskin LS, Bancos I, Murad MH. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):XXX–XXX.
43. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr.* 1997;9(4): 419–423.
44. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(1):15–30.
45. Balsamo A, Cacciari E, Piazzzi S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, Zappulla F. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia Romagna region of Italy, 1980–1995. *Pediatrics.* 1996;98(3Pt1): 362–367.
46. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, BlackettPR, RileyWJ. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(12): 1272–1278.
47. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 1998;101(4 Pt 1):583–590.
48. Thil´en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics.* 1998;101(4):E11.
49. Strnadov´a KA, Votava F, Lebl J, M´uhl A, Item C, Bodamer OA, Torresani T, Bouˇska I, Waldhauser F, Sperl W. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *Eur J Pediatr.* 2007;166(1):1–4.
50. HirdBE, TetlowL, TobiS, PatelL, ClaytonPE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Arch Dis Child.* 2014;99(2): 158–164.
51. Lebovitz RM, Pauli RM, Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening. *Am J Dis Child.* 1984;138(6):571–573.
52. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, Hall CM. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm Res.* 2005;63(1):22–28.

53. Thompson R, Seargeant L, Winter JS. Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone concentrations in neonatal blood spotspecimens. *J Pediatr*. 1989; 114(3):400–404.
54. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):35–42.
55. WatsonMS, MannMY, Lloyd-PuryearMA, RinaldoP, HowellRR, eds. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system [Main report]. *Genet Med*. 2006;8(Suppl 1):12S–252S.
56. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newbornscreeningforcongenital adrenal hyperplasia? *HormRes*. 2007;67(6):284–291.
57. VanderKampHJ, NoordamK, ElversB, VanBaarleM, OttenBJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*. 2001;108(6):1320–1324.
58. Nass R, Baker S. Learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Child Neurol*. 1991;6(4):306–312.
59. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics*. 2006;117(5 Pt 2): S287–S295.
60. Yoo BK, Grosse SD. Thecost effectiveness of screening newborns for congenital adrenal hyperplasia. *Public Health Genomics*. 2009;12(2):67–72.
61. ChanCL, McFann K, TaylorL, Wright D, Zeitler PS, Barker JM. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. *J Pediatr*. 2013;163(1):109–113.e1.
62. GonzalezRR, M<sup>ˆ</sup>aentaustaO, SolyomJ, VihkoR. Directsolid-phase time-resolved fluoroimmunoassay of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in serumanddriedbloodspotsonfilterpaper. *ClinChem*. 1990;36(9): 1667–1672.
63. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI. Microfilter paper method for 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(5):1003–1008.
64. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatr*. 2005;147(4):493–498.
65. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr*. 1997;130(1):128–133.
66. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia:adjustmentof17-hydroxyprogesteronecutoff values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12): 5790–5794.
67. Sarafoglou K, Gaviglio A, Hietala A, Frogner G, Banks K, McCann M, Thomas W. Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(5):1136–1140.
68. Sarafoglou K, Banks K, Gaviglio A, Hietala A, McCann M, Thomas W. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1261–e1268.
69. HayashiGY, CarvalhoDF, deMirandaMC, FaureC, VallejosC, Brito VN, Rodrigues AS, Madureira G, Mendonca BB, Bachega TA. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):480–487.
70. HeldPK, ShapiraSK, HintonCF, JonesE, HannonWH, OjoduJ. Congenital adrenal hyperplasia cases identified by newborn screening in one- and two-screen states. *Mol Genet Metab*. 2015; 116(3):133–138.
71. van der KampHJ, Oudshoorn CGM, ElversBH, van BaarleM, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Cutoff levels of 17-a-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3904–3907.

72. Nomura S. Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1997;49(3):225–233.
73. Wong T, Shackleton CHL, Covey TR, Ellis G. Identification of the steroids in neonatal plasma that interfere with 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone radioimmunoassays. *Clin Chem.* 1992; 38(9):1830–1837.
74. alSaedi S, Dean H, Dent W, Cronin C. Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants. *J Pediatr.* 1995;126(6):985–987.
75. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal J-M, Coutant R. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res.* 2004;56(5):701–705.
76. King JL, Naber JM, Hopkin RJ, Repaske DR, Bailey L, Leslie ND. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(9): 1038–1042.
77. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(9):490–498.
78. Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, Tauscher AL, Casetta B, McCann M, Lymp J, Hahn SH, Rinaldo P, Matern D. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2004;50(3):621–625.
79. Rauh M, Gröschl M, Rascher W, Dörr HG. Automated, fast and sensitive quantification of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with online extraction. *Steroids.* 2006;71(6):450–458.
80. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7): 2581–2589.
81. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A, Cheillan D, Dorche C, Chace DH, Lymp JF, Zimmerman D, Rinaldo P, Matern D. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3687–3693.
82. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrillov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004–2007). *J Inher Metab Dis.* 2007;30(4): 585–592.
83. Schwarz E, Liu A, Randall H, Haslip C, Keune F, Murray M, Longo N, Pasquali M. Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience. *Pediatr Res.* 2009;66(2): 230–235.
84. Seo JY, Park H-D, Kim JW, Oh HJ, Yang JS, Chang YS, Park WS, Lee S-Y. Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burden in a tertiary care hospital: a retrospective and prospective evaluation. *J Perinat Med.* 2014;42(1):121–127.
85. De Jesús VR, Simms DA, Schiffer J, Kennedy M, Mei JV, Hannon WH. Pilot proficiency testing study for second tier congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Chim Acta.* 2010; 411(21–22):1684–1687.
86. Kamrath C, Hartmann MF, Boettcher C, Zimmer K-P, Wudy SA. Diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by urinary metabolite ratios using gas chromatography–mass spectrometry analysis: reference values for neonates and infants. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;156:10–16.
87. Yang YP, Corley N, Garcia-Heras J. Reverse dot-blot hybridization as an improved tool for the molecular diagnosis of point mutations in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Mol Diagn.* 2001;6(3):193–199.
88. Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Speiser PW, Day DJ. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3): 960–966.

89. Sørensen KM, Andersen PS, Larsen LA, Schwartz M, Schouten JP, Nygren AO. Multiplex ligation-dependent probe amplification technique for copy number analysis on small amounts of DNA material. *Anal Chem.* 2008;80(23):9363–9368.
90. Kösel S, Burggraf S, Fingerhut R, Dörr HG, Roscher AA, Olgemöller B. Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Chem.* 2005;51(2):298–304.
91. Olney RC, Mougey EB, Wang J, Shulman DI, Sylvester JE. Using real-time, quantitative PCR for rapid genotyping of the steroid 21-hydroxylase gene in a north Florida population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):735–741.
92. Nordenström A, Thilén A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5): 1505–1509.
93. Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch C-J, Sippell WG. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res.* 2002;58(4):196–205.
94. Németh S, Riedl S, Kriegshäuser G, Baumgartner-Parzer S, Concolino P, Neocleous V, Phylactou LA, Borucka-Mankiewicz M, Onay H, Tukun A, Oberkanins C. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone. *Clin Chim Acta.* 2012;414:211–214.
95. Meyer-Bahlburg HFL, Reyes-Portillo JA, Khuri J, Ehrhardt AA, New MI. Syndrome-related stigma in the general social environment as reported by women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2017;46(2):341–351.
96. Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, Daniels G, Chitty LS. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet.* 2011; 80(1):68–75.
97. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, David M, Bouvattier Morel C, Baumann C, Houang M, Lorenzini F, Philip N, Odent S, Guichet A, Morel Y. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1180–1188.
98. Eunice M, Ammini AC. Prenatal treatment of mothers with fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: how relevant is it to Indian context? *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(3):373–375.
99. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, Khattab A, Liao GJ, Yau M, Kim SM, Chiu RW, Sun L, Zaidi M, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1022–E1030.
100. Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, Cameron IT, Mason JI, Wilson DI, Hanley NA. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest.* 2006;116(4):953–960.
101. Kari MA, Raivio KO, Stenman UH, Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy. *Pediatr Res.* 1996;40(2):319–324.
102. Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks out weigh benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(5):354–359.
103. Mercè Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Agrwal N, Gallegos-Orozco JF, Lane MA, Erwin PJ, Montori VM, Murad MH. 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):436–444.
104. New MI, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):396–399.

105. Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, Gay C-L, Chatelain P, David M, Bretones P, Lienhardt-Roussie A, Brac de la Perriere A, Morel Y, Mouriquand P. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46,XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures. *J Pediatr Urol.* 2014;10(5):941–947.
106. Food and Drug Administration, Health and Human Services. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. *Fed Regist.* 2014;79(233):72063–72103.
107. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ; National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:585(6).e1–7.
108. RijkY, van Alfen-vanderVeldenJ, Claahsen-vanderGrintenHL. Prenatal Treatment with dexamethasone in suspected congenital adrenal hyperplasia and orofacial cleft: a case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;15(1):21–25.
109. GruntS, SteinlinM, Weisstanner C, SchöningM, MullisPE, Flück CE. Acute encephalopathy with unilateral cortical-subcortical lesions in two unrelated kindreds treated with glucocorticoids prenatally for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: established facts and novel insight. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(1):57–63.
110. Drake AJ, Raubenheimer PJ, Kerrigan D, McInnes KJ, Seckl JR, Walker BR. Prenatal dexamethasone programs expression of genes in liver and adipose tissue and increased hepatic lipid accumulation but not obesity on a high-fat diet. *Endocrinology.* 2010;151(4):1581–1587.
111. Manojlović-StojanoskiMN, FilipovićBR, NestorovićNM, ŠošićJurjević BT, Ristić NM, Trifunović SL, Milošević VL. Morphofunctional characteristics of rat fetal thyroid gland are affected by prenatal dexamethasone exposure. *Steroids.* 2014;84:22–29.
112. Poulain M, Frydman N, Duquenne C, N'Tumba-Byn T, Benachi A, HabertR, Rouiller-FabreV, LiveraG. Dexamethasone induces germ cell apoptosis in the human fetal ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1890–E1897.
113. WapnerRJ, SorokinY, MeleL, JohnsonF, DudleyDJ, SpongCY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007;357(12):1190–1198.
114. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, KellyEN, MatthewsSG, SaigalS, AsztalosE, RossS, DelisleM-F, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9656):2143–2151.
115. Davis EP, Waffarn F, Uy C, Hobel CJ, Glynn LM, Sandman CA. Effect of prenatal glucocorticoid treatment on size at birth among infants born at term gestation. *J Perinatol.* 2009;29(11): 731–737.
116. Braun T, Challis JR, Newnham JP, Sloboda DM. Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk. *Endocr Rev.* 2013; 34(6):885–916.
117. NewMI, CarlsonA, ObeidJ, MarshallII, CabreraMS, GosecoA, Lin-SuK, PutnamAS, WeiJQ, WilsonRC. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5651–5657.
118. Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998;95(2):115–128.
119. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav.* 2011;59(3):279–289.
120. Kelly BA, Lewandowski AJ, Worton SA, Davis EF, Lazdam M, Francis J, Neubauer S, Lucas A, Singhal A, Leeson P. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics.* 2012;129(5): e1282–e1290.

121. Nugent JL, Wareing M, Palin V, Sibley CP, Baker PN, Ray DW, Farrow SN, Jones RL. Chronic glucocorticoid exposure potentiates placental chorionic plate artery constriction: implications for aberrant fetoplacental vascular resistance in fetal growth restriction. *Endocrinology*. 2013;154(2):876–887.
122. Seckl JR, Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA*. 1997;277(13):1077–1079.
123. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(7): 391–402.
124. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(Suppl 3):U49–U62.
125. Damsted SK, Born AP, Paulson OB, Uldall P. Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(6):465–477.
126. Andela CD, van Haalen FM, Ragnarsson O, Papakokkinou E, Johannsson G, Santos A, Webb SM, Biermasz NR, van der Wee NJ, Pereira AM. mechanisms in endocrinology: Cushing’s syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):R1–R14.
127. Peffer ME, Zhang JY, Umfrey L, Rudine AC, Monaghan AP, De Franco DB. Minireview: the impact of antenatal therapeutic synthetic glucocorticoids on the developing fetal brain. *Mol Endocrinol*. 2015;29(5):658–666.
128. Heberden C, Meffray E, Goustard-Langelier B, Maximin E, Laviaille M. Dexamethasone inhibits the maturation of newly formed neurons and glia supplemented with polyunsaturated fatty acids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;138:395–402.
129. Crudo A, Petropoulos S, Suderman M, Moisiadis VG, Kostaki A, Hallett M, Szyf M, Matthews SG. Effects of antenatal synthetic glucocorticoid on glucocorticoid receptor binding, DNA methylation, and genome-wide mRNA levels in the fetal male hippocampus. *Endocrinology*. 2013;154(11):4170–4181.
130. Crudo A, Suderman M, Moisiadis VG, Petropoulos S, Kostaki A, Hallett M, Szyf M, Matthews SG. Glucocorticoid programming of the fetal male hippocampal epigenome. *Endocrinology*. 2013; 154(3):1168–1180.
131. Crudo A, Petropoulos S, Moisiadis VG, Iqbal M, Kostaki A, Machnes Z, Szyf M, Matthews SG. Prenatal synthetic glucocorticoid treatment changes DNA methylation states in male organ systems: multigenerational effects. *Endocrinology*. 2012; 153(7):3269–3283.
132. Samarasinghe RA, Di Maio R, Volonte D, Galbiati F, Lewis M, Romero G, DeFranco DB. Nongenomic glucocorticoid receptor action regulates gap junction intercellular communication and neural progenitor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(40):16657–16662.
133. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):542–548.
134. 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): 309–316.
135. Hirvikoski T, Lindholm T, Lajic S, Nordenström A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia—a pilot study. *Acta Paediatr*. 2011;100(9):e112–e119.
136. Wallensteen L, Zimmermann M, Thomsen Sandberg M, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(10):3838–3846.
137. Browne WV, Hindmarsh PC, Pasterski V, Hughes IA, Acerini CL, Spencer D, Neufeld S, Hines M. Working memory performance is reduced in children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 2015;67:83–88.

138. Collaer ML, Hindmarsh PC, Pasterski V, Fane BA, Hines M. Reduced short term memory in congenital adrenal hyperplasia (CAH) and its relationship to spatial and quantitative performance. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;64:164–173.
139. 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):103–110.
140. Maryniak A, Ginalska-Malinowska M, Bielawska A, Ondruch A. Cognitive and social function in girls with congenital adrenal hyperplasia—influence of prenatally administered dexamethasone. *Child Neuropsychol*. 2014;20(1):60–70.
141. Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor TG. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant–mother attachment. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11): 1026–1032.
142. Reynolds RM, Seckl JR. Antenatal glucocorticoid treatment: are we doing harm to term babies? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(10):3457–3459.
143. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, Kirschbaum C. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3538–3544.
144. Khalife N, Glover V, Taanila A, Ebeling H, Jarvelin MR, Rodriguez A. Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents. *PLoS One*. 2013;8(11): e81394.
145. Resmini E, Santos A, Gómez-Anson B, Vives Y, Pires P, Crespo I, Portella MJ, de Juan-Delago M, Barahona MJ, Webb SM. Verbal and visual memory performance and hippocampal volumes, measured by 3-Tesla magnetic resonance imaging, in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2): 663–671.
146. Santos A, Resmini E, Crespo I, Pires P, Vives-Gilabert Y, Granell E, Valassi E, Gómez-Anson B, Martínez-Momblán MA, Mataró M, Webb SM. Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4): 461–469.
147. Ragnarsson O, Berglund P, Eder DN, Johannsson G. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1640–E1648.
148. Wagenmakers MAEM, Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, den Heijer M, Hermus ARMM. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):687–695.
149. Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJ, Wassenaar MJ, Middelkoop HAM, Pereira AM, Romijn JA. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6): 2699–2714.
150. Tiemensma J, Biermasz NR, Middelkoop HAM, van der Mast RC, Romijn JA, Pereira AM. Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10): E129–E141.
151. Webb EA, Elliott L, Carlin D, Wilson M, Hall K, Netherton J, Reed J, Barrett TG, Salwani V, Clayden JD, Arlt W, Krone N, Peet AC, Wood AG. Quantitative brain MRI in congenital adrenal hyperplasia: in vivo assessment of the cognitive and structural impact of steroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(4):1330–1341.
152. Pole JD, Mustard CA, To T, Beyene J, Allen AC. Antenatal steroid therapy for fetal lung maturation: is there an association with childhood asthma? *J Asthma*. 2009;46(1):47–52.
153. Tseng WN, Chen CC, Yu HR, Huang LT, Kuo HC. Antenatal dexamethasone exposure in preterm infants is associated with allergic diseases and the mental development index in children. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(12):E1206.



154. Sun Y, Wan X, Ouyang J, Xie R, Wang X, Chen P. Prenatal dexamethasone exposure increases the susceptibility to autoimmunity in offspring rats by epigenetic programming of glucocorticoid receptor. *BioMed Res Int*. 2016;2016:9409452.
155. Chou MY, Huang LT, Tain YL, Kuo HC, Tiao MM, Sheen JM, Chen CC, Hung PL, Hsieh KS, Yu HR. Age-dependent effects of prenatal dexamethasone exposure on immune responses in male rats. *Tohoku J Exp Med*. 2017;241(3):225–237.
156. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9474):1856–1862.
157. Iqbal M, Moisiadis VG, Kostaki A, Matthews SG. Transgenerational effects of prenatal synthetic glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Endocrinology*. 2012; 153(7):3295–3307.
158. Quinn TA, Ratnayake U, Castillo-Melendez M, Moritz KM, Dickinson H, Walker DW. Adrenal steroidogenesis following prenatal dexamethasone exposure in the spiny mouse. *J Endocrinol*. 2014;221(2):347–362.
159. Hirvikoski T, Nordenström A, Wedell A, Ritzén M, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1881–1883.
160. Dörr HG, Binder G, Reisch N, Gembruch U, Oppelt PG, Wieacker P, Kratzsch J. Experts' opinion on the prenatal therapy of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency—guideline of DGKED in cooperation with DGGG (S1 level, AWMF registry no.174/013, July 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(12):1232–1238.
161. Sparrow R. Gender eugenics? The ethics of PGD for intersex conditions. *Am J Bioeth*. 2013;13(10):29–38.
162. Simpson JL, Rechitsky S. Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):124–130.
163. Soto-Lafontaine M, Dondorp W, Provoost V, de Wert G. Dealing with treatment and transfer requests: how PGD-professionals discuss ethical challenges arising in everyday practice. *Med Health Care Philos*. 2018;21(3):375–386.
164. Ray JA, Kushnir MM, Yost RA, Rockwood AL, Meikle AW. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2015;438:330–336.
165. Janzen N, Riepe FG, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Korsch E, Krull F, Müller HL, Heger S, Brack C, Sander J. Neonatal screening: identification of children with 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency by second-tier testing. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3): 195–199.
166. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(2):320–326.
167. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 mg), the conventional dose short synacthen test (250 mg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3): 838–843.
168. Caulfield MP, Lynn T, Gottschalk ME, Jones KL, Taylor NF, Malunowicz EM, Shackleton CHL, Reitz RE, Fisher DA. The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8): 3682–3690.
169. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72(5):915–925.

170. Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, Chalumeau M. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2835–2840.
171. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard JL, Claustre A, Mornet E, Chakhtoura Z, Mowszowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1570–1578.
172. Török D, Halász Z, Garami M, Homoki J, Fekete G, Solyom J. Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003;111(1):27–32.
173. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 49(4):411–417.
174. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(5):1145–1152.
175. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2322–2329.
176. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Marcondes JAM, Madureira G, Arnhold IJP, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(5):601–607.
177. Costa-Barbosa FA, Carvalho VM, Nakamura OH, Bachega TASS, Vieira JGH, Kater CE. Zona fasciculata 21-hydroxysteroids and precursor-to-product ratios in 21-hydroxylase deficiency: further characterization of classic and non-classic patients and heterozygote carriers. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34(8):587–592.
178. Balsamo A, Cacciari E, Baldazzi L, Tartaglia L, Cassio A, Mantovani V, Piazzini S, Cicognani A, Pirazzoli P, Mainetti B, Zappulla F. CYP21 analysis and phenotype/genotype relationship in the screened population of the Italian Emilia-Romagna region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(1):117–125.
179. Wedell A, Ritzén EM, Haglund-Stengler B, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(15):7232–7236.
180. Fiet J, Gueux B, Gourmelen M, Kuttann F, Vexiau P, Couillin P, Pham-Huu-Trung M-T, Villette J-M, Raux-Demay MC, Galons H, Julien R. Comparison of basal and adrenocorticotropin stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(4):659–667.
181. Peter M, Sippell WG, Lorenzen F, Willig RP, Westphal E, Grosse-Wilde H. Improved test to identify heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia without index case examination. *Lancet.* 1990;335(8701):1296–1299.
182. Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with saltlosing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1990;150(1): 22–25.
183. Bonfigli W, Roehlf F, Riedl S, Bramswig J, Richter-Unruh A, Fricke Otto S, Hubner A, Bettendorf M, Schonau E, Dorr H, Holl RW, Mohnike K. Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(1):7–12.
184. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):137–142.

185. Frisch H, Battelino T, Schober E, Baumgartner-Parzer S, Nowotny P, Vierhapper H. Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(9):1649–1655.
186. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourech MM, Agrwal N, Lane MA, Albuquerque FN, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4161–4172.
187. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1635–1639.
188. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr.* 2003;143(3):402–405.
189. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics.* 2000;106(4):767–773.
190. Sarafoglou K, Gonzalez-Bolanos MT, Zimmerman CL, Boonstra T, Yaw Addo O, Brundage R. Comparison of cortisol exposures and pharmacodynamic adrenal steroid responses to hydrocortisone suspension vs. commercial tablets. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55(4):452–457.
191. Merke DP, Cho D, Calis KA, Keil MF, Chrousos GP. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):441–445.
192. Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, Blankenstein O. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):239–242.
193. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. *Drugs R D.* 2013;13(1):1–8.
194. Barillas JE, Eichner D, Van Wagoner R, Speiser PW. Iatrogenic Cushing's syndrome in a child with congenital adrenal hyperplasia: erroneous compounding of hydrocortisone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):7–11.
195. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12): 4707–4710.
196. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5680–5688.
197. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3882–3888.
198. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, Duncea I, Heinrich U. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. *Horm Res.* 2003; 60(2):84–90.
199. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulsma T, Wit JM. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child.* 2002; 87(2):139–144.
200. Hindmarsh PC, Charmandari E. Variation in absorption and half life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(4):557–561.
201. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2701–2708.

202. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Connell JM, Ross RJ; United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5110–5121.
203. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4429–4438.
204. Martinierie L, Viengchareun S, Delezoide AL, Jaubert F, Sinico M, Prevot S, Boileau P, Meduri G, Lombès M. Low renal mineralocorticoid receptor expression at birth contributes to partial aldosterone resistance in neonates. *Endocrinology.* 2009;150(9):4414–4424.
205. DeLeo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007;88(1):113–117.
206. de Nadai MN, Nobre F, Ferriani RA, Vieira CS. Effects of two contraceptives containing drospirenone on blood pressure in normotensive women: a randomized-controlled trial. *Blood Press Monit.* 2015;20(6):310–315.
207. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233–1257.
208. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaii N, Mallappa A, Veeraraghavan P, Merke DP. Longitudinal assessment of illnesses, stress dosing and illness sequelae in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2336–2345.
209. Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, Miller WL. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3687–3693.
210. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):35–42.
211. Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dörr HG, Schmidt H, Wildner M, Bonfig W. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):177–186.
212. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science.* 1987;237(4812):268–275.
213. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3679–3684.
214. Falhammar H, Frisén L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2715–E2721.
215. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364–389.
216. Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(6):871–875.
217. Bonfig W, Roehl FW, Riedl S, Dörr HG, Bettendorf M, Brämwig J, Schönau E, Riepe F, Hauffa B, Holl RW. Adolescents with classic adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hypertens.* 2016;29(2):266–272.

218. Turcu AF, Nanba AT, Chomic R, Upadhyay SK, Giordano TJ, Shields JJ, Merke DP, Rainey WE, Auchus RJ. Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbonsteroids are the dominant androgen in classic 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5): 601–609.
219. Turcu AF, Mallappa A, Elman MS, Avila NA, Marko J, Rao H, Tsodikov A, Auchus RJ, Merke DP. 11-Oxygenated androgens are biomarkers of adrenal volume and testicular adrenal rest tumors in 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2701–2710.
220. de Groot MJ, Pijnenburg-Kleizen KJ, Thomas CM, Sweep FC, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Claahsen-van der Grinten HL. Salivary morning androstenedione and 17 $\alpha$ -OH progesterone levels in childhood and puberty in patients with classic congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(3):461–468.
221. Bode HH, Rivkees SA, Cowley DM, Pardy K, Johnson S. Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples. *J Pediatr*. 1999; 134(2):185–189.
222. Wieacker I, Peter M, Borucki K, Empting S, Roehl FW, Mohnike K. Therapy monitoring in congenital adrenal hyperplasia by dried blood samples. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(7–8): 867–871.
223. Debono M, Mallappa A, Gounden V, Nella AA, Harrison RF, Crutchfield CA, Backlund PS, Soldin SJ, Ross RJ, Merke DP. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6): 727–737.
224. Claahsen-van der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-van Ulzen K, de Korte CL. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(4):238–244.
225. Casteras 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):833–837.
226. King TF, Lee MC, Williamson EE, Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):830–836.
227. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, Meuleman EJ, Hulsbergen-van de Kaa C, Sweep FC, Hermus ARMM. 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):612–615.
228. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(7):2645–2655.
229. Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, Schwarz HP, Beuschlein F. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1820–E1826.
230. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015; 50(1):32–50.
231. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. *Steroids*. 2012;77(4):342–346.
232. Spritzer P, Billaud L, Thalabard J-C, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay M-C, Clair F, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(3): 642–646.
233. Matthews D, Cheetham T. What is the best approach to the teenage patient presenting with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: should we always treat with glucocorticoids? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):338–341.
234. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JAM, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TAS, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3451–3456.

235. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Golmard J-L, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttent F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3): 1182–1190.
236. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Schachter-Davidov A, Israel S, Weintrob N. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: time to conceive and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):552–556.
237. Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, Granberg S, Wedell A, Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(3):441–449.
238. Nandagopal R, Sinaii N, Avila NA, Van Ryzin C, Chen W, Finkelstein GP, Mehta SP, McDonnell NB, Merke DP. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):977–984.
239. Stoupa A, González-Briceño L, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinos C, Flechtner I, Beltrand J, Bidet M, Simon A, Piketty M, Laborde K, Morel Y, Bellanné-Chantelot C, Touraine P, Polak M. Inadequate cortisol response to the tetracosactide (Synacthen®) test in non-classic congenital adrenal hyperplasia: an exception to the rule? *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):262–267.
240. Raverot V, Richet C, Morel Y, Raverot G, Borson-Chazot F. Establishment of revised diagnostic cut-offs for adrenal laboratory investigation using the new Roche Diagnostics Elecsys® cortisol II assay. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(5):620–622.
241. Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia: adolescence and transition. *Horm Res.* 2007;68(Suppl 5):155–157.
242. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(Suppl A):S60–S66.
243. Kruse B, Riepe FG, Krone N, Bosinski HA, Kloehn S, Partsch CJ, Sippell WG, Mönig H. Congenital adrenal hyperplasia—how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(7):343–355.
244. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(8):776–788.
245. Jenkins-Jones S, Parviainen L, Porter J, Withe M, Whitaker MJ, Holden SE, Morgan CL, Currie CJ, Ross RJM. Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):309–320.
246. Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, VanRyzin C, McDonnell NB, Merke DP. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E161–E172.
247. Falhammar H, Frisén L, Norrby C, Almqvist C, Hirschberg AL, Nordenskjöld A, Nordenström A. Reduced frequency of biological and increased frequency of adopted children in males with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11): 4191–4199.
248. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, Wolff H, Schwarz HP, Quinkler M, Beuschlein F, Reincke M. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5):1665–1670.
249. 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):23–27.
250. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, Hermus ARMM. 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):5721–5728.
251. Martínez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, García C, Parra R, Lagos M, Valdivia L, Poggi H, Cattani A; Chilean Collaborative Testicular Adrenal Rest Tumor Study Group. Testicular adrenal rest tumors and Leydig

and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12):4583–4589.

252. Stikkelbroeck NMML, Hermus ARMM, Suliman HM, Jager GJ, Otten BJ. Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(4):645–653.

253. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, de la Perrière AB, Illouz F, Kerlan V, Pascal-Vigneron V, Drui D, Christin-Maitre S, Galland F, Brue T, Reznik Y, Schillo F, Pinsard D, Piguel X, Chabrier G, Decoudier B, Emy P, Tauveron I, Raffin-Sanson ML, Bertherat J, Kuhn JM, Caron P, Cartigny M, Chabre O, Dewailly D, Morel Y, Touraine P, Tardy-Guidollet V, Young J. Clinical outcome, hormonal status, gonadotrope axis, and testicular function in 219 adult men born with classic 21-hydroxylase deficiency. A French national survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2303–2313.

254. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long-term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3070–3078.

255. Järaskeläinen, Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr.* 2000;89(2):183–187.

256. Kavoussi PK, Summers-Colquitt RB, Odenwald KC, Kressin M, Kavoussi KM, Pool TB, Kavoussi SK. 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):545–548.

257. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, Thorén M, Nordenskjöld A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1607–1613.

258. Chen HD, Huang LE, Zhong ZH, Su Z, Jiang H, Zeng J, Liu JC. Ovarian adrenal rest tumors undetected by imaging studies and identified at surgery in three females with congenital adrenal hyperplasia unresponsive to increased hormone therapy dosage. *Endocr Pathol.* 2017;28(2):146–151.

259. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, Grumbach MM. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3): 930–936.

260. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, Thorén M. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):110–116.

261. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):3926–3929.

262. Gussinyé M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibáñez L, Yeste D. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 1997;100(4): 671–674.

263. Mora S, Saggion F, Russo G, Weber G, Bellini A, Prinster C, Chiumello G. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Bone.* 1996;18(4):337–340.

264. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P-O, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, Thorén M. Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4643–4649.

265. Ceccato F, Barbot M, Albiger N, Zilio M, De Toni P, Luisetto G, Zaninotto M, Greggio NA, Boscaro M, Scaroni C, Camozzi V. Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):101–106.

266. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, Ruiz JC, Donadille B, Dulon J, Christin-Maitre S, Bouvattier C, Raux-Demay MC, Bouchard P, Carel JC, Leger J, Kuttann F, Polak M, Touraine P; Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance and Association Surrénales. Impact of total cumulative

- glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158(6):879–887.
267. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(4):273–285.
268. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16(4): 460–484.
269. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(3): 685–689.
270. Barzon L, Maffei P, Sonino N, Pilon C, Baldazzi L, Balsamo A, Del Maschio O, Masi G, Trevisan M, Pacenti M, Fallo F. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: review of the literature and focus on our own experience. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(7):615–623.
271. Varan A, Unal S, Ruacan S, Vidinlisan S. Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35(1):88–90.
272. Neramoen I, Rørvik J, Holmedal SH, Hykkerud DL, Fougner KJ, Svartberg J, Husebye ES, Løvås K. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(6):753–759.
273. Völkl TMK, Simm D, Körner A, Rascher W, Kiess W, Kratzsch J, Dörr HG. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):239–247.
274. Völkl TM, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 2006;117(1):e98–e105.
275. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child.* 1998;78(3): 261–263.
276. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160(6): 414–420.
277. Lesma A, Bocciardi A, Corti S, Chiumello G, Rigatti P, Montorsi F. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2014;191(1):206–211.
278. Houben CH, Tsui SY, Mou JW, Chan KW, Tam YH, Lee KH. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital. *Hong Kong Med J.* 2014;20(6): 481–485.
279. Yankovic F, Cherian A, Steven L, Mathur A, Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6 Pt B):1103–1107.
280. van der Zwan YG, Janssen EH, Callens N, Wolffenbuttel KP, Cohen-Kettenis PT, van den Berg M, Drop SL, Dessens AB, Beerendonk C; Dutch Study Group on DSD. Severity of virilization is associated with cosmetic appearance and sexual function in women with congenital adrenal hyperplasia: a cross-sectional study. *J Sex Med.* 2013;10(3):866–875.
281. Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):465–468.
282. Rink RC. Genitoplasty/vaginoplasty. *Adv Exp Med Biol.* 2011; 707:51–54.
283. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2008; 179(2):634–638.



284. Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisén L, Falhammar H, Filipsson H, Thorén M, Janson PO, Hagenfeldt K. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(2):380–386.
285. Marei MM, Fares AE, Musa N, Abdelsattar AH, Sharaf A, Hassan MM, Elkotby M, Eltagy G, Hafez M, Elbarbary MM. Timing and outcome concerns regarding feminizing genitoplasty from the perspective of Egyptian families of girls with virilized external genitalia. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(1):49–57.
286. Martínez-Criado Y, Gómez AL, Fernández-Hurtado MA, Barrero R, García-Merino F. [Role of pediatric urologist in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a study of satisfaction and psychosocial aspects]. *Cir Pediatr.* 2013;26(2):75–80.
287. Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. *J Urol.* 2015;193(5 Suppl): 1796–1801.
288. Roth JD, Casey JT, Whittam BM, Bennett WE Jr, Szymanski KM, Cain MP, Rink RC. Characteristics of female genital restoration surgery for congenital adrenal hyperplasia using a large-scale administrative database. *Urology.* 2018;115:162–167.
289. Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, Ing C, Park R, Radcliffe J, Hays SR, DiMaggio CJ, Cooper TJ, Rauh V, Maxwell LG, Youn A, McGowan FX. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA.* 2016; 315(21):2312–2320.
290. Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia. *Pediatrics.* 2015;136(1):e1–e12.
291. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(4):341–352.
292. Szymanski KM, Whittam B, Kaefer M, Frady H, Casey JT, Tran VT, Cain MP, Rink RC. Parental decisional regret and views about optimal timing of female genital restoration surgery in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol.* 2018;14(2):156. e1–156.e7.
293. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bachega TA, Baker LA, Baratz AB, Baskin LS, Berenbaum SA, Breault DT, Cerame BI, Conway GS, Eugster EA, Fracassa S, Gearhart JP, Geffner ME, Harris KB, Hurwitz RS, Katz AL, Kalro BN, Lee PA, Alger Lin G, Loechner KJ, Marshall I, Merke DP, Migeon CJ, Miller WL, Nenadovich TL, Oberfield SE, Pass KA, Poppas DP, Lloyd-Puryear MA, Quigley CA, Riepe FG, Rink RC, Rivkees SA, Sandberg DE, Schaeffer TL, Schlusser RN, Schneck FX, Seely EW, Snyder D, Speiser PW, Therrell BL, Vanryzin C, Vogiatzi MG, Wajnrajch MP, White PC, Zuckerman AE. Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: guidance from the CARES Foundation initiative. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010(1):275213.
294. Peña A. Total urogenital mobilization—an easier way to repair cloacas. *J Pediatr Surg.* 1997;32(2):263–267.
295. Kalfa N, Liu B, Cao M, Vilella M, Hsieh M, Baskin LS. 3-Dimensional neuroanatomy of the human fetal pelvis: anatomical support for partial urogenital mobilization in the treatment of urogenital sinus. *J Urol.* 2008;180(4 Suppl):1709–1714.
296. Poppas DP. Clitoroplasty in congenital adrenal hyperplasia: description of technique. *Adv Exp Med Biol.* 2011;707:49–50.
297. Peña A. The surgical management of persistent cloaca: results in 54 patients treated with a posterior sagittal approach. *J Pediatr Surg.* 1989;24(6):590–598.
298. Rink RC, Adams MC. Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol.* 1998;16(3):212–218.
299. Rink RC, Herndon CD, Cain MP, Kaefer M, Dussinger AM, King SJ, Casale AJ. Upper and lower urinary tract outcome after surgical repair of cloacal malformations: a three-decade experience. *BJU Int.* 2005;96(1):131–134.
300. Rink RC, Metcalfe PD, Cain MP, Meldrum KK, Kaefer MA, Casale AJ. Use of the mobilized sinus with total urogenital mobilization. *J Urol.* 2006;176(5):2205–2211.

301. Stites J, Bernabe KJ, Galan D, Felsen D, Poppas DP. Urinary continence outcomes following vaginoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol.* 2017;13(1):38. e1–38.e7.
302. Podesta M, Urcullo J. Perineal mobilization of the common urogenital sinus for surgical correction of high urethrovaginal confluence in patients with intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2008;4(5):352–358.
303. Ludwikowski BM, Gonz'alez R. The surgical correction of urogenital sinus in patients with DSD: 15 years after description of total urogenital mobilization in children. *Front Pediatr.* 2013;1: 41.
304. Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, AlSaid A, Macedo FN, Jayanthi VR, de Castro R. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. *JUrol.*2012;187(3): 1024–1031.
305. Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu WH, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the human clitoris. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1015–1020.
306. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1548–1554.
307. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, HellmanL. Twenty-fourhourpatternoftheepisodicsecretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 33(1):14–22.
308. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3477–3480.
309. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-PriceJ, TuckerGT, RossRJ. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):45–50.
310. NellaAA, MallappaA, PerrittAF, GoundenV, KumarP, SinaiiN, Daley LA, Ling A, Liu CY, Soldin SJ, Merke DP. A phase 2 study of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in adults with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4690–4698.
311. Verma S, Vanryzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, Calis KA, Arlt W, Ross RJ, Merke DP. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):441–447.
312. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, Eckland DJ, Van RyzinC, Nieman LK, Arlt W, Ross RJ, MerkeDP. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1137–1145.
313. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M, Digweed D, Voet B, Ross RJ, Blankenstein O. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(1): 21–29.
314. Laue L, Merke DP, Jones JV, Barnes KM, Hill S, Cutler GB Jr. A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3535–3539.
315. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1114–1120.
316. Garrido M, Peng HM, Yoshimoto FK, Upadhyay SK, Bratoeff E, Auchus RJ. A-ring modified steroidal azoles retaining similar potent and slowly reversible CYP17A1 inhibition as abiraterone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;143:1–10.
317. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD,

- Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Lorient Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995–2005.
318. Ryan CJ, Molina A, Griffin T. Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1458–1459.
319. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, Wang G, Gonzalez M, Xu XS, Smit JW, Jiao J, Yu MK. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(8):2763–2770.
320. New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest.* 1989;12(8 Suppl 3):91–95.
321. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Pertzlan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(2):188–195.
322. Quintos JBQ, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1511–1517.
323. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbison MD, Macapagal MC, Betensky B, Tansil S, New MI. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3318–3325.
324. Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH agonist analogue. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;687:250–254.
325. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, Madrigal D, Muth T, O'Brien CF, Auchus RJ. Single dose study of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1174–1180.
326. Bry-Gauillard H, Cartes A, Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man. *N Engl J Med.* 2014;371(21):2042–2044.
327. Cheng Y, Kerppola RE, Kerppola TK. ATR-101 disrupts mitochondrial functions in adrenocortical carcinoma cells and in vivo. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):1–19.
328. LaPensee CR, Mann JE, Rainey WE, Crudo V, Hunt SW III, Hammer GD. ATR-101, a selective and potent inhibitor of acylCoA acyltransferase 1, induces apoptosis in H295R adrenocortical cells and in the adrenal cortex of dogs. *Endocrinology.* 2016; 157(5):1775–1788.
329. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, Wiemer L, Matysik S, Eckhardt C, Gardill F, Gehl A, Kendl S, Weigand I, Bala M, Ronchi CL, Deutschbein T, Schmitz G, Rosenwald A, Allolio B, Fassnacht M, Kroiss M. Mitotane inhibits sterol-O-acyl transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. *Endocrinology.* 2015;156(11):3895–3908.
330. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):2993–2998. 3
31. 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):405–408.
332. 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): 223–228.
333. Crocker MK, Barak S, Millo CM, Beall SA, Niyati M, Chang R, Avila NA, Van Ryzin C, Segars J, Quezado M, Merke DP. 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–E2089.

334. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ, Bornstein SR. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med.* 2000;343(19):1362–1368.
335. Riepe FG, Krone N, Krüger SN, Sweep FC, Lenders JW, Dötsch J, Mönig H, Sippell WG, Partsch CJ. Absence of exercise-induced leptin suppression associated with insufficient epinephrine reserve in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114(3):105–110.
336. Weise M, Mehlinger SL, Drinkard B, Rawson E, Charmandari E, Hiroi M, Eisenhofer G, Yanovski JA, Chrousos GP, Merke DP. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):591–597.
337. Green-Golan L, Yates C, Drinkard B, VanRyzin C, Eisenhofer G, Weise M, Merke DP. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glycemic control during prolonged moderate-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3019–3024.
338. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Bali B, Lane CJ, Park AH, Hall S, Geffner ME. Decreased adrenomedullary function in infants with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):E1597–E1601.
339. Tajima T, Okada T, Ma XM, Ramsey W, Bornstein S, Aguilera G. Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochrome P450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase-deficient mice. *Gene Ther.* 1999; 6(11):1898–1903.
340. Ruiz-Babot G, Hadjidemetriou I, King PJ, Guasti L. New directions for the treatment of adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:70.
341. Ruiz-Babot G, Balyura M, Hadjidemetriou I, Ajodha SJ, Taylor DR, Ghataore L, Taylor NF, Schubert U, Ziegler CG, Storr HL, Druce MR, Gevers EF, Drake WM, Srirangalingam U, Conway GS, King PJ, Metherell LA, Bornstein SR, Guasti L. Modeling congenital adrenal hyperplasia and testing interventions for adrenal insufficiency using donor-specific reprogrammed cells. *Cell Reports.* 2018;22(5):1236–1249.
342. Meyer-Bahlburg HFL. Psychoendocrinology of congenital adrenal hyperplasia. In: New MI, Lekarev O, Parsa A, Yuen TT, O'Malley BW, Hammer GD, eds. *Genetic Steroid Disorders.* San Diego, CA: Academic Press; 2014:285–300.
343. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;18(3):405–413.
344. Chowdhury TK, Laila K, Hutson JM, Banu T. Male gender identity in children with 46,XX DSD with congenital adrenal hyperplasia after delayed presentation in mid-childhood. *JPediatr Surg.* 2015;50(12):2060–2062.
345. Meyer-Bahlburg HFL. Gender monitoring and gender reassignment of children and adolescents with a somatic disorder of sex development. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2011;20(4): 639–649.
346. Lee PA, Houk CP, Husmann DA. Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient with 46,XX and congenital adrenal hyperplasia? *J Urol.* 2010;184(4 Suppl): 1786–1792.
347. 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):667–684.
348. Hines M, Constantinescu M, Spencer D. Early androgen exposure and human gender development. *Biol Sex Differ.* 2015;6(1):3.
349. Meyer-Bahlburg HFL, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, Cohen-Kettenis PT, Hines M, Schober JM. Gender assignment, reassignment and outcome in disorder of sex development: update of the 2005 consensus conference. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(2): 112–118.
350. Hines M, Pasterski V, Spencer D, Neufeld S, Patalay P, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini CL. Prenatal androgen exposure alters girls' responses to information indicating gender appropriate behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016; 371(1688):20150125.

351. Endendijk JJ, Beltz AM, McHale SM, Bryk K, Berenbaum SA. Linking prenatal androgens to gender-related attitudes, identity, and activities: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2016;45(7):1807–1815.
352. Pasterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini C, Spencer D, Neufeld S, Hines M. Increased cross-gender identification in dependent of gender role behavior in girls with congenital adrenal hyperplasia: results from a standardized assessment of 4 to 11-year-old children. *Arch Sex Behav.* 2015;44(5):1363–1375.
353. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):389–397.
354. Meyer-Bahlburg HFL. Gender assignment and reassignment in intersexuality: controversies, data, and guidelines for research. *Adv Exp Med Biol.* 2002;511:199–223.
355. Liao L-M, Wood D, Creighton SM. Parental choice on normalising cosmetic genital surgery. *BMJ.* 2015;351:h5124.
356. Tamar-Mattis A. Patient advocate responds to DSD surgery debate. *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):788–789.
357. Sytsma SE. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer Netherlands, 2006.
358. Feder EK, Dreger A. Still ignoring human rights in intersex care. *J Pediatr Urol.* 2016;12(6):436–437.
359. Dreger AD. Intersex and human rights: the long view. In: Sytsma SE, ed. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006:73–86.
360. Diamond M, Beh H.G. The right to be wrong: sex and gender decisions. In: Sytsma SE, ed. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006:103–114.
361. Creighton SM. Adult outcomes of feminizing surgery. In: Sytsma SE, ed. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006:207–214.
362. Diamond M, Sigmundson HK. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(10):1046–1050.
363. Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, Gearhart JP. Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Urol.* 2004;171(6Pt 1):2497–2501.
364. Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, Mattila A, Rintala R, Taskinen S. Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty. *J Urol.* 2011;185(5):1900–1904.
365. Zhang H, Pan J, Ji H, Wang Y, Shen W, Liu L, Lu G, Zhou Z. Long-term evaluation of patients undergoing genitoplasty due to disorders of sex development: results from a 14-year follow-up. *Sci World J.* 2013;2013:298015.
366. Dayner JE, Lee PA, Houk CP. Medical treatment of intersex: parental perspectives. *J Urol.* 2004;172(4 pt 2):1762–1765.
367. Lundberg T, Lindström A, Roen K, Hegarty P. From knowing nothing to knowing what, how and now: parents' experiences of caring for their children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Psychol.* 2017;42(5):520–529.
368. Reisch N, Hahner S, Bleicken B, Flade L, Pedrosa Gil F, Loeffler M, Ventz M, Hinz A, Beuschlein F, Allolio B, Reincke M, Quinkler M. Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(2):166–173.
369. Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Möller A, Nordenskjöld A. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3432–3439.
370. Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int.* 1997;12(7):511–515.

371. Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP. The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life. *Eur J Pediatr*. 1995;154(9): 708–716.
372. Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-vander 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.
373. Johannsen TH, Ripa CPL, Mortensen EL, Main KM. Quality of life in 70 women with disorders of sex development. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):877–885.
374. Gilban DL, Alves Junior PA, Beserra IC. Health related quality of life of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia in Brazil. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):107.
375. Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, Nordenskjöld A, Frisén L, Nordenström A. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4): 1425–1432.
376. Han TS, Krone N, Willis DS, Conway GS, Hahner S, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Arlt W, Ross RJ; United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(6):887–893.
377. Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, Hirschberg AL, Falhammar H, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Frisén L, Landén M. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: a total population study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;60:195–205.
378. Falhammar H, Butwicka A, Landén M, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Nordenström A, Frisén L. Increased psychiatric morbidity in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3): E554–E560.
379. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser; ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res*. 2002;58(4):188–195.
380. Cohen-Kettenis P, Pfafflin S. *Transgenderism and Intersexuality in Childhood and Adolescence: Making Choices*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 2003.
381. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. Handbook for Parents. Available at: [www.dsdguidelines.org](http://www.dsdguidelines.org). Accessed 14 September 2018.
382. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sexual Differentiation in Childhood. Available at: [www.dsdguidelines.org/](http://www.dsdguidelines.org/). Accessed 14 September 2018.
383. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol*. 2006;2(3):148–162.
384. Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, Carmichael PA, Barnicoat A, Honour JW, Larcher V, Achermann JC. Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(2):335–354.
385. Martin CL, Ruble DN. Patterns of gender development. *Annu Rev Psychol*. 2010;61(1):353–381.
386. Blakemore JE, Berenbaum SA, Liben LS. *Gender Development*. New York, NY: Psychology Press/Taylor & Francis Group; 2009.
387. Meyer-Bahlburg HFL, Khuri J, Reyes-Portillo J, New MI. Stigma in medical settings as reported retrospectively by women with congenital adrenal hyperplasia (CAH) for their childhood and adolescence. *J Pediatr Psychol*. 2017;42(5):496–503.

388. 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.
389. Meyer-Bahlburg HFL. Treatment guidelines for children with disorders of sex development. *Neuropsychiatr Enfant Adolesc.* 2008;56(6):345–349.
390. Money J. *Sex Errors of the Body and Related Syndromes: A Guide to Counseling Children, Adolescents, and Their Families.* 2nd ed. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing; 1994.
391. Hsu C, Rivkees SA. *Congenital Adrenal Hyperplasia: A Parents' Guide.* Bloomington, IN: Author House; 2005.
392. Sandberg DE, Gardner M, Callens N, Mazur T; DSD-TRN Psychosocial Workgroup, the DSD-TRN Advocacy Advisory Network, and Accord Alliance. Interdisciplinary care in disorders/ differences of sex development (DSD): the psychosocial component of the DSD–Translational Research Network. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(2):279–292.
393. Nordenström A, Thyen U. Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents. *Endocr Dev.* 2014;27:113–127.
394. McCauley E. Challenges in educating patients and parents about differences in sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(2):293–299.
395. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction–GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–394.
396. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924–926.
397. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(5):597–600
398. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) (*Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(3):116-143. doi: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175