

## Hiperplasia suprarrenal congénita y esterilidad: A propósito de un caso Congenital Adrenal Hyperplasia and Sterility: A CASE REPORT

Ruth Llano Fontela<sup>1</sup>, AB Romay Bello<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Unidad de Reproducción Asistida. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

### RESUMEN

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología infrecuente del eje suprarrenal con herencia autosómica recesiva cuyas formas no clásicas pueden pasar desapercibidas hasta la vida adulta. Desde el punto de vista clínico las pacientes suelen presentar distintos grados de virilización que pueden coexistir con alteraciones de la talla, ciclo menstrual y esterilidad.

En el contexto de la reproducción asistida es razonable pensar en ella cuando se objetiven niveles de progesterona inexplicablemente elevados de forma basal o durante las primeras monitorizaciones del ciclo de estimulación.

Una vez establecida la sospecha diagnóstica, se debe realizar una valoración completa del eje suprarrenal así como un estudio genético para su confirmación.

Todos los pacientes afectados por la forma clásica así como los afectados por la no clásica sintomáticos deben recibir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.

En este artículo se revisa el proceso diagnóstico y terapéutico de una forma tardía de déficit de 21-hidroxilasa, y las implicaciones para la consecución del embarazo.

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Palabras clave:** hiperplasia suprarrenal de inicio tardío, elevación de progesterona, virilización

Aceptado: Junio de 2019.

Correspondencia: Ruth Llano Fontela

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

CP 15.706 ruth.llano.fontela@sergas.es

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

## SUMMARY

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an uncommon disease of the adrenal axis with autosomal recessive inheritance whose non-classical forms may go unnoticed until adulthood. From a clinical point of view the patients have different degrees of virilization that can coexist with alterations of the stature and the menstrual cycle as well as difficulty in achieving pregnancy.

In the context of assisted reproduction is sensible to think about it when levels of progesterone are unexplainably high during the first monitoring of stimulation cycle. Once established the suspicion, you must perform a complete assessment of the adrenal axis and subsequently the genetic study to confirm the diagnosis. All the patients with the classic form as well as the symptomatic patients affected by the non classic form must receive replacement therapy. In our article we review the diagnostic process and treatment of a non classic deficit of 21-hydroxylase and implications for the attainment of pregnancy.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Key words:** Non classical adrenal hyperplasia, progesterone elevated, virilization

## OBJETIVO

Analizar con la bibliografía existente y mediante un caso clínico los puntos más importantes en cuanto al diagnóstico, tratamiento e implicación de la HSC en la fertilidad.

## CASO CLÍNICO

Pareja que acude a la Unidad de Reproducción Asistida tras 3,5 años de esterilidad primaria. Se trata de una paciente de 34 años sin antecedentes familiares y personales sin interés. Talla 1,56 metros. IMC 28,5. Menarquia 10 años. Eumenorreica. A la exploración física presenta un hirsutismo leve (Grado I Escala de Ferriman Gallway). Tras la realización de pruebas complementarias del estudio básico se objetiva una FSH 6,8 UI/ml, LH 4,1 UI/ml, E2 33pg/ml, P4 1,9 ng/ml. En la ecografía transvaginal se visualiza un RFA límite, 4 FAP OD y 5 FAP OI (retrouterino y poco accesible) e histerosalpingografía con trompas permeables.

Su pareja es un varón de 35 años con antecedente de tumor células de Leydig (pT1) que se trató con orquiectomía derecha sin otras terapias complementarias. Varicocele izquierdo grado I y oligozoospermia severa en dos seminogramas consecutivos (1,7 millones/mL). Ante el factor masculino severo se indica FIV-ICSI.

En el primer ciclo de tratamiento se realiza un protocolo antagonista corto con 2.250 unidades de FSHr. Tras 11 días de estimulación se programa punción obteniéndose 5 ovocitos. No se obtuvieron embriones para transferir a día 3. La progesterona del día de la HCG fue 2,2 ng/mL.

Se realiza un segundo ciclo con un protocolo agonista largo. En primer control tras 3 días de estimulación se objetiva P4 de 1,97. Se decide cancelación del ciclo. Tras elevación per-

sistente de la progesterona y signos de virilización presentes aunque leves se realiza estudio del eje suprarrenal, obteniéndose los siguientes resultados: Testosterona 1,8 ng/ml, DHEA-S 397 µg/dL, D4-Androstenediona 13ng/ml, 17-OH progesterona 16,77 ng/ml, 17-OH pregnenolona 8,88 ng/ml, ACTH 46 pg/ml, Cortisol 22 ug/dL. Test de estímulo corto con ACTH con 17-OH-progesterona > 20 ng/mL.

Ante estos resultados se solicita estudio genético para la mutación de 21-hidroxilasa que objetiva heterocigosis de la mutación p.Val281Leu (mutación leve) y pGln318x (mutación severa), dado el fenotipo bioquímico presenta un déficit de 21 hidroxilasa de forma no clásica y es portadora del déficit en forma clásica. El estudio a la pareja resulta negativo y la paciente inicia tratamiento corticoideo (dexametasona 1 mg medio comprimido los días pares y un cuarto de comprimido los días impares) controlado por el Servicio de Endocrinología. Tras 2 meses de tratamiento se consigue normalización de los niveles de progesterona y se programa nuevo ciclo de estimulación.

Se realiza un ciclo antagonista corto. Tras 8 días de estimulación con 1.725 unidades de FSHr y 675 unidades de LHR se programa punción folicular obteniéndose 3 ovocitos. Se obtienen 3 embriones B-B-C en D2 que se transfieren previa eclosión asistida resultando BHCG negativa. Niveles de progesterona dentro de la normalidad durante controles del ciclo.

En el último ciclo con el mismo protocolo tras 6 días de estimulación con 1.500 unidades de FSHr se programa punción folicular obteniéndose 3 ovocitos. Se obtienen 3 embriones A-B-B en D3 que se transfieren previa eclosión asistida resultando BHCG positiva (169 UI/mL).

En la ecografía de control gestacional se visualiza una ges-

tación gemelar bicorial-biamniótica que cursa con aborto de unos de los embriones en la semana 9 de gestación. El embarazo evoluciona favorablemente con controles en Alto Riesgo Obstétrico y se produce la finalización a las 41+3 semanas mediante cesárea por no progresión del trabajo de parto administrándose hidrocortisona durante la misma. Se obtiene un recién nacido varón de 3710 gr, Apgar 9/10, pH 7.33 que tras valoración pediátrica ingresa por riesgo infeccioso (amniorrexis prolongada) que evoluciona favorablemente tras 7 días de ingreso.

## DISCUSIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita o pseudohermafroditismo femenino es una entidad que engloba a todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. El déficit de cortisol es un hecho común a todas ellas, por un mecanismo de retroalimentación negativa se produce un aumento de ACTH y secundariamente una hiperestimulación de la corteza suprarrenal motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Todas las formas de HSC se heredan con carácter autosómico recesivo.

## FORMAS CLÍNICAS

En función del déficit enzimático se conocen cinco formas clínicas de HSC. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas en función del grado de afectación enzimática.

En las formas severas o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal. En las formas moderadas o no clásicas, el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y adolescencia pudiendo incluso pasar desapercibidas hasta la edad adulta.

### Déficit de 21-hidroxilasa:

Se trata de la forma más frecuente de HSC, suponiendo el 95 % de los casos. Presenta dos características fundamentales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo, que deriva directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17-OH progesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona) y del acúmulo de 17-OHP, androstendiona, testosterona y de sus metabolitos respectivos.

Se habla de un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en dos formas: Clásica (pérdida salina y virilizante simple cuya incidencia es de 1/15000) y no clásica (sintomática y no sintomática o críptica con una incidencia alrededor de 1/1000).

La forma clásica implica la existencia de un hiperandrogenismo ya intraútero que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer que puede oscilar entre una hipertrofia de clítoris hasta un grado máximo que puede determinar la asignación de sexo incorrecta como varón.

En la forma con pérdida salina, forma de expresión más severa de la enfermedad, existe un déficit de importante de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal. Esta crisis de insuficiencia suprarrenal tiene una importante morbimortalidad si no se instaura un tratamiento adecuado ya que la hiponatremia severa y la hipoglucemia pueden afectar al neurodesarrollo del neonato.

En la forma clásica virilizante simple, existe cierta actividad enzimática residual que determina que la síntesis de aldosterona y de cortisol no estén totalmente suprimidas, por lo que no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los niveles de renina están elevados. Algunas niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños y aquellas niñas con una virilización leve suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz.

En las formas no clásicas existe un hiperandrogenismo de aparición postnatal. Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa, acné, aceleración del crecimiento y de la edad ósea con afectación variable de la talla adulta, y en las niñas una moderada hipertrofia del clítoris. En la adolescencia y edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné e infertilidad. Los varones afectados pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría son asintomáticos.

Las formas crípticas o no sintomáticas cursan únicamente con hallazgos hormonales aunque pueden presentar eventualmente algún signo clínico de hiperandrogenismo.

## DIAGNÓSTICO

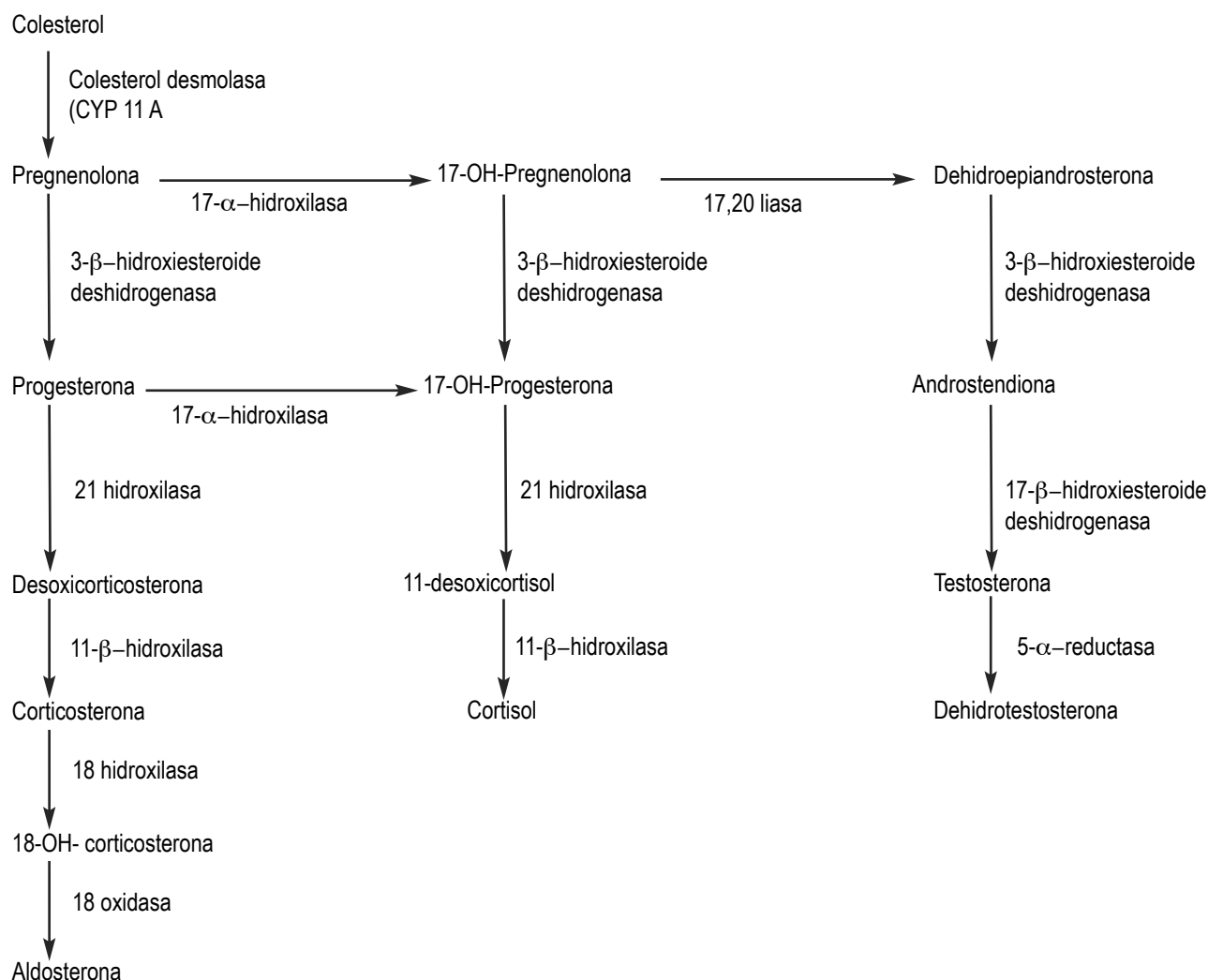
El diagnóstico hormonal del déficit de 21-OH se basa en la detección de niveles plasmáticos elevados de 17-OHP.

En el déficit clásico de 21-OH, la 17-OHP basal se encuentra generalmente por encima de 20 ng/ml a las 48 horas de vida, alcanzando frecuentemente valores superiores a 30-100 ng/ml.

En las formas con pérdida de sal, la renina plasmática está elevada y la relación aldosterona/renina está siempre descendida.

FIGURA 1

Esquema de la esteroidogénesis suprarrenal (9)



En las formas no clásicas la acumulación de 17-OHP es muy variable y está indicada la realización de un test de ACTH en el que se demuestre la elevación de los niveles pico de 17-OHP por encima de 10-20 ng/ml.

El screening neonatal permite prevenir la aparición de crisis de pérdida salina graves e incluso letales, evitar una incorrecta asignación de sexo en las niñas con macrogenitosomía y diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia que dará lugar a una talla final baja.

Los prematuros, neonatos con patología o aquellos a los que las pruebas de screening se les realizan en las primeras 24

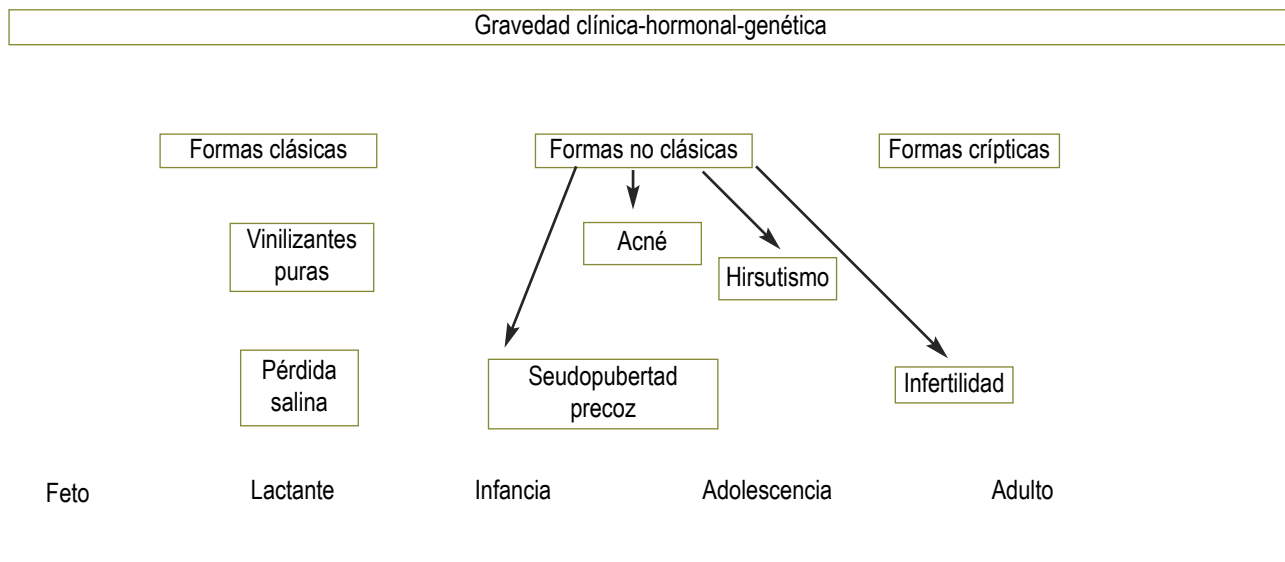
horas de vida presentan una mayor tasa de falsos positivos en las pruebas de cribado.

### DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El gen responsable del déficit de 21-OH se denomina CYP21A2 y se localiza en el brazo corto del cromosoma 6p. Se debe hacer un estudio familiar que permita realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas. Los enfermos son frecuentemente heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, tienen diferentes mutaciones génicas en cada alelo, una del padre y otra de la madre. Sólo en el caso de mutaciones frecuentes

FIGURA 2

Escala Ferriman Gallwey (10)



o en consanguinidad se encuentran enfermos homocigotos para una determinada mutación. Los portadores no manifiestan signos clínicos, aunque sí una respuesta elevada de 17OHP en el test de ACTH.

La correlación entre genotipo y fenotipo es muy marcada, derivando la severidad de los signos clínicos deriva directamente del grado de déficit enzimático, el cual a su vez está determinado por el tipo de afectación molecular del gen CYP21A2

Sin embargo, en la práctica lo más habitual es que los pacientes sean heterocigotos compuestos o dobles heterocigotos, con mutaciones diferentes en los dos alelos, y en estos casos la mutación menos severa es la que determina el fenotipo.

El estudio genético permite realizar un consejo genético adecuado, tanto para el caso índice como para los portadores de mutaciones severas.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides

Los pacientes con déficit clásico de 21-OH y los sintomáticos de las formas no clásicas, deben ser tratados con glucocorticoides para suprimir el exceso de secreción de hormona estimulante de la corticotrofina y ACTH y reducir el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. La hidrocortisona es el tratamiento con mayor homología al cortisol endógeno

y su corta vida media reduce la influencia sobre el crecimiento y otros posibles efectos adversos. Ninguna pauta consigue reproducir la relación entre los pulsos de cortisol y ACTH endógenos.

Los protocolos actuales proponen unas dosis estándar de hidrocortisona de 15 mg/m<sup>2</sup>/día aunque ha de ajustarse por edad y estadio puberal; Dosis de hidrocortisona > 20-25 mg/m<sup>2</sup>/día son potencialmente nocivas para el crecimiento.

En los pacientes con HSC no clásica sintomática está indicado iniciar generalmente a la mitad de dosis que en las formas clásicas.

### Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides



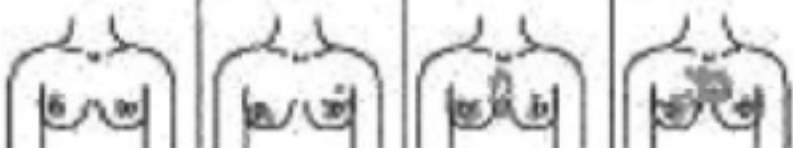
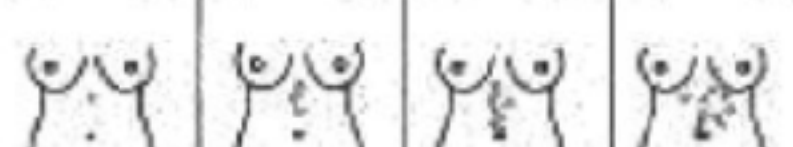





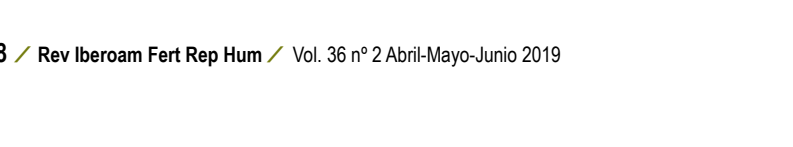
Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9- $\alpha$ -flurhidrocortisona a una dosis de 0,05-0,2 mg/día dividida en dos o tres dosis.

Se requieren suplementos de 1-2 g de cloruro sódico durante el primer año de vida. La dosis de mantenimiento es de 70-90  $\mu$ g/m<sup>2</sup>/día.

A pesar de que los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad adecuada de aldosterona y no tienen crisis de pérdida salina necesitan tratamiento debido a sus cifras elevadas de renina. El control de los niveles de renina ayuda a la supresión adrenocortical y a disminuir la dosis de glucocorticoides necesaria. Los signos que indican sobredosificación son hipertensión, taquicardia y ARP supri-

FIGURA 3

Esquema clínico-evolutivo de la HSC (11)

	1	2	3	4	Región	Grado	Definición
					Labio superior	1	Pocos pelos en márgenes externos
						2	Pequeño bigote en márgenes externos
						3	Bigote desde mitad del labio o márgenes externos
						4	Cubierto
					Mejilla	1	Pelos aislados
						2	Pequeñas acumulaciones de pelos
						3 y 4	Completamente cubierta
					Tórax	1	Pelos periareolares
						2	Además algunos en línea media
						3	Fusión de áreas anteriores con 3/4 partes cubiertas
						4	Completamente cubierta
					Espalda superior	1	Polos aislados
						2	Algunos más
						3 y 4	Completamente cubierta
					Espalda inferior	1	Mechón de pelos sacro
						2	Con extensión lateral
						3	3/4 partes cubiertas
						4	Completamente cubierta
					Abdomen superior	1	Pocos pelos en línea media
						2	Algunos más todavía en línea media
						3 y 4	Cubierto totalmente
					Abdomen inferior	1	Pocos pelos en línea media
						2	Banda en línea media
						3	Banda más acentuada en línea media
						4	Crecimiento en V invertida
					Brazo	1	Pelo sin afectar más de 1/4 de la superficie
						2	Cubierto aunque no completo
						3 y 4	Completamente cubierto
					Antebrazo	1,2,3,4	Cubierto completamente en su superficie dorsal, 1 y 2 pelo aislado, 3 y 4 más abundante
					Muslo	1,2,3,4	Como brazo

---

mida. La sobredosificación de 9-a-fluorhidrocortisona también puede tener un efecto negativo sobre el crecimiento.

### *Nuevas opciones terapéuticas:*

Se están ensayando bloqueantes de receptores androgénicos, como acetato de ciproterona, flutamida o espironolactona, para disminuir las consecuencias del hiperandrogenismo y permitir una menor dosis de hidrocortisona.

La carbenoxolona, inhibidor de 11-β-HSD, interviene en la inactivación del cortisol y su inhibición generaría mayores niveles de cortisol endógeno, permitiendo disminuir la dosis de glucocorticoides.

La adrenalectomía es una alternativa al tratamiento médico en las formas severas, especialmente en las mujeres resistentes al tratamiento convencional que se beneficiarían en su manejo convirtiéndolas en pacientes addisonianas.

En las gestaciones con riesgo de tener un hijo afecto de hiperplasia suprarrenal virilizante, se puede frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y prevenir la virilización del feto mujer administrando dexametasona a la madre gestante.

Si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto mujer no es afecto, se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad.

## **EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO EN EL DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA**

Un control terapéutico óptimo en la infancia es primordial para evitar complicaciones a largo plazo, así como eventos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo puberal.

Lo ideal es determinar la mínima dosis eficaz que permita una adecuada supresión de los andrógenos y garantice un crecimiento normal.

Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos (edad ósea, peso, IMC, talla y velocidad de crecimiento) y hormonales (determinación de 17-OHP, testosterona, Δ4-androstendiona, ACTH y renina).

### *Monitorización del tratamiento:*

La 17-OHP es el marcador clásico del déficit de 21-OH pero sus variaciones circadianas y su mala correlación con los criterios clínicos supone exponer al paciente a una sobredosificación para normalizar sus valores.

La Δ4-androstendiona, precursor de la testosterona y la dihidrotestosterona presenta menor variación circadiana y

parece ser el esteroide sérico que mejor se correlaciona con criterios clínicos.

La testosterona es útil en el periodo prepuberal en ambos sexos y durante la pubertad en la mujer, ya que en el varón hay una secreción testicular muy importante en este período.

La renina está elevada en déficit clásico de la 21-OH, tanto en las formas con pérdida salina como en las virilizantes simples y su determinación es fundamental para un equilibrio correcto del tratamiento mineralocorticoideo y glucocorticoideo.

Independientemente de los marcadores séricos es necesario un control clínico exhaustivo prestando atención a la velocidad de crecimiento, la maduración ósea y vigilando las curvas de peso y de IMC.

La talla final media se sitúa entre -1 y -2 SDS en relación a la media poblacional e inferior a la talla genética. El diagnóstico y tratamiento precoz parece mejorar la talla final de estos pacientes.

Los pacientes con déficit de 21-OH tienen mayor predisposición a la obesidad. Ésto se ha relacionado con las dosis de hidrocortisona recibidas, de forma que dosis superiores a 30 mg/m<sup>2</sup>/día durante los dos primeros años de vida se asocian con obesidad hasta en un 75 %.

El tratamiento crónico con glucocorticoides, el hipogonadismo por frenación del eje hipotálamo-hipofisario, los trastornos menstruales y los ciclos anovulatorios con déficit relativo de estrógenos pueden incidir negativamente sobre la ganancia de masa ósea. En pacientes con un tratamiento sustitutivo adecuado con glucocorticoides la masa ósea no parece afectarse, pero hay que valorar el tratamiento corticoideo crónico como factor de riesgo de osteoporosis.

### *Fertilidad y función gonadal:*

El aumento de los niveles de andrógenos suprarrenales en los pacientes no tratados o con control subóptimo puede alterar el inicio y la progresión de la pubertad y determinar problemas para la consecución de la gestación en la edad adulta. A pesar de un tratamiento sustitutivo apropiado, las mujeres con HSC presentan una incidencia elevada hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico, ovarios poliquísticos, irregularidades menstruales, anovulación crónica e infertilidad. Los índices de esterilidad se correlacionan con la severidad de las formas clínicas y las formas con pérdida salina son las que presentan menor fertilidad.

Los varones tienen menor afectación del eje gonadal. La mayoría son nomozoospermicos y en caso de oligospermia no siempre va seguida de infertilidad. Pueden presentar

masas testiculares correspondientes a tejido suprarrenal ectópico que pueden comprometer la fertilidad por compresión de los túbulos seminíferos vecinos y correspondiente alteración de la espermatogénesis. Se aconseja examen y ecografía testicular durante la adolescencia.

El tratamiento consiste en una terapia sustitutiva óptima con glucocorticoides. En los casos que no responden, se pueden hacer autónomos por la hiperestimulación crónica de ACTH y requerir una tumorectomía selectiva que permita conservar la función testicular.

## CONCLUSIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita en su forma más frecuente, el déficit de 21 hidroxilasa, da lugar a un incremento en la 17-hidroxiprogesterona sérica que junto con otras alteraciones hormonales pueden ocasionar una disminución en la fertilidad. El incremento en la producción de andrógenos produce en las formas severas signos de masculinización así como trastornos menstruales recordando en sus formas leves al SOP. Realizar un diagnóstico correcto es importante para un manejo adecuado del ciclo de estimulación, así como el estudio de portadoras, sus parejas y la valoración del consejo preconcepcional para evitar formas más graves en la descendencia.

## CONCLUSIÓN DEL TRABAJO

La hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío es una entidad aunque poco frecuente, que debe ser tenida en cuenta en aquellas pacientes que presenten rasgos de virilización, hipertensión arterial (HTA), o simplemente niveles de progesterona en rango elevado no explicables por otra causa. Su diagnóstico y tratamiento condiciona efectos favorables en la salud de la paciente, incremento en la proba-

bilidad de consecución de la gestación así como evitar la transmisión de hiperplasia suprarrenal congénita a la descendencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrández Longás A.** Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:117-28
2. **Labarta J.I., Bello E., Ferrández A. y Mayayo E.** Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinol Nutr* 2004;51(6):359-73
3. **Alonso M., Ezquieta B.** Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Suppl)
4. **Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, and Thoren M.** Metabolic Profile and Body Composition in Adult Women with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(1):110–116
5. **Perrin C, White And Phyllis W, Speiser.** Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency *Endocrine Reviews* 21(3): 245–291
6. **Bidet M, Bellanne -Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S et al.** Fertility in Women with Non classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2010, 95(3):1182–1190
7. **Speiser P, Azziz R, Baskin L, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP Meyer-Bahlburg F et al.** Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2010, 95(9):4133–4160
8. **Alonso M, Ezquieta B.** Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3
9. **L. Soriano Guillén, M. Velázquez de Cuéllar Paracchi.** Hiperplasia suprarrenal congénita. *Pediatr Integral* 2007;XI(7):601-610.
10. **M.P. Pérez Unanua a, Y. Muñoz González b, C. Mateo Pascual b, A.I. García García** Manejo de la patología suprarrenal en Atención Primaria. Vol. 36. Núm. 03. Marzo 2010doi: 10.1016/j.semerg.2009.06.001
11. **Ji Labarta a, E Bello a, A Ferrández a, E Mayayo a,** Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazoVol. 51. Núm. 06. Junio 2004