

TUMORI ADRENOTESTICULARE LA UN ADOLESCENT CU SINDROM ADRENOGENITAL – REZULTATE DUPĂ UN AN

**Dr. Adela Chiriță^{1,2}, Dr. Ramona Cojocaru¹, Dr. Monica Marazan^{1,2},
Dr. Corina Duncescu^{1,2}, Dr. Ramona Stroescu^{1,2}, Dr. Bogdana Zoica¹,
Dr. Ioana Micle^{1,2}**

¹*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Timișoara*

²*Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara*

REZUMAT

Introducere. Sindromul adrenogenital este o boală genetică care are ca rezultat producția scăzută de cortizol și aldosteron. Pacienții de sex masculin cu sindrom adrenogenital pot prezenta tumori adrenotesticulare.

Scop. Discutarea caracteristicilor embriologice, clinice și opțiunilor terapeutice la un adolescent cu sindrom adrenogenital, formă completă.

Prezentarea cazului. Prezentăm un adolescent de 16 ani și 6 luni cu sindrom adrenogenital, cu pierdere de sare. A fost diagnosticat la 6 săptămâni, când a început tratamentul de substituție cu hidrocortizon. Pentru adaptarea periodică a tratamentului, pacientul a efectuat evaluări clinice, metabolice și endocrine complete. Datorită suportului familial, a fost un pacient compliant până la vârsta de 14 ani și 8 luni, când a început liceul și s-a mutat de acasă. La vârsta de 15 ani și 6 luni, clinic, se observă creșterea în volum a testiculelor. Ecografia testiculară confirmă mase tumorale extinse, neomogene, bilaterale. Profilul hormonal relevă ACTH și 17-OH progesteron crescute. Tratamentul a fost realizat prin înlocuirea dozei de noapte de hidrocortizon cu dexametazonă, pentru a prelungi suprimarea ACTH. După un an de tratament, tumorile testiculare au scăzut substanțial în volum.

Concluzii. Pubertatea are un impact negativ asupra complianței la tratament, crescând astfel riscul de tumori adrenotesticulare. Acestea nu sunt maligne, dar pot duce la disfuncție gonadală și infertilitate. Este important să se efectueze screening-ul acestor tumori la pacienții cu sindrom adrenogenital.

Cuvinte cheie: sindrom adrenogenital, tumoră adrenotesticulară, adolescent

INTRODUCERE

Sindromul adrenogenital este o boală genetică, care afectează sinteza de steroizi a glandei suprarenale. Deficitul de 21-hidroxilază este întâlnit în 90% dintre cazuri și duce la scăderea producției de cortizol și aldosteron. Ca urmare, secreția hipofizară de ACTH și de precursori ai cortizolului (17-OH-progesteron) este crescută, ceea ce duce la exces de androgeni. Tratamentul de substituție se face cu cortizol și aldosteron (1). Deși sunt disponibile diverse algoritmi de tratament, gestionarea lui rămâne o provocare. Strategia terapeutică trebuie să ia în considerare proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale glucocorticoizilor (2,3). Controlul nesatisfăcător asupra excesului de androgeni și efectele adverse ale

terapii de substituție pot duce la statură mică, obezitate și perturbări ale pubertății (4). O complicație frecventă la pacienții de sex masculin cu sindrom adrenogenital este reprezentată de dezvoltarea unor tumori adrenotesticulare. Prevalența este estimată între 0-94%, în funcție de metoda de selecție a pacienților și de detectare a tumorii (4). Intensificarea terapiei cu glucocorticoizi, prin suprimarea secreției de ACTH, poate duce la o reducere a dimensiunilor tumorii, îmbunătățind astfel funcția testiculară. Tratamentul trebuie individualizat pentru fiecare copil, pe baza curbei de creștere și maturare, și a nivelurilor de androgeni. În cazul eșecului poate fi luată în considerare o intervenție chirurgicală, după efectuarea biopsiilor testiculare prelabile, pentru a evalua calitatea parenchimului testicular (5).

Adresa de corespondență:

Dr. Adela Chiriță, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Turcanu”, Str. Dr. Iosif Nemoianu Nr. 2, Timișoara

SCOP

Discutarea caracteristicilor embriologice, clinice și a opțiunilor de tratament ale tumorilor adrenotesticulare la un pacient cu deficit de 21-hidroxilază.

PREZENTAREA CAZULUI

Un adolescent în vârstă de 15 și ani 6 luni, cunoscut cu sindrom adrenogenital, se prezintă la spital pentru creșterea în volum a testiculelor. La vârsta de șase săptămâni, a fost internat pentru înapetență, vărsături, stagnare ponderală, deshidratare, dezechilibru electrolitic. Atunci a fost diagnosticat cu sindrom adrenogenital. A fost inițiată terapia de substituție cu prednison. La vârsta de 7 luni prezintă retard ponderal ($G = 4.900$ g) și este reinternat pentru ajustarea dozelor de prednison și adăugarea de fludrocortizon, cu răspuns favorabil. Medicația a fost ajustată periodic în funcție de tabloul clinic și profilul său hormonal. Familia a fost compliantă în supravegherea tratamentului și s-au prezentat regulat pentru control. La vârsta de 14 ani și 8 luni pacientul s-a mutat la liceu în altă localitate, departe de supravegherea părinților. La 15 ani și 6 luni, la examenul clinic s-a observat: înălțime = 164,2 cm (percentila 15%, OMS2007), greutate = 64 kg ($IMC = 23,88$ kg/m² = percentila 65%), TA = 120/60 mmHg. Examenul genital a remarcat o creștere în volum a testiculelor (stânga = 20 ml, dreapta = 25 ml - orhidometru). Stadiu pubertar Tanner V. Investigațiile biologice au relevat: 17-OH-progesteron > 20 ng/ml (N = 0,5-2,1 ng/ml) și ACTH = 245,7 pg/ml (N = 7,2-63,3 pg/ml). Vârsta osoasă corespunzătoare vârstei cronologice și cartilaje de creștere închise. Ecografia testiculară a confirmat prezența tumorilor testiculare bilateral (Fig. 1).

TRATAMENT

Nivelurile crescute de 17-OH-progesteron și ACTH sugerează un control inadecvat și necesită modificarea terapiei. A fost menținută doza de hidrocortizon (10 mg/m²/zi, de 3 ori/zi), 50% dimineața, 25% la prânz și 25% seara (ora 18.00). A fost adăugată dexametazona la ora 22.00 (doza de 0,5 mg). Dexametazona a fost aleasă datorită acțiunii intense de inhibare a hipofizei și menținerii efectului peste 48 de ore, spre deosebire de hidrocortizon, a cărui acțiune durează mai puțin de 24 de ore (2,3,6). Doza de fludrocortizon a fost menținută la 0,1 mg/24h. După o lună de tratament, reevaluarea clinică a evidențiat o reducere a volumului testicular bilateral, confirmat prin ecografie. Investigațiile bio-

Testicul stâng



Testicul stâng



Testicul drept



Testicul drept



FIGURA 1. Evaluarea ecografică testiculară a) înainte; b) după reevaluarea tratamentului

logice au relevat niveluri normale ale hormonilor: ACTH = 6,6 pg/ml (anterior = 245,7 pg/ml) și 17-OH-progesteron = 1,45 ng/ml (anterior > 20 ng/ml). Pacientul a fost externat cu recomandarea de a menține aceeași doză de substituție (Fig. 2). Reevaluarea după un an a arătat înălțime = 165,5 cm

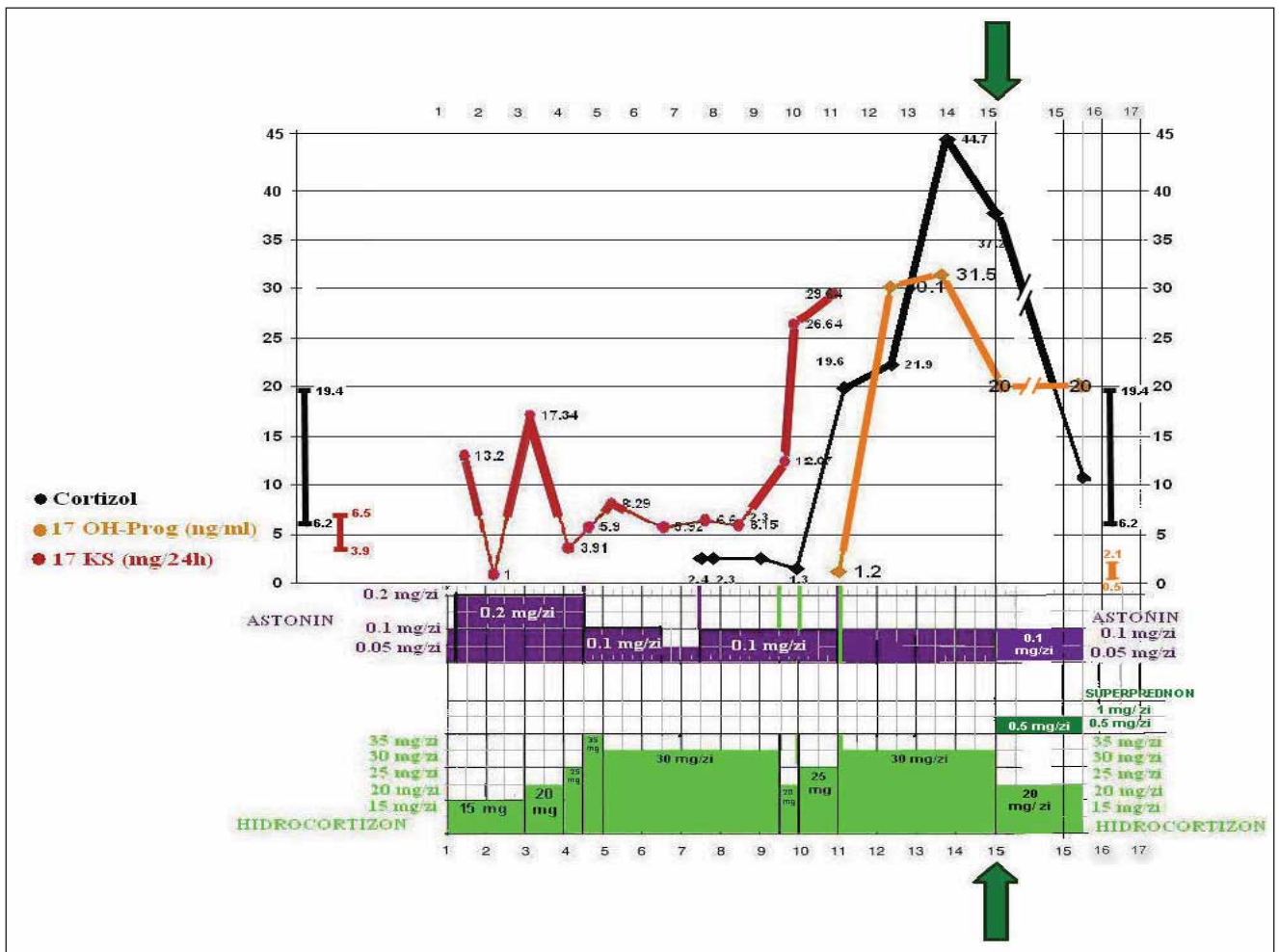


FIGURA 2. Profilul hormonal și terapia de substituție la pacientul studiat

(percentila 15%, WHO2007), greutate = 69 kg (IMC = 25,34 kg/m²; percentila 85%), TA = 120/70 mmHg. ACTH, 17 OH progesteron, DHEAS și testosteron sunt în limite normale. Ecografia a confirmat scăderea volumului testicular și a maselor tumorale (Fig. 2). Testicul drept = 11,29 ml; testicul stâng = 7,64 ml (formula = volumul LxGxHx0,71) (7).

DISCUȚII

Embriologie: în perioada embrionară, glandele suprarenale se dezvoltă în imediata apropiere a gonadelor. Celulele corticosuprarenale pot fi adăpostite în testicule sau pot coborî împreună cu testiculele în regiunea retroperitoneală. Incidențele testiculare (rest de țesut adrenal) se găsesc la 7,5% -15% din nou-născuți și regresează, de obicei, în copilărie.

Fiziopatologia tumorilor suprarenale: mai multe studii au demonstrat că tumora adrenotesticulară este ACTH dependentă (1,2,3,4), cum se observă după proba terapeutică: regresia tumorii în cazul creșterii dozei de corticoid. Claahsen-van der

Grinten a speculat că la pacienții cu sindrom adrenogenital creșterea tumorii poate fi, de asemenea, stimulată de nivelurile crescute de angiotensină II, prezente la pacienții cu un control hormonal precar (1,8). Incidența crescută a tumorilor în pubertate și postpubertate a condus la ipoteza că nivelurile ridicate de LH stimulează creșterea tumorii, datorită prezenței de receptori pentru LH la nivelul său. Din aceste motive, orhiectomia, sau îndepărtarea chirurgicală a tumorii, trebuie temporizate.

Tumora adrenogenitală este dificil de diagnosticat clinic, din cauză că are localizare centrală în testicul și, prin urmare, este necesar screeningul ecografic. Diagnosticul diferențial între tumorile adrenotesticulare și tumorile maligne cu celule Leydig poate fi dificil. Unele caracteristici clinice pot ajuta la distincția între aceste tumori: tumorile adrenotesticulare sunt bilaterale în 80% din cazuri, în timp ce tumorile Leydig sunt bilaterale în doar 3% din cazuri. De asemenea, în tumora cu celule Lyding, ACTH și 17OH progesteronul nu sunt crescute. Degenerarea malignă este raportată în 10% din tumori Leydig, dar nu a fost descrisă la pacienții cu tumori adrenotesticulare (1).

TRATAMENT

Intensificarea tratamentului glucocorticoid, cu suprimarea secundară a secreției de ACTH este prima alegere la pacienții cu tumori adrenotesticulare, reducând dimensiunea tumorii și îmbunătățind astfel funcția testiculară. Totuși, unele studii raportează eșec terapeutic după intensificarea corticoterapiei și reacții adverse importante după tratamentul cu dexametazonă de lungă durată (9,10). În plus, este posibil ca acest tratament să ducă doar la o îmbunătățire temporară și rebound după scăderea dozei de glucocorticoid. Cu toate acestea, optimizarea medicației, în special la pacienții cu control hormonal deficitar, este foarte importantă pentru a stabili dacă creșterea tumorii este reversibilă. Angiotensina II poate stimula creșterea tumorii și de aceea tratamentul cu mineralocorticoizi trebuie și el să fie optimizat (8). Alternativele terapeutice noi includ: mijloace noi, mai fiziologice, de livrare a glucocorticoizilor, inhibitori ai hormonului de eliberare a corticotropinei (CRH) sau inhibitori ai secreției și acțiunii ACTH, precum și „strategii de salvare“, cum ar fi agoniști ai „gonadotropin releasing hormone“, analogi anti-androgeni, inhibitori de aromatază și blocați ai receptorilor de estrogen, multe dintre aceste medicamente necesitând încă investigații active în sindromul adrenogenital (11).

Tumorile adrenotesticulare au fost observate la pacientul nostru în timpul perioadei pubertare, o

perioadă în care a scăzut complianța la tratament din cauza faptului că a devenit independent și s-a mutat în alt oraș. Din fericire, a răspuns bine la tratamentul cu dexametazonă. Deși și-a schimbat stilul de viață și obiceiurile alimentare, faptul că a devenit supraponderal poate fi considerat și ca fiind un efect secundar al tratamentului cu glucocorticoizi. Tensiunea arterială și toleranța la glucoză sunt în limite normale. Pacientul va rămâne sub supraveghere atentă pentru a detecta schimbări ale volumului testiculelor și efectele secundare ale medicamentelor. Pacientului și familia au fost informați despre posibilitatea crioprezervării materialului seminal, dar au decis să temporizeze acțiunea pentru moment.

CONCLUZII

Pubertatea are un impact negativ asupra complianței la tratament, crescând riscul de tumori adrenotesticulare. Acestea nu sunt maligne, dar pot duce la disfuncție gonadală și infertilitate. Screenin-gul activ al acestor tumori este necesar la pacienții cu sindrom adrenogenital, încă din perioada pre-pubertară, pentru a informa, discuta și oferi posibilitatea de crioprezervare a materialului seminal, cât mai curând posibil.

Adrenal rest tumours in an adolescent with congenital adrenal hyperplasia – one year follow-up

Adela Chirita^{1,2}, Ramona Cojocaru¹, Monica Marazan^{1,2}, Corina Duncescu^{1,2},
Ramona Stroescu^{1,2}, Bogdana Zoica¹, Ioana Micle^{1,2}

¹Emergency Hospital for Children “Louis Turcanu”, Timisoara

²University of Medicine and Pharmacy “Victor Babes” Timisoara

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an inherited disorder resulting in impaired production of cortisol and aldosterone. Male patients with CAH may present testicular adrenal rest tumours (TART).

Aim. To discuss the embryological, clinical features and treatment options of TART in a patient with CAH.

Case report. We present a case of TART in a 16 years and 6 months adolescent with salt-wasting type of CAH. The patient had periodic clinical evaluations, complete metabolic and endocrinological profile which guided the treatment. He was diagnosed at 6 weeks, when he begun substitution treatment with hydrocortisone. He was a compliant patient until age 14 years and 8 months, when he started high school and moved from home. At the age of 15 years and 6 months the clinical exam showed bilateral testis enlargement. The scrotal ultrasound showed bilateral non-homogeneous, extensive masses. Hormone profile revealed increased ACTH and 17-OHprogesterone levels. Treatment was made by changing the night dose of hydrocortisone into dexamethasone to prolong ACTH suppression. After one year of treatment the testicular masses underwent important volume decrease.

Conclusions. Puberty has a negative impact on treatment compliance, so increasing the risk for TART. They are not malignant, but can result in gonadal dysfunction and infertility. It is important to screen for these tumours in CAH patients, to inform, discuss and offer cryopreservation of semen as soon as possible.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, testicular adrenal rest tumours, adolescent

INTRODUCTION

Congenital adrenal hyperplasia is an inherited disorder, affecting the steroid synthesis of the adrenal gland. 21-hydroxylase deficiency is encountered in 90% of cases and leads to decreased production of cortisol and aldosterone. As a result, pituitary ACTH secretion and cortisol precursors (17-OH-progesterone) are increased, creating androgen excess. In salt wasting forms, treatment is necessary with both cortisol and aldosterone substitution (1). Although various treatment algorithms are available, management remains a challenge. Therapeutic strategy should take into account pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral glucocorticoids (2,3). Poor androgen excess control and adverse effect of substitution therapy may lead to short stature, obesity and puberty disruption (4). A common complication in male CAH patients is represented by the development of “testicular adrenal rest tumours” (TART). Prevalence is estimated between 0-94%, depending on patient selection and tumour detection method (4). Intensifying glucocorticoid therapy may lead to reduction of the tumour size by suppression of ACTH secretion, thereby improving testicular function, depending on tumour size. Treatment needs to be individualized for each child,

based on patterns of growth, maturation, and circulating androgen levels. If unsuccessful, surgery can be considered after testicular biopsies are performed to evaluate the quality of the surrounding testicular parenchyma (5).

AIM

To discuss the embryological, clinical features and treatment options of TART in a patient with CAH.

CASE REPORT

A 15 years and 6 months male teenager, diagnosed in infancy with salt wasting form of CAH, presents to our hospital for bilateral increase in testicular volume. His family history is unremarkable. As an infant, at six weeks, he was admitted for decreased appetite, vomiting, failure to thrive, dehydration, electrolyte imbalance. He was diagnosed with salt wasting form of CAH. Substitution therapy with prednisone was initiated. Failure to thrive is seen until the age of 7 months (W = 4,900 g), when he is readmitted for adjustments of prednisone doses, and fludrocortisone was added, with favorable response. His medication

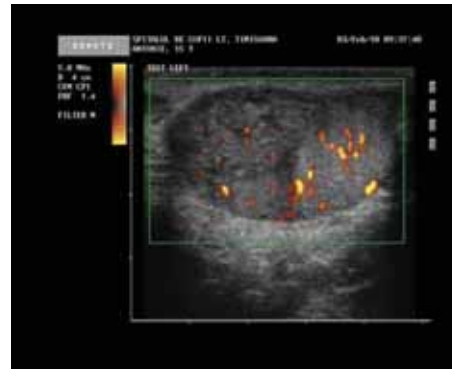
was periodically adjusted according to his clinical and hormonal profile. The family was compliant in supervising the patient to take the medication and to regularly come to follow-up. At age 14 years 8 mo. the patient moved away from home to high school, and away from parental control over medication. At 15 years and 6 months, clinical examination detected an increase in testicular volume (left = 20 ml, right = 25 ml – orchidometer). Clinical examination on admission showed height = 164.2 cm (perc. 15%, WHO2007), weight = 64 kg (BMI = 23.88 kg/m² = perc 65%), BP = 120/60 mmHg. The genital exam noted increased testicular volume, pubertal stage Tanner V. Biological investigations revealed 17-OH-progesterone > 20 ng/ml (N = 0.5-2.1 ng/ml) and ACTH = 245.7 pg/ml (N = 7.2-63.3 pg/ml). Hand radiography showed a bone age corresponding to his chronological age and closed growth cartilage. Testicular ultrasound confirmed the presence of bilateral testicular tumours (Fig. 1) Treatment: The increased level of 17-OH-progesterone and ACTH, suggested inadequate control and required therapy adjustments. The hydrocortisone dose (10 mg/m²/day, 3 times/day) was maintained, 50% morning, 25% for lunch and 25% for evening at 18.00. At 22.00 hours dexamethasone (dose of 0.5 mg) was added. Dexamethasone was chosen because of the intense pituitary inhibition action, maintaining the effect over 48 hours, unlike hydrocortisone, whose action lasts less than 24 hours. The fludrocortison dose was maintained at 0.1 mg/24h (2,3,6). Follow-up: After one month of treatment, clinical reassessment revealed bilateral testicular volume reduction, confirmed by ultrasound, (normal values for age). Biological investigations revealed normal hormone levels: ACTH = 6.6 pg/ml (previously = 245.7 pg/ml) and 17-OH-Progesterone = 1.45 ng/ml (previously > 20 ng/ml). The patient was discharged with the recommendation to maintain the same dose of medication substitution (Fig. 2). One year follow-up showed height = 165.5 cm (percentile 15%, WHO2007), weight = 69 kg (BMI = 25.34 kg/m²; percentile 85%), BP = 120/70 mmHg. ACTH, 17 OH Progesterone, DHEAS, Testosterone are in normal range. Ultrasound confirmed that testicular volume has decreased further. Right testicle 11.29 cm³ (previous 19.4cm³); left testicle = 7.64 cm³ (previous 15.4 cm³) (Fig. 1) (volume formula = LxWxHx0,71) (7).

DISCUSSION

Embryology: in the embryological period, the adrenal glands develop in the vicinity of the gonads.

Adrenocortical cells may then nestle within the testes or descend together with the testes within the

Left testicle



a)

Left testicle



b)

Right testicle



a)

Right testicle



b)

FIGURE 1. Ultrasound evaluation a) before; b) after treatment reevaluation

retroperitoneal region. Adrenal tissue remnants are found in 7.5% -15% of newborns and usually regress in infancy.

Physiopathology of TART:

Several studies have demonstrated that the tumour is ACTH dependent (1,2,3,4), as demonstrated by

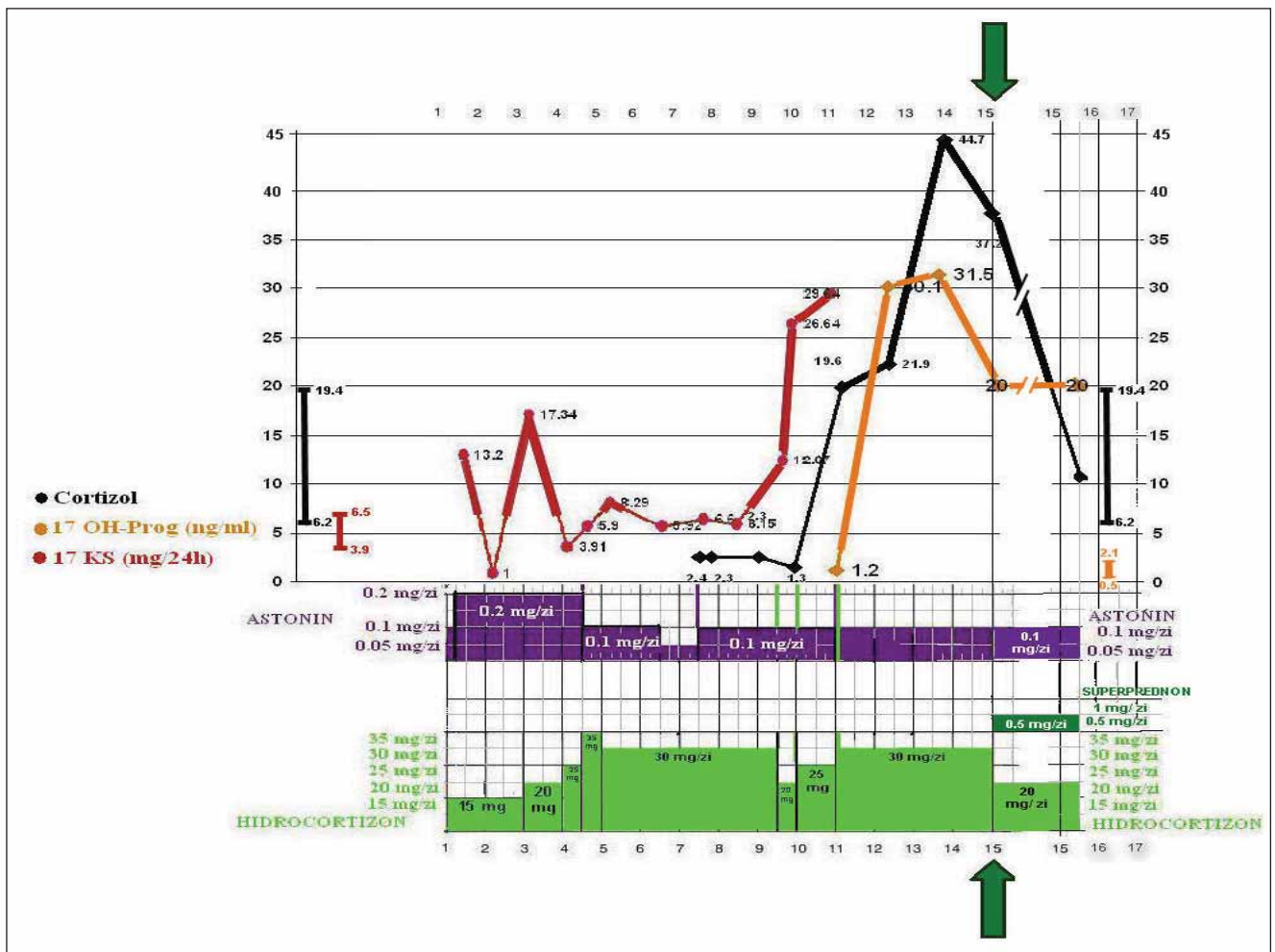


FIGURE 2. Hormonal profile and substitution therapy in our patient

tumour regression in the case of increasing the dose medication.

Claahsen-van der Grinten speculated that tumour growth in CAH patients may also be stimulated by elevated angiotensin II levels, as present in salt-wasting CAH patients with poor hormonal control (8,1). The increased incidence of tumours in puberty and post puberty, allowed the assumption that the issue of high levels of LH during pubertal stimulates tumour growth, due to the presence of receptors for LH and its level. For these reasons, orchiectomy, or surgical removal of the tumour needs to be timed.

It is difficult to diagnose clinically because of central location in testis, therefore ultrasound screening is required. Differential diagnosis between TART and malignant Leydig cell tumours may be difficult. Some clinical features can help to distinguish between these tumours: TART are bilateral in more than 80%, whereas Leydig cell tumours are bilateral in only 3% of the cases. ACTH and 17-OH progesterone are not elevated in Leydig cell tumours. Malignant degeneration is seen in 10% of

Leydig cell tumours, but has never been described in patients with TART (1).

Treatment: intensifying glucocorticoid treatment is the choice of treatment in patients with TART, reducing tumour size by suppression of ACTH secretion thereby improving testicular function. However, some studies report failure of intensified glucocorticoid treatment and serious side effects after long-standing dexamethasone treatment (9,10). Furthermore, it may be that this treatment leads only to temporary improvement and tumour growth may start again after lowering the glucocorticoid dose. However, optimizing glucocorticoid medication especially in patients with poor hormonal control is important to determine whether tumour growth is reversible. Because also Angiotensin II may stimulate tumour growth also the mineralocorticoid supplementation has to be optimized (8). Novel therapeutic alternatives, including new and more physiological means of glucocorticoid delivery, inhibitors at the level of corticotropin releasing hormone or ACTH secretion and action, as well as

“rescue strategies”, such as gonadotropin releasing hormone agonists, anti-androgens analogs, aromatase inhibitors, and estrogen receptor blockers, are available; many of these agents, however, still require active investigation in CAH (11).

In our patient the TART were first observed during puberty period, additionally a period with decreased compliance to treatment due to the fact that he became independent, moving away to high school. Fortunately he responded well to dexamethasone suppression. We have to take into account that his life style changed, but also we could consider that he became overweight as a side effect of glucocorticoid therapy. His blood pressure and glucose are in normal range. He will remain under close observation in order to detect

changes in testicle size and medication side effects. The patient and family were informed about semen cryopreservation, but they decided to postpone it for the time being.

CONCLUSIONS

Puberty has a negative impact on treatment compliance, so increasing the risk for TART. They are not malignant, but can result in gonadal dysfunction and infertility. It is important to screen for these tumours in CAH patients, to inform, discuss and offer cryopreservation of semen as soon as possible.

REFERENCES

1. **Claahsen-van der Grinten H.L., Hermus ARMM, Otten B.J.** – Testicular Adrenal Rest Tumours in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009
2. **Rivkees S.A.** – Dexamethasone Therapy of Congenital Adrenal Hyperplasia and the Myth of the “Growth Toxic” Glucocorticoid. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010
3. **Fuqua J.S., Rotenstein D., Lee P.A.** – Duration of Suppression of Adrenal Steroids after Glucocorticoid Administration. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010
4. **Claahsen-van der Grinten H.L., Sweep FCGJ, Blickman J.G., Hermus ARMM, Otten B.J.** – Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007 Sep 1; 157(3):339-344
5. **Hulsbergen-van de Kaa C., Sweep FCGJ, et al.** – Testicular Adrenal Rest Tumours 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 Feb 1; 92(2):612-615
6. **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 Dec 1; 93(12):4707-4710
7. **Paltiel H.J., Diamond D.A., Di Canzio J., Zurakowski D., Borer J.G., Atala A.** – Testicular Volume: Comparison of Orchidometer and US Measurements in Dogs. *Radiology.* 2002 Jan 1; 222(1):114 -119
8. **Claahsen-van der Grinten H.L., Otten B.J., Sweep FCGJ, et al.** – Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007; 92(9):3674-3680
9. **Claahsen-van der Grinten H.L., Otten B.J., Sweep FCGJ, Hermus ARMM.** – Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertility and Sterility.* 2007; 88(3):705.e5-705.e8
10. **Leite F.M., Longui C.A., Kochi C., Faria C.D.C., Borghi M., Calliari L.E.P., et al.** – Comparative study of prednisolone versus hydrocortisone acetate for treatment of patients with the classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Feb; 52(1):101-108
11. **Loechner K.J., McLaughlin J.T., Calikoglu A.S.** – Alternative Strategies for the Treatment of Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: Pitfalls and Promises. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010