

**Seminarski rad:**  
**Kongenitalna adrenalna hiperplazija**

## Sadržaj:

1. Uvod.....	3
2. Etiologija.....	3
3. Patofiziologija.....	4
3.1 Deficit u 21-hidroksilazi.....	5
3.1.1 Deficit na rođenju.....	5
3.1.2 Deficit kod djeteta.....	6
3.2 Deficit 11-beta-hidroksilaze.....	7
3.3 Deficit 3-beta-hidroksilaze.....	7
3.4 Rijetke forme kongenitalne suprenrenalne hiperplazije.....	8
3.5 Virilizirajući adrenalni tumori.....	8
4. Značaj rane dijagnoze i terapije.....	8
5. Terapija i liječenje.....	9
5.1 Neriješeni problemi u terapiji.....	10
6. Zaključak.....	11
7. Prilozi.....	12
8. Reference.....	14

# 1.Uvod

Nadbubrežne žlijezde u anatomskom i funkcijskom pogledu su veoma složeni organi, pa zbog toga imaju i veoma složenu regulaciju. Ne samo što se sastoje od kore i srži, već kora ima i tri funkcijski odvojena dijela koja luče hormone sa veoma različitim dejstvima.

Tako počev od površine kore nadbubrega, prvi sloj, zona glomeruloza, luči mineralokortikoide (predstavnik aldosteron) koji djeluju na bubrežne kanaliće izazivajući reapsorpciju natrijuma, izlučivanje kalijuma i jona vodonika. Drugi sloj, zona fascikulata, luči glikokortikoide (predstavnik kortizol) koji djeluje na metabolizam ugljenih hidrata. Treći sloj, zona retikulans, luči androgene hormone koji podstiču metabolizam i razvoj muških sekundarnih karakteristika. Srž luči adrenalin i noradrenalin koji imaju dejstva identična nadražaju simpatikusa.

Hormoni kore nadbubrega se sintetišu od holesterola i u početku imaju zajednički metabolički put, a zahvaljujući postojanju različitih enzima, metabolički putevi se razdvajaju i sintetišu navedene grupe hormona. [1]. ( Prilog 1)

Poremećaj funkcije kore nadbubrega može da se ispolji kao njena hiper ili hipo funkcija. Jedno od oboljenja koje se javlja kod hiperfunkcije je kongenitalna adrenalna hiperplazija. [2].

Kongenitalna adrenalna hiperplazija je rezultat enzimskog deficita koji nastaje zbog različitih autozomalno recesivnih oboljenja koja proizilaze iz mutacije gena. Najčešće dolazi do deficita enzima koji su odgovorni za proizvodnju mineralokortikoida, glukokortikoida ili seksualnih hormona iz holesterola. Većina ovih bolesti podrazumjeva prekomjernu ili smanjenu proizvodnju seksualnih hormona koji mogu da promjene razvoj primarnih ili sekundarnih karakteristika pola kod oboljele odojčadi, djece ili odraslih. [3].

Jedna je od najčešćih endokrinopatija kod djece. Klinički se jasno manifestuje kod homozigota sa predominacijom za ženski pol ( četiri djevojčice na jednog dječaka) [4].

## 2. Etiologija

Kongenitalna adrenalna hiperplazija najčešće je rezultat mutacija ili deletiranja CYP21A, koji se nalazi kao dio kompleksa humanog leukocitnog antigena (HLA). Ova mutacija dovodi do nedostatka 21-hidroksilaze u 90% slučajeva hiperplazije. Manji stepenovi neefikasnosti povezuju se sa prekomjernim seksualnim hormonskim efektima u djetinjstvu ili pubertetu, a najmanji oblik ometa ovulaciju ili plodnost.

Klasična kongenitalna adrenalna hiperplazija se javlja kod 1: 13,000 do 1: 15,000 živorođenih. Procenjuje se da 75% pacijenata ima fenotip gubitka soli, a ostatak ima fenotip sa jednostavnom virilizacijom. Neklasični defekt 21-hidroksilaze je češći i jedan je od najčešćih poremećaja u aškenazijskom jevrejskom stanovništvu sa. Kongenitalna adrenalna hiperplazija zahvaljujući nedostatku 11-beta-hidroksilaze je drugi najčešći uzrok ove bolesti, čineći 5-8% svih slučajeva. Ostali oblici se smatraju rijetkim bolestima, a incidenca nije poznata u opštoj populaciji. [5].

### 3. Patofiziologija

Kongenitalna hiperplazija nadbubrega je prouzrokovana nefiziološki dugom kortikosuparenalnom stimulacijom od strane ACTH. Zbog enzimskog defekta u lancu sinteze steroida kortizol se nedovoljno sintetise, što je razlog povišenja ACTH. S obzirom da jedino kortizol inhibira lučenje ACTH, to se u uslovima niske koncentracije kortizola, zbog manjka enzima neophodnih za njegovu sintezu, luče velike količine ACTH koje dovode do hiperplazije kore nadbubrežne žlijezde i stimulacije svih puteva sinteze kortizola.

Ako nedostatak nije potpun, lučenje kortizola, u bazalnim uslovima može biti normalno, ali ne i u stresu. Visoke koncentracije ACTH podstiču lučenje androgena, kao i prekursora kortizola do enzimskog bloka. [6].

Razlikuje se više tipova anomalija koje se pojavljuju zbog blokade na različitim nivoima njihove važnosti, ali su posledice uvijek iste: deficit u kortizolu i hiperprodukcija metabolita prekursora iznad mjesta blokade sa povećanjem njihove urinarne eliminacije.

Enzimski deficiti su klasifikovani na ovaj način:

- Deficit 21-hidroksilaze je najčešći uzrok ženskog pseudohemafroditizma, a nastaje kao posledica defekta gena koji kodira 21-hidroksilazu. Od 2 gena (21A i 21B) samo 21B kodira 21-hidroksilazu. Kao i u većini genskih oboljenja, kompletna delecija gena 21B je rijetka, tako da su mjestimične mutacije te koje su odgovorne za nastanak kongenitalne adrenalne hiperplazije. Ovaj deficit utiče na sintezu kortizola, a mnogo manje na sintezu aldosterona. Ovi defekti imaju za posledicu nedostatak kortizola, a povećanje njegovih prekursora progesterona, 17-OH progesterona u plazmi, adrenalnih androgeni, i povećanje pregnanetriola u mokraći. [7]. U parcijalnoj formi nema poremećaja u mineralokortikoidima, a u kompletnoj formi, lanac sinteze mineralokortikoida je takodje blokiran zbog čega postoji sindrom gubitka soli.

- Deficit 11-beta-hidroksilaze, rjeđi je defekt, a posljedice su iste kao i kod predhodnog poremećaja, ali nivo dezoksikortizola u plazmi i njegovih metabolita u urinu je povećan.
- Deficit 17-hidroksilaze ne postoji androgeni sindrom jer je taj lanac sinteze takođe isiječen.
- Deficit 3-beta-OH dehidrogenaze postoji deficit u gliko i mineralkortikoidima i nagomilavanje 5-pregnenolona, 17-OH-5-pregnenolona, 5-androstanediola i DHA. Kliničko ispoljavanje hiperandrogenije može biti manje markantno zbog slabe androgenske moći prekursora, a put sinteze androgena je u principu blokiran. Međutim u slučaju hipersekrecije prekursora, perzistencija aktivnosti jetrene 3-beta-OH dehidrogenaze omogućava njihovu perifernu konverzaciju u aktivne androgene.

### 3.1 Deficit u 21-hidroksilazi

Deficit 21-hidroksilaze je klinički najčešća forma i čini 90% kongenitalnih nadbubrežnih hiperplazija kod djece. [4].

Smatra se da postoje dva klasična oblika bolesti-potpuni defekt sa sindromom gubitka soli, ili parcijalni bez gubitka soli. Uz to postoje i dva blaža neklasična oblika bolesti-simptomatska i asimptomatska u kojima je enzimski defekt blaži i koncentracije androgena u krvi su niže nego kod klasičnih oblika bolesti. [8].

#### 3.1.1 Deficit na rođenju

U slučaju kongenitalnog nedostatka ovog enzima i povećanog lučenja androgena kod novorođenčeta ženskog pola javlja se pseudohemafroditizam, a u djece muškog pola se razvija lažni prevremeni pubertet. [6].

U oba klasična oblika bolesti kod djevojčica se na rođenju vide izmijenjeni spoljašnji polni organi, sa virilizacijom. Virilizacija je rezultat hipersekrecije androgena u fetalnoj dobi, a karakteriše se povećanjem klitorisa, različitim stepenom fuzije labija i urogenitalnim sinusom, tj. zajedničkim otvorom za vaginu i uretru. Unutrašnji genitalni organi su ženski. ( Prilog 2)

U dječaka se na rođenju vidi samo malo tamnije pigmentisan skrotum, pa je u to vrijeme na osnovu same kliničke slike teško postaviti dijagnozu.

U potpunom nedostatku enzima 21-hidroksilaze uz znakove virilizacije javljaju se već u neonatalnoj dobi teške adrenalne krize, jer je blok u sintezi kortizola i aldosterona potpun. Novorođenčad imaju teškoće pri hranjenju i slabo napreduju.

Adrenalne krize praćene su dehidracijom zbog gubitka soli i vode, blijedilom, hipotenzijom, cijanozom, vlažnom i hladnom kožom i to se obično javlja u prvim nedjeljama života.

Uz pad natrijuma i porast kalijuma razvija se acidoza, kolaps i šok, pa takva djeca nerijetko umru ako se dijagnoza ne postavi na vrijeme.

Laboratorijski nalazi:

Nivo kortizola u svim oblicima bolesti može biti čak i u granicama normale, ali uz visoke koncentracije ACTH. Dijagnoza se postavlja na osnovu povišenog nivoa 17-hidroksiprogesterona u krvi i pregnantriola, njegovih metabolita u urinu i povećanog nivoa adrenalnih androgena i 17-ketosteroida u urinu. [8].

### 3.1.2 Deficit kod djeteta

U slučajevima gdje dijagnoza nije bila evidentna, i dakle bez tretmana, spontana evolucija se odvija u više etapa.

Kod djevojčica period od rođenja do puberteta je period permanentne virilizacije u kome dolazi do ranog razvoja tijela sa brzim sazrijevanjem kostiju, sa ranim srastanjem hrskavice sa vezivom što dovodi do relativno niskog rasta. Androidna morfologija se odlikuje razvojem mišićne mase, pojavom akni, pubične i aksilarne dlakavosti, glas postaje dubok. U periodu puberteta nema razvoja dojki niti pojave menstruacije.

Kod dječaka je virilizacija odgovorna za pseudo pubertet, rano u poređenju sa drugom djecom, pubična maljavost, povećanje penisa u neskladu sa malim rastom. Postoji odsustvo pravog puberteta (tkz. mali Herkul).

Laboratorijski nalazi:

Doziranje urinarnih hormona evidentira glavne karakteristike deficita enzima 21-hidroksilaze. 17-ketosteroidi su visoki, takodje pregnanetriol, metabolit 17-OH progesteron. Povećanje 17-OH progesterona predstavlja konstantan znak. 17-OH kortizol je generalno normalan, ponekad smanjen. Određivanje hormona u plazmi daje preciznije rezultate u odnosu na one u mokraći. DHA i testosteron su iznad normale, kao i ACTH.

U formama sa kasnim otkrivanjem anomalije su ponekad umjerene u bazalnom stanju. Test stimulacije sa Syn-acthenom neposredno omogućava konstantno povećanje odnosa 17-OH progesterona i dezoksikortizola plazme, karakterističnog za ovaj poremećaj. [4].

Pored ovih parametara laboratorijski nalazi pokazuju i hipoglikemija (zbog hipokortizolizma), hiponatrijemija (zbog hipoalosteronizma) i hiperkalijemija (zbog hipoalosteronizma).

### 3.2 Deficit 11-beta-hidroksilaze

Ovo je drugi po učestalosti nasljedni enzimski defekt koji uzrokuje kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju. Prenos ovog poremećaja je autozomno recesivan, ali nije povezan sa sistemom HLA-ne mogu se otkriti heterozigoti. Klinički je okarakterizovan virilizacijom i arterijskom hipertenzijom zbog povišene koncentracije deoksikortikosterona. Dijagnoza se postavlja kod virilizirajućih djevojčica, dok anomalije često ostaju neprepoznate kod dječaka. Znaci hiperandrogenije su ponekad manje izraženi i otkrivaju se kasnije u odnosu na nedostatak enzima 21-hidroksilaze.

Arterijska hipertenzija je povezana sa visokim deoksikortizolom i deoksikortikosteronom, a manifestuje se samo kod adolescenata i odraslih. Ona je generalno umjerena i iščezava pod kortizonskim tretmanom.

Laboratorijski nalazi:

Visoki su 17-ketosteroidi i 17-OH-kortikoidi u urinu, jer korespondiraju u eliminaciji dezoksikortizola i dezoksikortikosterona i njihovih metabolita. Nivoi slobodnog kortizola u urinu i aldosterona su smanjeni.

Određivanje hormona u plazmi otkriva povećanje androgena, dezoksikortizol i dezoksikortikosteron su visoki, dok je kortizol smanjen.

### 3.3 Deficit 3-beta-OH-dehidrogenaze

Od opisa *Bongiovanni-a* (1962.) do sada izgleda da je taj poremećaj rijedak, ali dijelom zbog insuficijencije dijagnostike i različitog kliničkog ispoljavanja: u izraženoj formi sindrom gubitka soli je ozbiljan, odgovoran za brzo otkrivanje na rođenju. [4].

Ovaj defekt se karakteriše se nedostatkom sinteze kortizola i aldosterona, koji je uz sindrom gubitka soli i vode mokraćom kod ženske djece obilježen blagom virilizacijom, a kod dječaka nedostatkom maskulinizacije i hipospadijom. Sindrom virilizacije je diskretniji zbog slabije androgenosti prekursora.

Genetska transmisija izgleda autosomno recesivna, ali bez veze sa sistemom HLA.

Laboratorijski nalazi:

Karakteristični laboratorijski nalazi su hiponatrijemija, hipohloremija, hiperkalijemija uz povišene vrijednosti pregnenolona, 17-hidroksipregnenolona i dehidroepiandrosterona (DHA) koji je slab androgen.

Najvažnije kliničke karakteristike kongenitalne adrenalne hiperplazije različitog porijekla sumirane su u tabeli (Prilog 3).

### 3.4 Rijetke forme kongenitalne suprarenalne hiperplazije

- Blok 20-22 desmolase- opisan od Prader-a i Gurtner-a ovaj enzimski blok na visokoj poziciji sprečava konverziju holesterola u pregnenolon, čime se blokiraju 3 linije hormona. Nekoliko publikovanih slučajeva se tiču djece umrle na rođenju ili vrlo rano sa sindromom gubitka soli akutno i ireverzibilno. Ovaj enzimski deficit je uvijek dvojni: u nadbubrezima i testisima odakle je feminizacija dječaka na rođenju.
- Blok 17-hidroksilaze koji dovodi do kompletnog deficita puta glikokortikoida i androgena, dok je mineralkortikoidni put nedirnuto, što dovodi do arterijske hipertenzije, hipokalijemije i hiporeninemije. Kod djevojčica se javlja odsustvo menstruacije u pubertetu, a kod dječaka feminizacija genitalnih organa.

### 3.5 Virilizirajući adrenalni tumori

Ovi tumori se otkrivaju dva puta češće kod osoba ženskog pola nego muškog, i to u prvom redu zato što su klinički simptomi virilizacije očitiji kod ženskih osoba. Javljaju se u bilo kojoj životnoj dobi, ali su vrlo rijetki u prvoj godini života, što olakšava razlikovanje od virilizirajućih oblika kongenitalne adrenalne hiperplazije.

Kod osoba ženskog pola nastaju kao posledica karcinoma koji luče androgene hormone. Obično se manifestuje znacima virilizacije. S obzirom da su androgeni kore nadbubrežne žlijezde mnogo slabiji od androgena polnih žlijezda, to se ovaj poremećaj manifestuje klinički tek pri vrlo obilnom lučenju ovih hormona. Kod ovih žena dolazi do atrofije dojki, povećanja klitorisa, pojave akni, pojava dlakavosti na mjestima gdje se obično ne sreće kod žena: brada, dojke, abdomen, promjena boje glasa (glas postaje dubok).

Terapija se sastoji u uklanjanju tumora. [6].

## 4. Značaj rane dijagnoze i terapije

Zakašnjela dijagnoza i terapija mogu kod ovih bolesnika izazvati teške posljedice:

- Elektrolitski poremećaji, dehidracija i šok, pogotovu u prvim mjesecima života, a kod bolesnika sa sindromom gubitka soli mogu da dovedu do smrti djeteta
- Pogrešno određen pol kod djevojčica koje se nerijetko prihvate i imenuju kao muška djeca, a zapravo su ženski hemafroditi
- Pojava lažnog preuranjenog puberteta kod dječaka



- Znatno smanjena konačno dosegnuta visina kod bolesnika oba pola zbog preranog zatvaranja epifiznih pukotina

Prenatalna dijagnoza: Otkriće uske genetske povezanosti između kongenitalne adrenalne hiperplazije zbog defekta 21-hidroksilaze i sastava HLA antigena dovelo je do spoznaje o tome da su antigeni sastava HLA pouzdani markeri patoloških gena za defekt 21-hidroksilaze. Tipizacijom HLA sastava koji su dobijeni amniocentezom može se ustanoviti da li majka nosi bolesno ili zdravo vrijeme.

Prenatalna dijagnostika ove bolesti se vrši i mjerenjem koncentracije 17-OH progesterona i adrenalnih androgena, a njihove koncentracije su povećane ako je fetus bolestan.

Prenatalna dijagnostika se vrši i na osnovu analize DNK iz korionskih resica, i to već u osmoj nedelji trudnoće. Na ovaj način se otvaraju mogućnosti i prenatalne terapije radi spriječavanja intrauterine virilizacije ženskih fetusa.

## 5. Terapija i liječenje

Cilj terapije u kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji je da ispravi nedostatak u sekreciji kortizola i da potisne prekomerno produkciju ACTH.

Odgovarajući tretman glukokortikoidom smanjuje stimulaciju androgena, čime sprečava dalje virilizaciju i omogućuje normalan rast i razvoj. Uobičajeni zahtjev hidrokortizona (ili njenog ekvivalenta) za liječenje klasičnog deficita enzima 21-OH hidroksilaze koji izaziva hiperplaziju je oko 10-15 mg / m<sup>2</sup> / na dan podijeljeni u dvije do tri doze dnevno i za ne-klasične deficite 21-OH hidroksilaze 5-8 mg / m<sup>2</sup> / dan podijeljeni u dvije do tri doze dnevno.

Mala doza deksametazona u toku spavanja (0,25 do 0,5 mg) je obično adekvatna za supresiju androgena kod neklasičnih odraslih pacijenata.

Adekvatna biohemijska kontrola se procenjuje mjerenjem nivoa seruma 17-OH progesterona i androstenediona, a serumski testosteron se može koristiti kod žena i prepubertalnih dječaka (ali ne i novorođenčadi).

Preporučuje se da se nivo hormona meri dosledno u odnosu na doziranje lijekova, obično 1-2 sata nakon jutarnjeg kortikosteroida. Titracija doze treba da bude usmjerena na održavanje koncentracija 17-OH progesterona ispod 1000 ng / dL i koncentracije androstenediona ispod 200 ng / dL. Prekomerno liječenje treba izbjegavati jer može dovesti do Cushingovog sindroma. Pacijenti sa sindromom

gubljenja soli imaju povišeni renin u plazmi i zahtevaju tretman sa 9a-fludrokortizon acetatom koji zadržava so. Prosječna doza je 0,1 mg dnevno (0,05-0,2 mg dnevno).

Merenjare renina i aldosterona u plazmi koriste se za praćenje efikasnosti terapije mineralokortikoidima. Terapija hormonima rasta, u kombinaciji sa analogom GnRH, pokazala se efikasnom u poboljšanju konačne visine odrasle osobe.

Uz rano započetu i pravilno doziranu terapiju prognoza je dobra. Djeca normalno rastu, razvijaju se i fertilna su kad odrastu. U slučaju teže infekcije, napora ili hirurškog zahvata, treba povećati dozu glukokortikoida i mineralokortikoida.

Kod djevojčica, obično između prve i treće godine života treba izvršiti i hiruršku korekciju genitalija. [8].

## **5.1 Neriješeni problemi u terapiji**

Cilj liječenja deficita 21-OH hidrosilaze je normalizovanje rasta, razvoja i poboljšanje kvaliteta života u svim svjetskim populacijama.

Fiziološke doze hidrokortizona ne dovode do normalizacije ACTH jer je smanjena senzitivnost feedback inhibicije u adrenalnoj hiperplaziji. Čak iako se normalizuje sekrecija ACTH ne normalizuje se proizvodnja androgena. Da bi se prevazišla unutrašnja sposobnost nadbubrega da prekomjerno proizvode androgene neophodne su suprafiziološke doze glukokortikoida. Osobe sa ovom bolešću na terapiji mogu imati normalan kortizol, a povišene androgene ili povišen kortizol i normalne androgene, ili blago povišene androgene i kortizol.

Nizak rast kod osoba sa hiperplazijom je posledica hiperkortizolemije i hiperandrogenemije.

Žene koje imaju kongenitalnu hiperplaziju imaju veću adrenalnu sekreciju progesterona i povišene estrogene adrenalnog porijekla. [4].

## 6. Zaključak

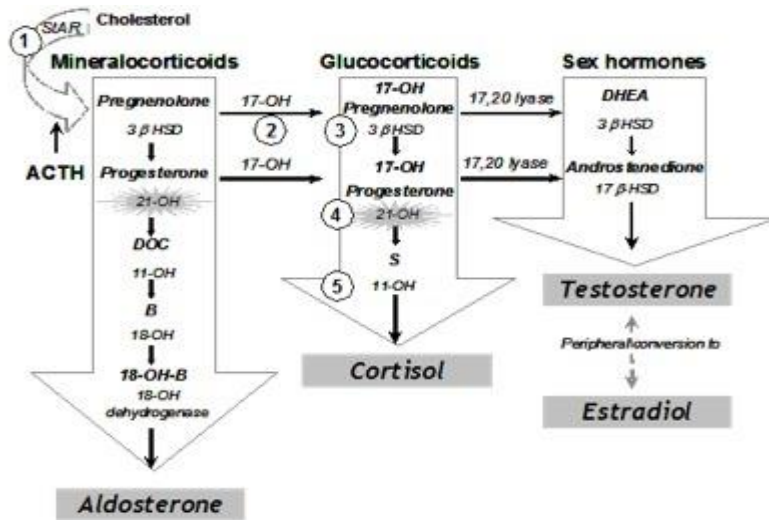
U Velikoj Britaniji je sprovedena studija o uticaju kongenitalne adrenalne hiperplazije na kvalitet života odraslih i djece oboljelih od ove bolesti. U studiji su učestvovali pacijenti različitih polova i godina.

Djeca sa hiperplazijom u odnosu na svoje zdrave vršnjake imala su slabije rezultate u školi, lakše su se zamarala i imala problema sa spavanjem.

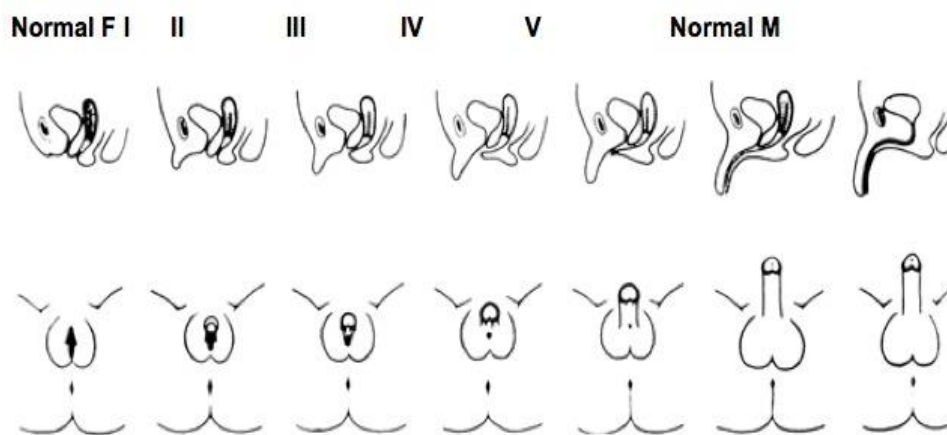
Liječenje u djetinjstvu se fokusira na rast i razvoj, a finalna visina osobe zavisi od efikasnog liječenja. Pacijenti oboljeli od ove bolesti su u prosjeku niski, a studija je pokazala da odrasli kod kojih je bolest kasnije dijagnostifikovana su u prosjeku niži od onih kod kojih je na vrijeme otkrivena, a takodje i većina njih je imala i hipertenziju.

Ono što je od krucijalnog značaja za ovu bolest je njeno redovno praćenje i primjena odgovarajuće terapije kako bi pacijenti imali što bolji kvalitet života, bolje psihološko i fizičko zdravlje [10].

## 7. Prilozi:



Prilog 1.



Prilog 2.

<b>VRSTA KAH</b>	<b>UTICAJ NA GENITALIJE</b>	<b>KARAKTERISTIKE</b>
<b>Klasična KAH-nedostatak 21-OH hidroksilaze</b>	Kod ženskih osoba prisutna virilizacija,kod muškaraca ne -Gubitak soli kod ¾ pacijenata	Povećan 17-OH progesteron,DHEA i andostrendion,nizak Na i aldosteron,visok K i renin
<b>Klasična KAH-nedostatak 21-OH hidroksilaze</b>	Kod ženskih osoba prisutna virilizacija,kod muškaraca ne -Bez gubitka soli	Povećan 17-OH progesteron,DHEA i andostrendion,normalni elektroliti
<b>Neklasična KAH-nedostatak 21-OH hidroksilaze</b>	Normalne genitalije na rođenju,hiperandrogenizam kasnije -Bez gubitka soli	Povećan 17-OH progesteron,DHEA i andostrendion
<b>Nedostatak 11-beta-hidroksilaze</b>	Kod ženskih osoba prisutna virilizacija,kod muškaraca ne	Niska renin hipertenzija,povećan 11-deoksikortizol,androgeni,nizak K,visok Na
<b>Nedostatak 3-beta-hidroksilaze</b>	Kod ženskih osoba prisutna virilizacija,kod muškaraca ne -Gubitak soli	Povećan DHEA,17 pregnenolon,povećan K,smanjen Na
<b>Nedostatak 17-alfa-hidroksilaze</b>	Muške osobe hipovirilizovane -Reninska hipertenzija	Smanjeni androgeni i estrogeni,povećan kortikosteron

### Prilog 3.

## 8. Reference:

1. Lj.Babić,R.Borota,F.Dujmović,M.Đerić,M.Kulauzov,A.Lučić,V.Sedlak,Z.Stošić;Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije;Novi Sad 2004.
- 2.Ljubomir M. Hadži Pešić;Interna medicina;Niš 2004.
3. Barnard L, Gent R, van Rooyen D, Swart AC; Adrenal C11-oxy C21 steroids contribute to the C11-oxy C19 steroid pool via the backdoor pathway in the biosynthesis and metabolism of 21-deoxycortisol and 21-deoxycortisone. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2017 Jul 31
4. D.Slijepčević,S.Vujović,Z.Nestorović;Humana klinička endokrinologija;Beograd 2002
5. Wajnrajch MP and New MI. Chapter 103: Defects of Adrenal Steroidogenesis. Endocrinology, Adult and Pediatric. 6th Edition. 2010. pp 1897-1920
6. Gordana Lepasavić; Patološka fiziologija za studente farmacije;Beograd 2008.
7. Nada T. Majkić-Singh; Medicinska biohemija; Beograd 2002.
8. Duško Mardešić; Pedijatrija; Zagreb 2004.
9. Fleming L, Knafl K, Knafl G, Van Riper M. Parental management of adrenal crisis in children with congenital adrenal hyperplasia. J Spec Pediatr Nurs. 2017
10. Lin-Su K, Harbison MD, Lekarev O, Vogiatzi MG, New MI 2011 Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 96(6): 170-7