

---

# *Non Classic - Congenital Adrenal Hyperplasia: Suatu Kasus Langka*

Dinda Putri Sofiani<sup>1</sup>, Eva Decroli<sup>1,2</sup>, Dinda Aprilia<sup>1,2</sup>, Alexander Kam<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

<sup>2</sup>Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

Email : [dindaputrisofiani@gmail.com](mailto:dindaputrisofiani@gmail.com)

## **Abstrak**

*Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) adalah kelainan autosomal resesif yang disebabkan defek steroidogenesis. Salah satu tipe CAH adalah defisiensi 21-hydroxylase yang terdiri dari sub tipe classic dan non-classic. Penegakan diagnosis dan penatalaksanaan CAH merupakan suatu tantangan dikarenakan langkanya kasus dan manifestasi klinis yang bervariasi, tergantung pada jenis dan tingkat keparahan defisiensi enzim. Telah dilaporkan suatu kasus yang langka berupa klitoromegali dengan hirsutisme dan amenorea primer, yang merupakan suatu non classic - congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH). Penegakan diagnosis NC-CAH pada kasus ini didapatkan dari gambaran virilisasi pada wanita dewasa berupa klitoromegali dan hirsutisme yang disertai amenorea primer dengan kadar kortisol serum dan elektrolit yang normal. Penelusuran riwayat keluarga dan pencitraan membantu penegakan diagnosis, namun pemeriksaan 17-Hydroxyprogesterone tetap disarankan untuk konfirmasi diagnosis dan pemantauan terapi.*

**Katakunci** — klitoromegali, hirsutisme, amenorea primer, *non classic- congenital adrenal hyperplasia*

## **Abstract**

*Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder caused by defects in steroidogenesis. One type of CAH is 21-hydroxylase deficiency which consists of classic and non-classic subtypes. Diagnosis and management of CAH is a challenge due to the rarity of cases and the varying clinical manifestations, depending on the type and severity of enzyme deficiency. A rare case of clitoromegaly with hirsutism and primary amenorrhea has been reported, which is a non-classic congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH). The diagnosis of NC-CAH in this case was obtained from the appearance of virilization in adult women in the form of clitoromegaly and hirsutism accompanied by primary amenorrhea with normal serum cortisol and electrolyte levels. Family history and imaging help confirm the diagnosis in this case, but 17-Hydroxyprogesterone testing is recommended to confirm the diagnosis and monitor therapy.*

**Keywords**— *Clitoromegaly, hirsutism, primary amenorrhea, non classic- congenital adrenal hyperplasia*

## I. PENDAHULUAN

*Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH) adalah sekelompok kelainan autosomal resesif yang timbul dari defek steroidogenesis. Penyakit ini terjadi akibat defisiensi salah satu enzim yang memproduksi kortisol di zona fasciculata korteks adrenal. Sintesis kortisol yang terganggu menyebabkan peningkatan kronis *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) melalui sistem umpan balik negatif, menyebabkan stimulasi berlebih pada korteks adrenal dan mengakibatkan hiperplasia dan gangguan sekresi glukokortikoid dan mineralokortikoid.<sup>1,2,3</sup>

Secara epidemiologi, defisiensi enzim yang paling umum terjadi yaitu lebih dari 90% dari semua kasus CAH adalah defisiensi 21-hidroksilase (21-OHD). Defisiensi 21-OHD diklasifikasikan ke dalam dua tipe yaitu *classic* CAH dan *non classic* CAH (NC-CAH). *Classic* CAH merupakan penyakit langka dengan onset dini yang terjadi pada 1:13.000 sampai 1:15.000 kelahiran hidup, tipe ini dibagi menjadi dua sub tipe antara lain fenotip *salt-wasting* (SW) ditemukan pada 75% pasien dan sisanya memiliki fenotipe *simple virilizing* (SV). *Non classic* CAH merupakan tipe awitan lambat dan jarang terdeteksi dengan insiden 1 dari 500, dan merupakan salah satu gangguan paling umum terjadi pada kelompok etnis dengan tingkat kekerabatan yang tinggi seperti pada populasi Yahudi Ashkenazi dengan insiden 1 dari 27 orang Yahudi. Defisiensi 11 $\beta$ -hidroksilase (11 $\beta$ -OHD) adalah penyebab paling umum kedua dari CAH, terhitung 5-8% dari semua kasus. Sampai saat ini data prevalensi dan insidensi pasien dewasa dengan CAH di Indonesia masih belum diketahui pasti, namun berdasarkan epidemiologi penemuan pasien dewasa dengan CAH sangat jarang terjadi, jika ditemukan lebih sering dikaitkan dengan CAH tipe awitan lambat.<sup>1,3,4</sup>

*Congenital Adrenal Hyperplasia* disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode enzim steroidogenik yang terlibat dalam sintesis glukokortikoid (CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2) atau pada enzim kofaktor P450 oksidoreduktase yang berfungsi sebagai donor elektron untuk CYP21A2 dan CYP17A1. Pasien dengan CAH sering menunjukkan defisiensi glukokortikoid. Tergantung pada tahapan dari blok enzimatik, pasien dapat memiliki kelebihan produksi mineralokortikoid atau kekurangan produksi steroid seks. Ketidakseimbangan produksi dari ketiga hormon tersebut menghasilkan manifestasi klinis yang bervariasi pada pasien CAH.<sup>1,5</sup> Manifestasi klinis CAH tergantung pada tingkat gangguan sekresi glukokortikoid dan mineralokortikoid sesuai dengan keparahan mutasi. Mutasi dengan kehilangan fungsi yang besar mengakibatkan defisiensi glukokortikoid dan mineralokortikoid gabungan yang terjadi pada CAH klasik dengan presentasi biasanya saat neonatal. Mutasi yang kurang parah hanya memengaruhi sintesis glukokortikoid, yang terjadi pada CAH dengan virilisasi sederhana ditemukan pada saat neonatal atau anak usia dini. Mutasi yang paling ringan menghasilkan fenotipe klinis paling ringan yaitu NC-CAH yang biasanya muncul selama masa remaja, masa dewasa awal, dan dengan mempertahankan produksi glukokortikoid.<sup>6,7</sup>

Standar untuk memastikan diagnosis CAH adalah pengukuran serum 17-*Hydroxyprogesterone* (17-OHP), paling sering dengan stimulasi kosintropin. Pada individu yang bergejala direkomendasikan melakukan skrining untuk mengukur serum 17-OHP awal di pagi hari (sebelum jam 8 pagi) dengan *liquid chromatography - tandem mass spectrometry*. Pada individu dengan kadar 17-OHP di ambang batas, direkomendasikan untuk memeriksa hormon ACTH setelah tes stimulasi kosintropin untuk membedakan defisiensi 21-*Hydroxylase* dari kerusakan enzim lainnya. Pada individu

dengan CAH, pemeriksaan genotipe dilakukan hanya jika hasil ACTH setelah tes stimulasi kosintropin tidak jelas, atau stimulasi kosintropin tidak dapat dilakukan secara akurat (yaitu pasien yang menerima glukokortikoid), atau untuk tujuan konseling genetik. Menurut Merke et al., wanita dewasa yang dicurigai NC-CAH sangat ditentukan oleh nilai basal 17-OHP yang lebih besar dari 200 ng/dL (6 nmol/L) dan dikonfirmasi dengan tes stimulasi ACTH. Jika sampel basal >200 ng/dL (6 nmol/L), tes stimulasi ACTH dosis tinggi (250 mcg) harus dilakukan sebagai standar emas untuk diagnosis, diagnosis NC-CAH ditegakkan jika nilai serum 17-OHP yang melebihi 1500 ng/dL (43 nmol/L). Jika nilai setelah stimulasi selama 60 menit berkisar antara 1000 ng/dL (30 nmol/L) dan 1500 ng/dL (43 nmol/L), maka hal ini tidak dapat disimpulkan, dan diagnosis harus dipastikan dengan genotipe gen CYP21A2.<sup>7,8,9</sup>

Tatalaksana CAH berupa terapi glukokortikoid yang tidak hanya diperlukan untuk menggantikan glukokortikoid yang hilang tetapi juga untuk mengontrol peningkatan ACTH dan kelebihan androgen. Pada orang dewasa, difokuskan untuk menjaga fertilitas dan mencegah efek samping pengobatan, yaitu sindrom metabolik dan osteoporosis. Untuk mencapai fertilitas, pengobatan dengan deksametason dapat diberikan, tetapi sebaiknya hanya diberikan dalam jangka waktu singkat untuk membatasi efek samping metabolik yang merugikan. Pemantauan terapi diperlukan dengan mengukur kadar androstenedion dan testosterone, yang diharapkan dalam rentang yang normal. *17-Hydroxyprogesterone* (17-OHP) adalah biomarker untuk pemantauan pengobatan yang baik untuk digunakan. *Glucocorticoid stress dose* harus diberikan dua atau tiga kali lipat dari dosis harian untuk pembedahan, penyakit akut, atau trauma berat.<sup>3,8,9</sup>

## II. LAPORAN KASUS

Dilaporkan suatu kasus pada pasien perempuan usia 36 tahun dengan diagnosis *non classic - congenital adrenal hyperplasia*. Pasien masuk dengan keluhan utama kemaluan membesar sejak usia 7 tahun, menyerupai alat kelamin bayi laki-laki. Awalnya berukuran kecil, namun semakin membesar hingga usia 14 tahun, dan menetap hingga saat ini. Tumbuh rambut halus yang banyak di bibir atas, dada, ketiak, perut, punggung, tangan, dan kaki serta rambut yang tebal dan banyak di kemaluan sejak usia 7 tahun. Pasien tidak pernah haid sejak usia remaja. Payudara lebih kecil dibandingkan teman sebaya pasien. Pertumbuhan pasien melebihi teman perempuan sebayanya saat sekolah dasar, namun tidak bertambah lagi sejak sekolah menengah pertama. Riwayat keluar perdarahan dari kemaluan berupa flek 3 tahun yang lalu, selama 1 bulan, warna merah kecoklatan, frekuensi 2-3 kali sehari setelah pasien mengonsumsi estradiol dari dokter kebidanan. Pasien sudah pernah dirawat di RSUP Dr M Djamil Padang 3 tahun yang lalu di bagian Kebidanan dengan keluhan yang sama dan sudah dilakukan USG ginekologi, laparoskopi eksplorasi, dan CT scan abdomen. Salah satu saudara perempuan pasien mengeluhkan hal yang sama dengan pasien, dan sudah menjalani pengobatan. Selama masa kehamilan, ibu pasien tidak ada menderita penyakit tertentu dan tidak mengonsumsi obat-obatan. Pasien lahir normal di bidan, cukup bulan, berat lahir 3300 gr dan panjang lahir 50 cm, dan tidak ada keraguan bidan dalam menentukan jenis kelamin pasien. Hasil pemeriksaan fisik pada Tabel 1, Tabel 2, dan Tabel 3 ditemukan *moderate-severe hirsutism* dengan *Ferriman and Galleway Score* 20, dan status pubertas Tanner 4 pada payudara dan rambut pubis, dan *Prader stage* 2 untuk klitoromegali.

**TABEL 1. STATUS PUBERTAS MENURUT TANNER<sup>5</sup>**

| Tahap   | Payudara   | Rambut Pubis   |
|---------|--|--|
| Tahap 1 | Tidak ada <i>breast budding</i>  | Tidak ada rambut pubis   |
| Tahap 2 | <i>Breast budding</i> , menonjol seperti bukit kecil, areola melebar         | Jarang, berpigmen sedikit, lurus, atas medial labia                        |
| Tahap 3 | Payudara dan areola membesar, tidak ada kontur pemisah                       | Lebih hitam, mulai ikal, jumlah bertambah                                  |
| Tahap 4 | <b>Areola dan papilla membentuk bukit kedua</b>                              | <b>Kasar, kering, belum sebanyak dewasa</b>                                |
| Tahap 5 | Bentuk dewasa, papilla menonjol, areola sebagai bagian dari kontur buah dada | Bentuk segitiga seperti pada Perempuan dewasa, tersebar sampai medial paha |

Keterangan : Status pubertas pasien Tanner 4 pada payudara dan rambut pubis

**TABEL 2. PRADER STAGES<sup>4</sup>**

| Tahap   | Tampilan   |
|---------|--|
| Tahap 1 | Klitoromegali tanpa fusi labial  |
| Tahap 2 | <b>Klitoromegali dan fusi labial posterior</b>   |
| Tahap 3 | Derajat klitoromegali yang lebih besar, orifisium urogenital perineum tunggal, dan fusi labial hampir sempurna                 |
| Tahap 4 | Klitoris phallic semakin besar, sinus urogenital seperti uretra di dasar klitoris, dan fusi labial sempurna                    |
| Tahap 5 | Klitoris seperti penis, meatus uretra di ujung phalus, dan labia seperti skrotum (tampak seperti laki-laki tanpa gonad teraba) |

Keterangan : Pada pasien ditemukan Prader stage 2 untuk klitoromegali

**TABEL 3. FERRIMAN AND GALLEWAY SCORE<sup>4</sup>**

| Location      | Score     |
|---------------|-----------|
| Upper Lip     | 2         |
| Chin          | 2         |
| Chest         | 2         |
| Upper Abdomen | 3         |
| Lower Abdomen | 3         |
| Upper Arm     | 2         |
| Thighs        | 2         |
| Upper Back    | 2         |
| Lower Back    | 2         |
| <b>TOTAL</b>  | <b>20</b> |

Keterangan : Pada pasien didapatkan moderate-severe hirsutism dengan Ferriman and Galleway Score 20

Hasil pemeriksaan elektrolit serum (Natrium: 140 mmol/L, Kalium: 3,9 mmol/L, Klorida:

102 mmol/L) dan kortisol serum pagi (6,1 ug/dL) didapatkan kesan dalam batas normal. Pemeriksaan USG ginekologi ditemukan uterus antefleksi, ukuran kecil yaitu 3,55 x 2,56 cm<sup>2</sup>, massa tidak ada, mioma tidak ada, polip tidak ada, adneksa dalam batas normal, dengan kesan uterus hypoplasia. Hasil laparoskopi eksplorasi didapatkan uterus kecil dengan ukuran 3,5 x 2,5 x 1 cm<sup>3</sup>, kedua ovarium dalam batas normal, dengan kesan uterus hypoplasia. Pemeriksaan CT scan abdomen tampak pembesaran kelenjar adrenal kanan kiri, ukuran kanan 4,42x 1,33 cm, ukuran kiri 3,66 x 1,49 cm dengan kesan sugestif congenital adrenal hyperplasia.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien sesuai dengan non classic - congenital adrenal hyperplasia. Pasien diberikan terapi deksametason 0,25 mg per hari, dengan rencana pemeriksaan 17-Hydroxyprogesterone untuk konfirmasi diagnosis dan pemantauan terapi.

### III. PEMBAHASAN

Telah dilaporkan seorang pasien perempuan usia 36 tahun di poli endokrin metabolik dan diabetes penyakit dalam RSUP Dr. M Djamil Padang dengan diagnosis non classic - congenital adrenal hyperplasia. Penegakan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa temuan klitoromegali, hirsutisme, amenorea primer, uterus hypoplasia, dengan elektrolit dan kortisol serum dalam batas normal, serta gambaran adrenal hyperplasia pada CT scan. Onset CAH pada pasien ini baru muncul saat usia anak-anak, saat lahir tidak ada keraguan bidan dalam menentukan jenis kelamin pasien. Virilisasi pasien perempuan dengan NC-CAH dapat muncul pada usia berapa pun setelah lahir. Pada pasien ditemukan hirsutisme dengan derajat moderate – severe. Pola menstruasi yang tidak teratur dan perkembangan seks sekunder yang terganggu seperti payudara yang tidak berkembang

pada pasien CAH berhubungan dengan tanda hiperandrogen. Secara teori, androgen akan menghambat proliferasi epitel payudara dan pertumbuhan payudara. Hasil pemeriksaan laboratorium pasien untuk kadar elektrolit dan kortisol serum pagi didapatkan hasil dalam batas normal. Hasil ini sesuai dengan NC-CAH. Konsentrasi kortisol serum rendah dan dapat terjadi gangguan elektrolit pada pasien dengan bentuk CAH klasik, namun biasanya normal pada pasien dengan NC-CAH. Hasil pemeriksaan pencitraan pada pasien mendukung diagnosis dengan ditemukannya *adrenal hyperplasia*.<sup>3,9,10</sup>

Berdasarkan riwayat keluarga dan kehamilan ibu, didapatkan bahwa saudara perempuan pasien juga mengalami keluhan yang sama dengan pasien, dan ibu pasien tidak ada menderita penyakit tertentu maupun mengonsumsi obat-obatan selama kehamilan pasien. Kedua orang tua pasien tidak ada mengeluhkan hal yang sama seperti pasien. Berdasarkan Hindmarsh et al., CAH adalah kelainan genetik berupa autosomal resesif. Jika kedua orang tua adalah *carrier* maka ada tiga kemungkinan yang terjadi pada keturunannya yaitu 25% anak dengan genetik normal, 50% anak menjadi *carrier* dan 25% anak mewarisi gen yang cacat. Hal ini bersesuaian dengan fenotipe dari riwayat keluarga pasien, pasien merupakan delapan orang bersaudara, dua dari delapan saudara memiliki fenotipe dengan tampilan klinis mengarah kepada CAH awitan lambat. Kasus yang sama dilaporkan oleh Espinosa et al., studi tersebut melaporkan kasus yang jarang terjadi pada dua saudara perempuan 46, XX yang masing-masing berusia 22 dan 24 tahun, dengan manifestasi klinis hipogonadisme hipergonadotropik dan secara genetik mengonfirmasi defisiensi *17 $\alpha$ -hydroxylase*.<sup>4,6</sup>

Pencitraan dapat berguna untuk diagnosis, penatalaksanaan, dan tindak lanjut pasien CAH. Pembesaran adrenal dapat terjadi dalam bentuk hiperplasia adrenal klasik maupun non-klasik. Beberapa laporan dalam

literatur menggambarkan CT scan menunjukkan pembesaran yang dapat hilang dengan terapi yang memadai. Lesi adrenal pada CAH yang dapat ditemukan dari CT scan antara lain adenoma, mielolipoma, dan pola khas pembesaran difus dengan *enhancement* yang heterogen. Berdasarkan Banno G et al, dari studinya ditemukan dua kasus 21-OHD CAH dengan tipe yang berbeda. Kasus pertama pada perempuan usia 41 tahun dengan virilisasi dan riwayat muntah berulang pada usia 2 tahun, dilakukan pencitraan didapatkan gambaran pembesaran adrenal bilateral dan uterus fibroid. Kasus kedua pada pasien laki-laki usia 29 tahun dengan disfungsi ereksi dilakukan pencitraan ditemukan pembesaran pada kelenjar adrenal bilateral. Pada keduanya dilakukan pemeriksaan 17-OHP didapatkan hasil yang meningkat, dan secara genetik terkonfirmasi mutasi CYP21. Pada laporan kasus ini, pasien perempuan dengan virilisasi tanpa ada riwayat mual dan muntah, secara pencitraan ditemukan pembesaran adrenal bilateral dengan uterus *hypoplasia*. Pemeriksaan kadar 17-OHP tetap disarankan pada pasien untuk mengkonfirmasi diagnosis dan pemantauan terapi.<sup>10,11,12</sup>

Pengobatan CAH adalah terapi penggantian glukokortikoid untuk mengembalikan umpan balik negatif pada sumbu hipotalamus-hipofisis dan menurunkan dorongan ACTH untuk memproduksi androgen. Pedoman pengobatan untuk pasien CAH klasik secara umum dengan pengobatan glukokortikoid. Namun, untuk pasien NC-CAH, pedoman umum untuk pemantauan dan pengobatan masih terbatas, dan bukti rekomendasi dalam pedoman masih sedikit. Berdasarkan *an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, pada wanita dewasa dengan NC-CAH yang memiliki hiperandrogenisme atau resiko infertilitas disarankan untuk pengobatan dengan glukokortikoid. Sementara itu, glukokortikoid tidak direkomendasikan untuk pasien wanita NC-CAH yang asimtomatik dan tidak sedang hamil. Hal ini sesuai dengan dua penelitian

retrospektif pada wanita dengan NC-CAH diberikan pengobatan glukokortikoid untuk menginduksi kesuburan pada 23% dan 42% kasus. Kedua penelitian tersebut melaporkan peningkatan angka keguguran sebesar 25% pada kelompok yang tidak menerima glukokortikoid dan 6% pada kelompok yang terpajan glukokortikoid. Penelitian lain tidak menemukan perbedaan tingkat keguguran antara perempuan yang mendapat pengobatan glukokortikoid dan tidak mendapat pengobatan, namun kelompok yang menerima pengobatan glukokortikoid memiliki waktu yang lebih cepat untuk hamil. Oleh karena itu, perempuan dengan gangguan fertilitas dapat memperoleh manfaat dari pengobatan glukokortikoid untuk hamil dan mempertahankan kehamilan. Deksametason dosis kecil pada waktu tidur (0,25-0,5 mg) biasanya cukup untuk supresi androgen pada pasien dewasa NC-CAH. Untuk mencapai fertilitas, deksametason dapat diberikan, tetapi sebaiknya hanya diberikan dalam jangka waktu singkat untuk membatasi efek samping metabolik yang merugikan. Pada wanita muda dengan NC-CAH, terapi ini dapat dikombinasikan dengan terapi antiandrogen, pada pasien ini belum diberikan dengan mempertimbangkan manifestasi klinis yang ringan dan diperlukan penilaian kadar 17-OHP.<sup>9,12,13</sup>

Pasien harus dievaluasi secara berkala dan keputusan untuk memulai pengobatan glukokortikoid harus dibuat secara individual. Pemantauan terapi direkomendasikan dengan pemeriksaan fisik tahunan, yang meliputi penilaian tekanan darah, indeks massa tubuh, dan gambaran cushingoid, serta pengukuran kadar 17-Hydroxyprogesterone untuk menilai kecukupan penggantian glukokortikoid dan mineralokortikoid. Selain itu, disarankan agar tidak sepenuhnya menekan sekresi steroid adrenal endogen untuk mencegah efek buruk dari pengobatan yang berlebihan.<sup>12,13</sup>

#### DAFTAR PUSTAKA

[1] Yau M, Gujral J, New MI. Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnosis and Emergency

- Treatment. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2019.
- [2] Alla A, Draoui N, Rami I, Rouf S, Saadi H, Kamaoui I, et al. A rare case report about a congenital adrenal hyperplasia by 21-hydroxylase lock in its pure virilizing form discovered in adolescence. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022 ;78:103673.
- [3] Arlt Wiebke. Disorder of adrenal cortex. In: Jameson L. Harrison's endocrinology 4th Edition. New York: McGraw-Hill; 2017.p. 107-35
- [4] Hindmarsh PC, Geertsma K. Congenital Adrenal Hyperplasia: A Comprehensive Guide. Academic Press; 2017.
- [5] Wiweko Budi. Amenorea. In : Alwi, I . Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI. Interna Publishing. 2014.p. 2524-33.
- [6] Espinosa-Herrera F, Espín E, Tito-Álvarez AM, Beltrán LJ, Gómez-Correa D, Burgos G, et al. A report of congenital adrenal hyperplasia due to 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in two 46, XX sisters. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(1):24-9.
- [7] Adriaansen BP, Schröder MA, Span PN, Sweep FC, van Herwaarden AE, Claahsen-van der Grinten HL. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 ;13:1064024.
- [8] Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocrine reviews*. 2022;43(1):91-159.
- [9] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al . Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4043-88.
- [10] Bano G, Phillips C, Tang S, Sharma A, Beharry N. Diagnostic imaging in congenital adrenal hyperplasia—how does it help?. *Annals of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;4(1):007-10.
- [11] Nermoen I, Falhammar H. Prevalence and characteristics of adrenal tumors and myelolipomas in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice*. 2020;26(11):1351-65.
- [12] Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1248-61.
- [13] Uslar T, Olmos R, Martínez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical Update on Congenital Adrenal Hyperplasia: Recommendations from a

Multidisciplinary Adrenal Program. Journal of  
Clinical Medicine. 2023;12(9):3128