



QUALITY IN SPORT

eISSN 2450-3118 · Open Access · Peer-reviewed

apcz.umk.pl/QS Nicolaus Copernicus University in Toruń



Cite as: BABIK, Adrianna, KAMIŃSKA, Kamila, BĘDKOWSKA-KUŚMIEREK, Matylda, ZŁOTNIK, Anna, KRZYSZTOFIK, Kinga Anna, KLAMKA, Antoni, KAWALEC, Paulina, BRONIKOWSKI, Kamil, RYSZKOWSKI, Maksymilian and FORMAL, Krystian. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency epidemiology, etiopathogenesis, clinical presentation, treatment – a systematic review. *Quality in Sport*. 2026;58:72649. <https://doi.org/10.12775/QS.2026.58.72649>

ARTICLE TIMELINE

Received: 26.05.2026. Revised: 30.05.2026. Accepted: 31.05.2026. Published: 20.06.2026.

The journal has been awarded 20 points in the parametric evaluation by the Polish Ministry of Higher Education and Science (Annex to the announcement of 05.01.2024, No. 32553). Unique Journal Identifier: 201398. Scientific disciplines: Medical Sciences; Health Sciences.

Punkty Ministerialne z 2019 – aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Szkolnictwa Wyższego i Nauki z dnia 05.01.2024 Lp. 32553. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki medyczne; Nauki o zdrowiu. © The Authors 2026.

OPEN ACCESS · CC BY-NC-SA 4.0 This article is published with open access under the License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland, and is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial Share Alike License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Wrodzony przerost nadnerczy spowodowany niedoborem steroidowej 21-hydroksylazy: epidemiologia, etiopatogeneza, obraz kliniczny, leczenie – przegląd systematyczny

Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: epidemiology, etiopathogenesis, clinical presentation, treatment – a systematic review

Adrianna Babik, ORCID <https://orcid.org/0009-0001-2421-499X>

E-mail adababik4@gmail.com

Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Kamila Kamińska, ORCID <https://orcid.org/0009-0008-1721-4431>

E-mail kaminska.k4m@gmail.com

Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Matylda Będkowska-Kuśmierk, ORCID <https://orcid.org/0009-0004-2707-2167>
E-mail matylda.bedkowskak@o2.pl
Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Anna Złotnik, ORCID <https://orcid.org/0009-0000-9011-7488>
E-mail annazlotnik01@gmail.com
Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Kinga Krzysztofik, ORCID <https://orcid.org/0009-0004-0184-8940>
E-mail kingakrzysztofik7@gmail.com
Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Antoni Klamka, ORCID <https://orcid.org/0009-0009-4278-0168>
E-mail antonklamka@wp.pl
Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Paulina Kawalec, ORCID <https://orcid.org/0009-0009-5896-3444>
E-mail kawalecpaulina01@gmail.com
Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Kamil Bronikowski, ORCID <https://orcid.org/0009-0000-2402-0821>
E-mail kamil.bronikowski5@gmail.com
Cardinal Stefan Wyszyński University in Warsaw, Kazimierza Wóycickiego 1/3, 01-938
Warszawa, Poland

Maksymilian Ryszkowski, ORCID <https://orcid.org/0009-0000-4309-6522>
E-mail maksymilianryszkowski@gmail.com
Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Krystian Fornal, ORCID <https://orcid.org/0009-0002-5714-9554>

E-mail krystianf@windowslive.com

Medical University of Warsaw, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Poland

Corresponding Author

Adrianna Babik, E-mail adababik4@gmail.com

ABSTRAKT

Wstęp. Wrodzony przerost nadnerczy (CAH) to grupa autosomalnych recesywnych zaburzeń kory nadnerczy. Jest spowodowany niedoborem enzymu biorącego udział w steroidogenezie nadnerczowej. Najczęściej (w 95% przypadków) niedobór ten dotyczy enzymu 21-hydroksylazy. Niedobór lub całkowity brak enzymów biorących udział w steroidogenezie zaburza przebieg szlaków steroidogennych, w konsekwencji czego dochodzi do zwiększonej syntezy prekursorów hormonów steroidowych, czego skutkiem jest nadmiar androgenów nadnerczowych i wirylicacja u pacjentek płci żeńskiej.

Cel pracy. Celem pracy był przegląd aktualnej literatury dotyczącej epidemiologii, etiopatogenezy i obrazu klinicznego wrodzonego przerostu nadnerczy spowodowanego niedoborem 21-hydroksylazy oraz omówienie współczesnych metod leczenia tej choroby.

Wnioski. Wrodzony przerost nadnerczy spowodowany niedoborem 21-hydroksylazy stanowi złożoną jednostkę chorobową o szerokim spektrum klinicznym, wymagającą wielodyscyplinarnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego. Patofizjologia choroby opiera się na niedoborze kortyzolu i aldosteronu przy jednoczesnym nadmiarze androgenów nadnerczowych, co przekłada się na odmienne obrazy kliniczne w zależności od wieku pacjenta, płci oraz ciężkości wariantu genetycznego. Wdrożenie powszechnych badań przesiewowych noworodków opartych na oznaczeniu 17OHP istotnie zmniejszyło śmiertelność związaną z przełomem nadnerczowym, szczególnie u chłopców, u których prawidłowy wygląd zewnętrznych narządów płciowych opóźniał rozpoznanie. Leczenie substytucyjne hydrokortyzonem i fludrokortyzonem, mimo że skuteczne, nie odtwarza w pełni fizjologicznego rytmu wydzielania kortyzolu i wiąże się z ryzykiem licznych powikłań długoterminowych, m.in. zaburzeń wzrastania, otyłości, zaburzeń metabolicznych oraz obniżonej gęstości mineralnej kości. Nowe formy podawania hydrokortyzonu, takie jak preparaty o zmodyfikowanym uwalnianiu czy ciągły podskórny wlew, stanowią obiecującą alternatywę, choć ich szersze zastosowanie kliniczne pozostaje ograniczone. Perspektywy

terapeutyczne obejmują antagonistów receptora CRF, cząsteczki hamujące wydzielanie ACTH oraz terapię genową, choć żadna z tych metod nie weszła dotychczas do rutynowej praktyki klinicznej.

Słowa kluczowe: wrodzony przerost nadnerczy, 21-hydroksylaza, fizjologia hormonów nadnerczowych, epidemiologia, etiopatogeneza, obraz kliniczny, leczenie, płodność.

ABSTRACT

Introduction. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders of the adrenal cortex caused by a deficiency of an enzyme involved in adrenal steroidogenesis. In the majority of cases (95%), this deficiency affects the enzyme 21-hydroxylase. A deficiency or complete absence of enzymes involved in steroidogenesis disrupts the steroidogenic pathways, resulting in increased synthesis of steroid hormone precursors, which leads to an excess of adrenal androgens and virilization in female patients.

Aim. The aim of this study was to review the current literature on the epidemiology, etiopathogenesis, and clinical presentation of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, as well as to discuss contemporary treatment methods for this condition.

Conclusions. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency is a complex disorder with a broad clinical spectrum, requiring a multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach. The pathophysiology of the disease is based on cortisol and aldosterone deficiency combined with an excess of adrenal androgens, which results in different clinical presentations depending on the patient's age, sex, and the severity of the genetic variant. The implementation of universal newborn screening based on 17OHP measurement has significantly reduced mortality associated with adrenal crisis, particularly in boys, in whom the normal appearance of the external genitalia delayed diagnosis. Replacement therapy with hydrocortisone and fludrocortisone, although effective, does not fully replicate the physiological circadian rhythm of cortisol secretion and is associated with a risk of numerous long-term complications, including growth disorders, obesity, metabolic disturbances, and reduced bone mineral density. Novel hydrocortisone delivery systems, such as modified-release formulations and continuous subcutaneous infusion, represent a promising alternative, although their broader clinical application remains limited. Therapeutic prospects include CRF receptor antagonists, molecules inhibiting ACTH secretion, and gene therapy, although none of these approaches has yet entered routine clinical practice.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase, adrenal hormone physiology, epidemiology, etiopathogenesis, clinical presentation, treatment, fertility.

Fizjologia syntezy steroidów nadnerczowych

Nadnercze zbudowane jest z dwóch głównych części: wewnętrznego rdzenia produkującego katecholaminy oraz otaczającej go zewnętrznej kory wydzielającej steroidy. Kora nadnerczy jest zorganizowana w trzy koncentryczne warstwy: najbardziej zewnętrzną warstwę kłębkowatą, środkową warstwę pasmowatą i przylegającą do rdzenia warstwę siatkowatą.

Odnawianie komórek kory zachodzi dzięki populacji komórek progenitorowych obecnych pod torebką narządu oraz w warstwie kłębkowatej; nowo powstałe komórki wędrują stopniowo w kierunku rdzenia przez wszystkie trzy warstwy, różnicując się funkcjonalnie odpowiednio do roli pełnionej w każdej z nich. Poszczególne warstwy kory pełnią odmienne funkcje wydzielnicze: warstwa kłębkowata syntetyzuje mineralokortykoidy (przede wszystkim aldosteron), warstwa pasmowata odpowiada za produkcję glikokortykosteroidów (głównie kortyzolu), natomiast warstwa siatkowata wytwarza steroidy płciowe (dehydroepiandrosteron i androstendion). Punktem wyjścia dla całej biosyntezy steroidów jest cholesterol [1].

Regulacja wydzielania kortyzolu i aldosteronu

Wydzielanie kortyzolu i aldosteronu jest regulowane na dwa różne sposoby - wydzielanie kortyzolu reguluje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), natomiast wydzielanie aldosteronu reguluje układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza

Spadek stężenia kortyzolu we krwi stanowi sygnał dla podwzgórza do produkcji hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH), który drogą układu wrotnego podwzgórzowo-przysadkowego dociera do przedniego płata przysadki, wyzwalając wydzielanie kortykotropiny (ACTH). Kortyzol wywiera hamujące ujemne sprzężenie zwrotne zarówno na podwzgórze, jak i przysadkę, ograniczając w ten sposób sekrecję ACTH. Na powierzchni komórek warstwy pasmowatej kory nadnerczy ACTH wiąże się ze swoistym receptorem sprzężonym z białkiem G - receptorem melanokortyny 2 (MC2R). Sprzężenie tego receptora z białkami G_s sprawia, że jego aktywacja przez ACTH prowadzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego monofosforanu adenozyliny (cAMP), co z kolei aktywuje kinazę białkową A. Kinaza ta wywołuje szereg efektów wewnątrzkomórkowych - między innymi fosforyluje białko wiążące element odpowiedzi na cAMP (CREB), które następnie łączy się ze specyficznymi sekwencjami regulatorowymi w obrębie wielu genów kontrolowanych przez ACTH. Już w ciągu kilku minut dochodzi do nasilonej transkrypcji genu STAR i zwiększonej ekspresji białka STAR, co przekłada się na szybkie przyspieszenie biosyntezy kortyzolu. W perspektywie godzin do dni ACTH stopniowo nasila ekspresję enzymów steroidogennych, prowadząc ostatecznie do przerostu warstwy pasmowatej [1].

Układ renina-angiotensyna-aldosteron

Wydzielanie aldosteronu podlega przede wszystkim kontroli układu renina-angiotensyna-aldosteron, podczas gdy udział ACTH w tej regulacji ma charakter jedynie pomocniczy. Aparat przykłębuszkowy nerek reaguje na obniżenie objętości krwi krążącej lub stężenia sodu, uwalniając reninę. Enzym ten odszczepia angiotensynę I od angiotensynogenu, a ta z kolei jest przekształcana przez enzym konwertujący angiotensynę w angiotensynę II. W warstwie kłębkowatej angiotensyna II wiąże się z receptorem angiotensyny typu 1 (AT1R) sprzężonym z białkami G_{q/11}, co skutkuje wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia wolnego wapnia.

Jony wapnia łączą się z różnymi izoformami kalmoduliny (CaM), uruchamiając kaskadę kinaz aktywowanych przez kompleks CaM, które fosforylują czynniki transkrypcyjne. Efektem jest szybki wzrost ekspresji StAR, w mechanizmie zbliżonym do tego indukowanego przez ACTH w warstwie pasmowatej, a w dalszej kolejności stopniowy wzrost ekspresji enzymów steroidogennych. Na wydzielanie aldosteronu wpływa również stężenie potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej - jego podwyższony poziom wywołuje depolaryzację błony komórkowej, otwierając napięciowo zależne kanały wapniowe i umożliwiając napływ wapnia do wnętrza komórki. Aktywacja kinaz CaM przebiega wówczas analogicznie jak w przypadku pobudzenia AT1R przez angiotensynę II [1].

Etiopatogeneza

Przyczyną choroby jest niedobór CYP21A2, który uniemożliwia zarówno konwersję progesteronu do deoksykortykosteronu, jak i 17OHP do 11-deoksykortyzolu, hamując tym samym odpowiednio biosyntezę aldosteronu i kortyzolu [1]. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia steroidów prekursorowych, które są częściowo kierowane do niezmiennego szlaku androgenów nadnerczowych, co skutkuje nadmiarem androgenów [2].

Niedobór aldosteronu

Obniżone stężenie aldosteronu prowadzi do zmniejszenia liczby czynnych nabłonkowych kanałów sodowych na powierzchni szczytowej komórek dystalnej części nefronu oraz do spadku ekspresji ATPazy Na^+/K^+ . Konsekwencją tych zmian jest upośledzenie reabsorpcji sodu z moczu pierwotnego i ograniczenie sekrecji potasu do moczu, co skutkuje hiponatremią, hipowolemią i hiperkaliemią - zaburzeniami najsilniej zaznaczonymi w pierwszych miesiącach życia. Oprócz bezpośredniego niedoboru aldosteronu, gromadzące się prekursorowe steroidy (w szczególności 17OHP) dodatkowo antagonizują efekty mineralokortykoidowe [3]. Organizm reaguje na hipowolemię i hiponatremię aktywacją układu reninowego ze wzrostem stężenia reniny. Po zakończeniu okresu niemowlęcego oznaczenie aktywności reninowej osocza stanowi wiarygodny wskaźnik adekwatności mineralokortykoidowej terapii zastępczej [1].

Niedobór kortyzolu

Niedostateczna produkcja kortyzolu może być przyczyną hipoglikemii, a ponadto prowadzi do obniżenia napięcia ścian naczyń krwionośnych i zmniejszenia rzutu serca. Efekty te mogą potęgować skutki hipowolemii wywołanej niedoborem aldosteronu, zwiększając ryzyko niedociśnienia tętniczego, a w przypadkach ciężkich - zapaści krążeniowej. Spadek ciśnienia i objętości krwi krążącej pobudza baroreceptory, co wraz z bezpośrednim działaniem niedoboru kortyzolu, wyzwala wzmożone wydzielanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) z tylnego płata przysadki. Wazopresyna ogranicza wydalanie wolnej wody, chroniąc tym samym objętość wewnątrznaczyniową, jednak kosztem dalszego pogłębienia hiponatremii [1].

Nadmiar androgenów

Zmniejszone wydzielanie kortyzolu osłabia hamowanie osi HPA na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, co napędza nadprodukcję i kumulację prekursorów (zwłaszcza 17 α -hydroksypregnenolonu i 17OHP) w miejscu zablokowanej reakcji 21-hydroksylacji. Nadmiar tych związków jest następnie przekierowywany na szlak biosyntezy androgenów. Za sprawą aktywności 17,20-liazowej CYP17A1, 17 α -hydroksypregnenolon ulega przemianie do DHEA, który jest następnie konwertowany do słabego androgenu - androstendionu. Progesteron i 17OHP mogą być również metabolizowane „szlakiem tylnych drzwi” do silnego androgenu - dihydrotestosteronu [1]. Wynikający z tych przemian hiperandrogenizm jest odpowiedzialny za wirilizację zewnętrznych narządów płciowych u dziewcząt, przedwczesne dojrzewanie płciowe oraz zaburzenia miesiączkowania [2].

Dysfunkcja rdzenia nadnerczy

U pacjentów z ciężką postacią 21OHD może dochodzić do upośledzenia wydzielania katecholamin. Wynika to z kluczowej roli kortyzolu w stymulowaniu dojrzewania komórek chromochłonnych rdzenia, produkujących adrenalinę i noradrenalinę. Badania histopatologiczne gruczołów nadnerczowych u chorych z 21OHD uwidaczniają rozległą dezorganizację struktury zarówno kory, jak i rdzenia narządu. Niedobór adrenaliny, nakładający się na deficyty aldosteronu i kortyzolu, w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego przebiegającego z hipowolemicznym i hipoglikemicznym wstrząsem [4].

Postacie choroby

Wrodzony przerost nadnerczy spowodowany przez 21OHD dzieli się na cięższą, klasyczną postać 21OHD oraz łagodniejszą postać nieklasyczną (NC-CAH). Postać klasyczna dzieli się na postać z utratą soli (SW) oraz postać prosto wirylizującą (SV).

Postać klasyczna z utratą soli

Jest to najcięższa klinicznie postać choroby, w której resztkowa aktywność 21-hydroksylazy jest znikoma lub całkowicie zniesiona (poniżej 1%), co skutkuje głębokim niedoborem zarówno kortyzolu, jak i aldosteronu. Brak hamowania zwrotnego osi HPA wywołuje nadmierne wydzielanie ACTH przez przedni płat przysadki, utrzymując korę nadnerczy w stanie przewlekłej stymulacji - efektem jest jej przerost oraz nasiloną produkcję androgenów nadnerczowych. Ponieważ stężenia androgenów są znacznie podwyższone już w życiu płodowym, dziewczynki rodzą się z mniej lub bardziej nasiloną wirylizacją zewnętrznych narządów płciowych [3]. U niemowląt choroba manifestuje się słabym przyrostem masy ciała, wymiotami, postępującym odwodnieniem i niedociśnieniem tętniczym; nieleczona nieuchronnie prowadzi do przełomu nadnerczowego, wstrząsu i zgonu, wymagając

natychmiastowego postępowania medycznego [5]. W dobie sprzed powszechnych badań przesiewowych noworodków chłopcy byli szczególnie narażeni na ryzyko nierozpoznanego przełomu nadnerczowego, gdyż prawidłowy wygląd ich narządów płciowych nie naprowadzał na właściwe rozpoznanie. Odmiennie, u dziewczynek z atypowymi genitaliami nieprawidłowość była wcześniej dostrzegana, co przyspieszało wdrożenie odpowiedniego leczenia [1].

Postać klasyczna prosto wirylizująca

Ta postać 21OHD cechuje się łagodniejszym przebiegiem w porównaniu z postacią z utratą soli. Resztkowa aktywność enzymu wynosi 1–2%, dzięki czemu synteza mineralokortykoidów jest w znacznym stopniu zachowana. Mimo to u dzieci stwierdza się niedobór kortyzolu z towarzyszącą nadprodukcją androgenów nadnerczowych, co u dziewcząt prowadzi do wirilizacji zewnętrznych narządów płciowych [4].

Postać nieklasyczna

Określana również jako późno ujawniająca się postać 21OHD. Aktywność resztkowa enzymu wynosi w tym przypadku około 20–50%, co przekłada się na prawidłowe lub jedynie nieznacznie podwyższone stężenia steroidów prekursorowych w warunkach podstawowych, zwłaszcza w godzinach porannych. U chorych nie stwierdza się atypowych zewnętrznych narządów płciowych, a większość z nich pozostaje niewykryta w ramach badań przesiewowych noworodków, choć niekiedy mogą być w nich zidentyfikowane. Obraz kliniczny jest zróżnicowany pod względem zarówno wieku ujawnienia się objawów, jak i nasilenia hiperandrogenizmu - u małych dzieci może objawiać się przyspieszonym wzrastaniem i przedwczesnym pubarcie. U nastolatków i młodych kobiet choroba może manifestować się zaburzeniami okresu pokwitania w postaci trądziku, hirsutyzmu, skąpych miesiączek oraz trudności z zajściem w ciążę. W odróżnieniu od postaci klasycznej, rozpoznanie postaci nieklasycznej nie zawsze wymaga leczenia glikokortykosteroidami - terapię wdraża się jedynie w przypadku klinicznie istotnych objawów hiperandrogenizmu. Pacjenci ci na ogół nie doświadczają przełomów nadnerczowych, chyba że wcześniej stosowali supresyjne dawki glikokortykosteroidów; nie wymagają również suplementacji mineralokortykoidami. U chłopców nieprawidłowe nadnerczowe źródło androgenów może sugerować wczesne pojawienie się owłosienia łonowego, powiększenie prącia przy jądrach nieproporcjonalnie małych do stopnia zaawansowania innych cech dojrzewania. Jednakże u nastolatków i dorosłych mężczyzn z NC-CAH objawy kliniczne mogą być dyskretne lub całkowicie nieobecne. Bezobjawowa NC 21OHD jest nierzadko wykrywana przypadkowo - podczas badań rodzinnych lub w wyniku przypadkowego oznaczenia hormonów bądź badania genetycznego. Postać utajona może zostać ujawniona również w toku diagnostyki przypadkowo wykrytych zmian w nadnerczach lub gonadach [1].

Epidemiologia

Klasyczna postać 21OHD występuje z częstością od 1:14 000 do 1:18 000 żywych urodzeń w badaniach przesiewowych noworodków, choć w niektórych regionach można zaobserwować wyższą częstość [5]. Około 75% pacjentów z klasyczną postacią CAH wykazuje niedobór aldosteronu związany z fenotypem z utratą soli. Nieklasyczna postać CAH jest łagodniejszą formą 21OHD, często przebiegającą bezobjawowo i nie stanowi celu badań przesiewowych noworodków. Ten wariant może być stwierdzany u około 1:200 osób wśród większości populacji rasy kaukaskiej [6].

Obraz kliniczny w zależności od wieku

Noworodki i niemowlęta

Klasyczna postać CAH manifestuje się już w pierwszych dniach życia, jednakże przebieg kliniczny jest odmienny u noworodków płci żeńskiej i męskiej. Ze względu na zagrożenie hiponatremią, hiperkaliemią, zapaścią krążeniową i zgonem, do którego może dojść już w ciągu 2–3 tygodni od urodzenia, postać z utratą soli wymaga pilnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Dodatkowym wyzwaniem jest możliwość błędnego określenia płci noworodka w wyniku nasilonej wirylizacji prenatalnej. Z tych względów podejrzenie 21-OHD musi być weryfikowane bez zbędnej zwłoki [7]. Noworodki płci żeńskiej z klasyczną postacią CAH (niezależnie od tego, czy jest to postać z utratą soli, czy prosto wirylizująca) prezentują się zazwyczaj z atypowymi zewnętrznymi narządami płciowymi. Nieprawidłowości te bywają niekiedy uwidaczniane już podczas prenatalnego badania ultrasonograficznego. Zakres zmian morfologicznych u dziewczynek jest bardzo szeroki: od zewnętrznych narządów płciowych niemal nie do odróżnienia od męskich, z prąciem moczowym i obustronnie niezstąpionymi jądrami, po ledwo zauważalny przerost łechtaczki. Najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są: przerost łechtaczki, zrośnięte i sfałdowane wargi sromowe większe oraz obecność jednego otworu krocza. Zdarzają się przypadki, w których łagodna maskulinizacja jest tak niewielka, że rozpoznanie następuje dopiero wtedy, gdy nasilający się przerost łechtaczki zmusza opiekunów do zgłoszenia się po pomoc lekarską. W odróżnieniu od zewnętrznych narządów płciowych, wewnętrzne żeńskie narządy płciowe (macica, górna jedna trzecia pochwy, szyjka macicy, jajowody i jajniki) rozwijają się prawidłowo. Wynika to z faktu, że wewnętrzne struktury żeńskie są pochodnymi przewodów Müllera i nie są wrażliwe na androgeny. U silnie zmaskulinizowanych dziewczynek może dochodzić do niepełnego rozdzielenia cewki moczowej i pochwy, co skutkuje wytworzeniem się zatoki moczowo-płciowej i jednego otworu krocza. Miejsce ujścia pochwy do cewki moczowej jest zmienne - może znajdować się wysoko, tuż pod pęcherzem moczowym, lub nisko, w pobliżu krocza. Precyzyjne określenie anatomii układu moczowo-płciowego wymaga niekiedy przeprowadzenia cystoskopii, genitoskopii lub waginoskopii, ultrasonografii krocza bądź badania metodą rezonansu magnetycznego [7], [8]. U chłopców dotkniętych chorobą zewnętrzne narządy płciowe są rozwinięte prawidłowo, a jedyną dostrzegalną nieprawidłowością może być hiperpigmentacja skóry. W przeciwieństwie do dziewczynek, u których atypia narządów płciowych od razu ukierunkowuje diagnostykę, chłopcy z CAH przebiegającym z utratą soli sprawiają wrażenie zdrowych bezpośrednio po porodzie. W miarę

upływu czasu ujawniają się jednak objawy: niemowlęta źle ssą, nie odzyskują masy urodzeniowej, a około 10.-14. dnia życia rozwijają się wymioty, spadek ciśnienia tętniczego, hiponatremia i hiperkaliemia. Przed wprowadzeniem powszechnych badań przesiewowych noworodków chłopcy z CAH trafiali do szpitala najczęściej z obrazem odwodnienia hiponatremicznego, hiperkaliemii i wstrząsu. Opóźnione rozpoznanie było w wielu przypadkach przyczyną śmierci [7].

Dzieci

U dzieci z NC-CAH lub prosto wirylizującą postacią CAH (niezależnie od płci) jednym z pierwszych objawów może być przedwczesne pojawienie się owłosienia łonowego (przedwczesne pubarche). Za przedwczesne pubarche uznaje się wystąpienie owłosienia łonowego lub pachowego bądź zapachu apokrynowego przed ukończeniem 8. roku życia u dziewcząt i 9. roku życia u chłopców [7]. Szczytowy skok wzrostowy pokwitania ma tendencję do występowania o jeden do dwóch lat wcześniej w CAH w porównaniu z ogólnie zdrowymi dziećmi, a całkowity wzrost w okresie pokwitania jest zmniejszony [9]. Wynika to z przyspieszonego dojrzewania i zamykania nasad kości indukowanego przez hormony płciowe. Takie dziecko u dorosłości ostatecznie osiąga wzrost poniżej docelowego wzrostu środkoworodzicielskiego [10]. U słabo kontrolowanych dziewcząt obserwuje się opóźnione i/lub nieregularne miesiączkowanie, często przypisywane podwyższonym stężeniom progesteronu pochodzenia nadnerczowego [11]. U dziewczynek może również dochodzić do przerostu łechtaczki, natomiast u chłopców charakterystyczne jest powiększenie prącia przy jednoczesnym braku odpowiedniego powiększenia jąder, które pozostają na poziomie przedpokwitaniowym [7]. CAH oddziałuje także na ośrodkowy układ nerwowy. Ekspozycja na androgeny w okresie prenatalnym u dziewcząt i kobiet z CAH w różnym stopniu modyfikuje zachowania związane z rolą płciową, kształtowanie tożsamości płciowej, preferencje seksualne oraz postawy wobec macierzyństwa. Mimo tych wpływów, tożsamość płciowa pozostaje w zdecydowanej większości przypadków żeńska [12], [13]. W Szwecji przeprowadzono badanie na dzieciach z 21OHD w wieku średnio 11,5 lat. Badanie to wykazało ogólnie prawidłowy poziom inteligencji dzieci, przy czym ujawniono pewne deficyty w zakresie funkcji wykonawczych [14]. Analiza badań neuroobrazowych metodą rezonansu magnetycznego wykazała zmniejszoną objętość istoty szarej (szczególnie w obrębie ciała migdałowatego i hipokampa) u pacjentów z 21OHD w porównaniu z osobami zdrowymi [15]. Zaburzenia nastroju, takie jak stany lękowe i depresja, występują istotnie częściej wśród dzieci i młodzieży z 21OHD niż w populacji ogólnej, co potwierdzają dane z amerykańskich baz recept [16]. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii rodzice oceniali jakość życia swoich dzieci z 21OHD gorzej niż sami pacjenci [17]. U dzieci z ciężką postacią 21OHD przebiegającą z utratą soli odnotowano gorsze wyniki w testach poznawczych [18] oraz regionalnie zmniejszoną objętość istoty szarej w porównaniu z grupą kontrolną [19]. U dziewcząt nierzadko obserwuje się skłonność do zachowań kojarzonych tradycyjnie z płcią męską, choć tożsamość płciowa pozostaje zwykle żeńska [20].

Adolescenci i dorośli

Kliniczny obraz NC-CAH u kobiet charakteryzuje się szeregiem objawów hiperandrogenizmu: hirsutyzm, zaburzeniami cyklu miesiączkowego, przewlekłą anowulacją, trądzikiem oraz problemami z płodnością. Spośród nich hirsutyzm najczęściej skłania pacjentki do zgłoszenia się do lekarza. Dominacja powyższych objawów sprawia, że to właśnie u kobiet choroba jest rozpoznawana nieproporcjonalnie częściej. U mężczyzn NC-CAH przebiega zazwyczaj skąpoobjawowo i jest wykrywana głównie przy okazji diagnostyki przeprowadzanej u innych członków rodziny [21], [22]. Trądzik, choć może towarzyszyć NC-CAH, rzadko bywa wiodącym objawem tej choroby. W przypadku ciężkiej postaci trądziku torbielowatego niepoddającego się standardowemu leczeniu doustnymi antybiotykami i retinoidami, należy rozszerzyć diagnostykę o ocenę w kierunku hiperandrogenizmu - jedną z jego możliwych przyczyn jest właśnie NC-CAH. W piśmiennictwie opisywano także przypadki nasilonego łysienia androgenowego z towarzyszącymi wyraźnymi cechami wirilizacji u kobiet w starszym wieku, u których rozpoznanie choroby było stawiane po raz pierwszy [23]. Stężenia ACTH u chorych z NC-CAH pozostają na ogół w granicach normy, choć u części z nich obserwuje się nieproporcjonalnie silną odpowiedź glikokortykoidową na stymulację ACTH, co może wskazywać na niewielki stopień przerostu nadnerczy [24]. NC-CAH należy różnicować z zespołem policystycznych jajników (PCOS), jednakże bywa to klinicznie trudne ze względu na znaczne nakładanie się obrazów obu chorób. Pewną wskazówką diagnostyczną mogą być stężenia hormonów: u kobiet z NC-CAH stężenia 17-OHP i progesteronu są zazwyczaj wyższe niż u pacjentek z PCOS [25]. Z kolei insulinooporność, nadwaga i otyłość, policystyczna morfologia jajników oraz podwyższony stosunek LH do FSH częściej towarzyszą PCOS. Żaden z tych parametrów nie stanowi jednak wiarygodnego markera pozwalającego jednoznacznie odróżnić obie jednostki chorobowe [26].

Wpływ na płodność

Obniżona płodność u kobiet z wirylicującą postacią CAH ma złożone podłoże, które obejmuje czynniki hormonalne, anatomiczne i psychologiczne. Niedostateczna supresja glikokortykoidami progesteronu i androgenów nadnerczowych prowadzi do zaburzeń osi HPA, co może wtórnie wyzwać hiperandrogenizm jajnikowy o obrazie zbliżonym do PCOS. Intensyfikacja leczenia glikokortykoidami (hydrokortyzonem lub prednizolonem) u kobiet planujących ciążę może przynieść poprawę w tym zakresie. Zwężenie pochwy może być przyczyną dyspareunii, natomiast wąskie wymiary miednicy mogą stanowić przeszkodę dla porodu siłami natury. Wskaźnik urodzeń żywych u kobiet z CAH jest wyraźnie niższy niż w populacji ogólnej. Na ograniczoną rozrodczość mogą wpływać również czynniki psychospołeczne, w tym osłabione dążenie do macierzyństwa, przypisywane behawioralnym skutkom prenatalnej ekspozycji na androgeny działające antagonistycznie wobec płci żeńskiej [1]. U mężczyzn z CAH obniżona płodność wiąże się przede wszystkim z nieprawidłowym leczeniem glikokortykoidami, którego konsekwencją jest nadmiar androstendionu nadnerczowego, niedobór testosteronu wewnątrzjądrowego, obecność nadnerczowych guzów resztkowych w jądrach oraz oligospermia. Guzy resztkowe nadnerczy w jądrach (TART) mogą być wykrywane nawet u chłopców w wieku przedpokwitaniowym, przy czym częściej

stwierdza się je u pacjentów z ciężką postacią choroby przebiegającą z utratą soli. TART pozostają na ogół pod wpływem ACTH i mogą ulegać zmniejszeniu w odpowiedzi na intensywne leczenie supresyjne osi HPA. W celu wczesnego uchwycenia tych zmian zaleca się regularne wykonywanie badań ultrasonograficznych jąder, których monitoring należy rozpocząć w okresie okołopokwitaniowym [1], [27], [28].

Powikłania długoterminowe CAH

Wśród najważniejszych następstw odległych CAH, wynikających zarówno z samej choroby, jak i z przewlekłej steroidoterapii, znajdują się zaburzenia wzrastania i dojrzewania płciowego [10]. Niedostateczna kontrola czynności nadnerczy przekłada się również na pojawienie się trądziku, hirsutyzmu u kobiet, łysienia androgenowego, zmiany proporcji sylwetki, nieregularności cyklu miesiączkowego i pogorszenia płodności. Utrzymująca się przez dłuższy czas zła kontrola hormonalna sprzyja rozwojowi przerostu kory nadnerczy, guzów nadnerczy, zespołu policystycznych jajników, a u mężczyzn - guzów jąder z tkanki nadnerczopodobnej (TART). Ryzyko wystąpienia TART wzrasta wraz z ciężkością wariantu patogenego CYP21A2. W związku z tym rekomenduje się regularne wykonywanie ultrasonografii jąder. Podwyższone stężenie androstendionu w surowicy przy nieproporcjonalnie niskim testosteronie może wskazywać na niewystarczającą kontrolę nadnerczy i/lub obecność istotnych klinicznie zmian w jądrach. Zajęcie miększu jądrowego przez te guzy upośledza lokalną syntezę testosteronu i prowadzi do oligospermii [5]. Zarówno dzieci, jak i dorośli pacjenci z CAH są szczególnie narażeni na rozwój nadwagi i otyłości, którym towarzyszą zaburzenia kardiometaboliczne - podwyższone ciśnienie tętnicze, dyslipidemia i zwiększona grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej [11]. Nadmiar nadnerczowych hormonów płciowych i stosowane w leczeniu glikokortykoidy wywierają przeciwstawne efekty na mineralizację kości - pierwsze działają korzystnie, drugie niekorzystnie. Retrospektywne analizy pacjentów z klasyczną postacią CAH przyniosły niejednoznaczne wyniki dotyczące gęstości mineralnej kości i ryzyka złamań; obserwowane różnice zależały od wieku, płci, rodzaju wariantu CYP21A2, zastosowanego glikokortykoidu, łącznej dawki skumulowanej oraz momentu rozpoczęcia terapii. W grupie ponad 700 młodych dorosłych z 21OHD ryzyko złamań było o 60% wyższe w porównaniu ze szwedzkimi grupami kontrolnymi [29].

Rozpoznanie

Fundamentem neonatologicznych programów przesiewowych jest oznaczanie stężenia 17OHP metodą immunochemiczną. W klasycznej postaci choroby stężenia 17OHP są wyraźnie podwyższone nawet w próbkach krwi pobieranych losowo. Głównym celem tych programów jest wczesne wyodrębnienie noworodków zagrożonych przełomem nadnerczowym i niezwłoczne wdrożenie odpowiedniego leczenia [1]. Począwszy od 2009 roku badania przesiewowe w kierunku CAH są rutynowo prowadzone we wszystkich 50 stanach USA oraz w licznych krajach wysoko rozwiniętych, a próbki krwi pobierane są w ciągu pierwszych 48 godzin życia. Każde laboratorium dysponuje własnymi normami referencyjnymi

uwzględniającymi masę urodzeniową i/lub wiek ciążowy dziecka. Część programów przewiduje wykonanie drugiego badania przesiewowego około 2. tygodnia życia, którego zadaniem jest przede wszystkim identyfikacja postaci 21OHD nieprzebiegających z utratą soli. Ze względu na ograniczoną dodatnią wartość predykcyjną testu immunochemicznego 17OHP, jako badanie uzupełniające wdrożono chromatografię cieczową sprzężoną z tandemową spektrometrią mas pozwalającą oznaczyć szerokie panele steroidów i ich stosunki lub stężenie 21-deoksykortyzolu, co istotnie zwiększyło skuteczność diagnostyczną przesiewu [17], [18], [19]. Warto zaznaczyć, że hormonalne badania przesiewowe noworodków, choć ukierunkowane głównie na wykrycie niedoboru 21-hydroksylazy, mogą przy okazji ujawniać inne postaci CAH. Należy do nich między innymi NC-CAH, która na ogół nie wymaga pilnej interwencji terapeutycznej, ponieważ nie stanowi bezpośredniego zagrożenia życia, a nasilenie wirylizacji narasta powoli. Przy zastosowaniu rozszerzonego profilowania steroidowego możliwe jest również wykrycie niedoborów CYP11B1, HSD3B2 i CYP17A1 [1]. W celu potwierdzenia rozpoznania przeprowadza się zazwyczaj test stymulacji kosyntropiną, polegający na dożylnym podaniu 250 µg kosyntropiny i oznaczeniu stężeń 17OHP oraz panelu steroidów nadnerczowych w surowicy przed podaniem leku i 60 minut po nim. Na podstawie wyników tego testu opracowano nomogram umożliwiający ocenę ciężkości 21OHD [14]. Test stymulacji znajduje zastosowanie również w diagnostyce różnicowej innych defektów enzymatycznych, szczególnie gdy jest uzupełniany o badanie genetyczne. U noworodków z klinicznym podejrzeniem klasycznej postaci CAH test można przeprowadzić już między 48. a 72. godziną życia - leczenie glikokortykoidami jest wówczas często wdrażane jeszcze przed uzyskaniem wyników. Poza okresem noworodkowym test stymulacji nabiera szczególnego znaczenia w rozpoznawaniu nieklasycznej 21OHD, gdyż przypadkowo oznaczane stężenia 17OHP mogą w tej postaci choroby nie osiągać wartości jednoznacznie wskazujących na rozpoznanie. W sytuacjach, gdy wyniki badań hormonalnych pozostają nierozstrzygujące, a także w kontekście poradnictwa genetycznego, cennym uzupełnieniem diagnostyki jest genotypowanie [1]. Prenatalne poradnictwo genetyczne jest zdecydowanie wskazane dla wszystkich rodzin, w których stwierdzono już przypadek CAH. Planując ciążę, można rozważyć preimplantacyjną diagnostykę genetyczną w ramach procedury zapłodnienia pozaustrojowego [30]. W odniesieniu do ciąż już trwających udowodniono wykonalność nieinwazyjnego prenatalnego wykrywania CAH w pierwszym trymestrze. Rutynowym postępowaniem stało się obecnie określanie płci płodu na podstawie analizy płodowego DNA izolowanego z osocza matki, możliwe już od 5.-6. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia płci żeńskiej (brak sekwencji SRY) ocena statusu chorobowego w kierunku CAH może zostać przeprowadzona metodą ukierunkowanego głębokiego sekwencjonowania równoległego. Dotychczas prawidłowo ustalono status chorobowy płodu w czternastu ciążach obciążonych wysokim ryzykiem [31], [32]. Gdy ciąża zbliża się do końca pierwszego trymestru, metodą z wyboru w prenatalnej diagnostyce CAH staje się biopsja kosmówki z jednoczesnym genotypowaniem CYP21A2. Zabieg ten przeprowadza się standardowo między 10. a 12. tygodniem ciąży. Po upływie tego okresu równie wiarygodną alternatywę stanowi amniopunkcja, umożliwiająca rozpoznanie CAH zarówno na drodze hormonalnych oznaczeń w płynie owodniowym, jak i badania genetycznego [1].

Leczenie

Farmakoterapia 21OHD polega na wyrównaniu niedoboru kortyzolu oraz ograniczeniu nadmiernej sekrecji ACTH, która napędza produkcję androgenów. Właściwie prowadzone leczenie glikokortykoidami pozwala osiągnąć oba te cele jednocześnie - hamuje dalszą wiryлизację i, przy regularnym monitorowaniu, stwarza warunki do prawidłowego wzrastania i rozwoju. W klasycznej postaci 21OHD dobowe zapotrzebowanie na hydrokortyzon wynosi zazwyczaj 10–15 mg/m², podawane w kilku dawkach podzielonych. Podstawową formą leczenia są doustne tabletki hydrokortyzonu, a u najmłodszych dzieci - preparaty niskodawkowe w postaci granulatu lub gotowej zawiesiny. Długo działające syntetyczne glikokortykoidy (takie jak prednizon, prednizolon czy deksametazon) nie są traktowane jako leki pierwszego rzutu, ponieważ częściej wywołują działania niepożądane, zwłaszcza zahamowanie wzrostu u dzieci i przyrost masy ciała. U pacjentów z objawową nieklasyczną 21OHD stosowane dawki glikokortykoidów są na ogół niższe [1]. Celem terapii jest skuteczne hamowanie androgenów przy jednoczesnym zastosowaniu możliwie minimalnej dawki glikokortykoidów wyrażonej w ekwiwalencie hydrokortyzonu. Kontrolę nad czynnością nadnerczy ocenia się na podstawie regularnie pobieranych (w określonych porach) próbek surowicy, w których oznaczany jest androstendion i 17OHP; u kobiet i chłopców przed pokwitaniem uzupełniane są one o pomiar testosteronu. Uzyskane wartości odnosi się do przedziałów referencyjnych nieprzekraczających 2 SD powyżej górnej granicy normy dla danego wieku i płci. W celach badawczych wykazano użyteczność oznaczania hormonów w ślinie oraz profilowania steroidowego w moczu [33], [34], [35]. Dla pełniejszej oceny aktywności alternatywnych szlaków steroidogenezy warto rozważyć również oznaczenie 11-utlenionych androgenów [36]. Obowiązujące wytyczne rekomendują doustną mineralokortykoidową terapię zastępczą u wszystkich pacjentów z klasyczną postacią 21OHD. Chorzy z podwyższoną aktywnością reninową osocza i/lub hiponatremią otrzymują octan fludrokortyzonu w dawce dobowej 0,05-0,2 mg. U niemowląt konieczna jest ponadto suplementacja sodu w postaci chlorku sodu w ilości 1-2 g na dobę, rozłożonej na kilka porcji podawanych podczas karmienia. Skuteczność mineralokortykoidowej terapii zastępczej ocenia się na podstawie regularnych pomiarów ciśnienia tętniczego i aktywności reninowej. Leczenie można stopniowo odstawiać, gdy wszystkie te parametry (łącznie z elektrolitami) utrzymują się w normie [1]. W przebiegu chorób niezagrażających bezpośrednio życiu lub w sytuacjach fizjologicznego stresu dawkę kortykosteroidu należy przejściowo zwiększyć do dwu- lub trzykrotności dawki podtrzymującej. Każda rodzina powinna być zaopatrzona w zestaw ratunkowy zawierający hydrokortyzon do wstrzyknięć w ilości 25 mg dla niemowląt, 50 mg dla dzieci i 100 mg dla dorosłych. W przypadku rozległych zabiegów operacyjnych lub ciężkiej choroby z podejrzeniem przełomu nadnerczowego dorosłym należy podać 100 mg hydrokortyzonu pozajelitowo, a dzieciom 50 mg/m². Następnie kontynuować wlew w dawce 200 mg/dobę (50–100 mg/m²/dobę u dzieci) przez kolejne 24–48 godzin, uzupełniając jednocześnie objętość płynami izotonicznymi. W miarę poprawy stanu klinicznego dawkę steroidów można stopniowo redukować przez kilka dni, aż do powrotu do schematu podtrzymującego [37]. Deksametazon jest przeciwwskazany w dawkowaniu stresowym ze względu na zbyt powolny początek działania. Dawki mineralokortykoidów nie wymagają zwiększania w sytuacjach stresowych, ponieważ dożylnie płyny izotoniczne skutecznie kompensują skutki niedoboru aldosteronu.

U większości dziewczynek z klasyczną 21OHD stwierdza się różnego stopnia maskulinizację zewnętrzných narządów płciowych, obejmującą zrośnięcie warg sromowych, przerost lechtaczki oraz wspólne ujście zatoki moczowo-płciowej. Techniki chirurgiczne w tej dziedzinie uległy przez lata znacznemu udoskonaleniu, jednak sama idea „korekcji” wyglądu narządów płciowych budzi coraz więcej kontrowersji (zarówno w kontekście 21OHD, jak i innych wrodzonych stanów prowadzących do atypii narządów płciowych). Wątpliwości co do zasadności wczesnych interwencji chirurgicznych zgłaszają zarówno organizacje pacjentów, jak i część środowiska medycznego. Argumentem przemawiającym za powściągliwością jest fakt, że małe dziecko nie jest w stanie świadomie wyrazić zgody na zabieg, określić swojej tożsamości płciowej ani wyrazić preferencji dotyczących życia seksualnego i prokreacji, dlatego proponuje się ograniczenie ingerencji chirurgicznych wyłącznie do przypadków bezwzględnie uzasadnionych medycznie. Dane z subiektywnych raportów pokazują, że choć większość pacjentów i ich opiekunów nadal skłania się ku wczesnej operacji, część z nich wyraża niezadowolenie z jej efektów. Aktualne wytyczne kliniczne nakładają na lekarzy obowiązek rzetelnego informowania rodzin o wszystkich dostępnych opcjach, łącznie z możliwością rezygnacji z operacji lub jej odroczenia. Decyzja powinna być podejmowana wspólnie - z udziałem pacjenta, jego rodziny, endokrynologa, chirurga i psychologa lub psychiatry. Jeżeli zdecydowano się na operację, powinna ona być przeprowadzona w wyspecjalizowanym ośrodku dysponującym wielodyscyplinarnym zespołem, przez chirurga mającego udokumentowane doświadczenie w rekonstrukcji narządów płciowych. Należy mieć na uwadze, że konsekwencje psychospołeczne wychowywania dziecka z atypowymi narządami płciowymi bez interwencji chirurgicznej nie są jeszcze dobrze poznane i mogą być różne w zależności od kontekstu kulturowego [1], [38], [39].

Fundamentem leczenia CAH jest obecnie substytucja glikokortykoidami, jednakże postęp w ostatnich latach przyniósł nowe możliwości terapeutyczne, które mogą stanowić alternatywę dla wielokrotnego dobowego doustnego przyjmowania glikokortykoidów. Jednym z praktycznych problemów w leczeniu dzieci był brak dostępnych na rynku tabletek hydrokortyzonu w dawkach mniejszych niż 10 mg - zbyt dużych dla niemowląt i małych dzieci. Próby dzielenia lub rozkruszania tabletek i samodzielnego sporządzania mniejszych porcji leku niosły ryzyko błędów dawkowania. W odpowiedzi na tę potrzebę wprowadzono doustne granulki hydrokortyzonu o natychmiastowym uwalnianiu w mniejszych jednostkach: 0,5, 1, 2 i 5 mg. Umożliwiło to precyzyjne dawkowanie leku u najmłodszych pacjentów. Na rynku istnieje również hydrokortyzon o zmodyfikowanym profilu uwalniania, którego schemat dawkowania zakłada przyjmowanie 1/3 dawki dobowej rano i 2/3 wieczorem przed snem, co ma na celu stłumienie wczesnopopołudniowego wzrostu wydzielania androgenów nadnerczowych. Ten preparat, w porównaniu z równoważnymi dawkami prednizolonu, wykazuje korzystniejszy profil - pozwala na stosowanie niższej całkowitej dawki dobowej, lepiej odwzorowuje dobowy rytm wydzielania kortyzolu i zapewnia skuteczniejszą kontrolę czynności nadnerczy, przy niższym ekwiwalencie hydrokortyzonu niż terapia konwencjonalna [40]. Inną nowatorską metodą podawania hydrokortyzonu jest ciągły podskórny wlew hydrokortyzonu (CSHI), wzorowany na technologii stosowanej w intensywnej insulinoterapii cukrzycy. W badaniu fazy 2 przeprowadzonym na niewielkiej grupie dorosłych chorych z niekontrolowaną CAH odnotowano poprawę kontroli androgenów, zwiększenie beztłuszczowej masy ciała i jakości życia, przy jednoczesnym umiarkowanym zmniejszeniu

całkowitego dobowego zapotrzebowania na hydrokortyzon [41]. Nowe opcje terapeutyczne wciąż jednak nie znalazły szerokiego zastosowania w praktyce klinicznej, co wynika m.in. z trudności logistycznych i wysokich kosztów leczenia. W toku badań klinicznych pozostają obecnie terapie wspomagające oddziałujące na oś podwzgórzowo-przysadkową oparte na antagonistach receptora dla kortykoliberyny (CRF) oraz inne nowe cząsteczki - atumelnant (antagonista receptora MC2R) oraz Lu AG13909 (monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko ACTH), których zadaniem jest przywrócenie równowagi hormonalnej zaburzonej w przebiegu CAH. Terapia genowa tej choroby nie została jak dotąd z powodzeniem wdrożona u ludzi [1], [42], [43].

Disclosure

Conceptualization: Adrianna Babik

Methodology: Anna Złotnik

Software: Matylda Będkowska-Kuśmierk

Check: Krystian Fornal

Formal analysis: Kamila Kamińska

Investigation: Antoni Klamka

Resources: Paulina Kawalec

Data curation: Kinga Krzysztofik

Writing -rough preparation: Kamil Bronikowski

Writing -review and editing: Maksymilian Ryszkowski

Visualization: Adrianna Babik

Supervision: Adrianna Babik

Project administration: Adrianna Babik

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie dotyczące finansowania:

Niniejsze badanie nie otrzymało środków zewnętrznych

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej:

Nie dotyczy

Oświadczenie o świadomej zgodzie:

Nie dotyczy

Oświadczenie o dostępności danych:

Nie dotyczy

Oświadczenie o konflikcie interesów:

Autorzy zaprzeczają konfliktowi interesów

Deklaracja dotycząca wykorzystania narzędzi sztucznej inteligencji:

Autorzy skorzystali z narzędzia ChatGPT wyłącznie w celu przetłumaczenia, poprawy językowej i stylistycznej tekstu. Po jego użyciu dokonano pełnej weryfikacji, redakcji oraz zatwierdzenia treści. Autorzy ponoszą pełną odpowiedzialność za merytoryczną zawartość publikacji.

Bibliografia. References:

1. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Aug 21;349(8):776-88. doi: 10.1056/NEJMra021561. PMID: 12930931
2. Patti G, Zucconi A, Matarese S, Tedesco C, Panciroli M, Napoli F, et al. Approach to the child and adolescent with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* (2025) 110:863–72. doi: 10.1210/clinem/dgae564. PMID: 39155058; PMCID: [PMC11834712](#).
3. Travers S, Bouvattier C, Fagart J, Martinerie L, Viengchareun S, Pussard E, Lombès M. Interaction between accumulated 21-deoxysteroids and mineralocorticoid signaling in

- 21-hydroxylase deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(2):E102-E110. doi: 10.1152/ajpendo.00368.2019. PMID: 31821037.
4. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ, Bornstein SR. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med.* 2000 Nov 9;343(19):1362-8. doi: 10.1056/NEJM200011093431903. PMID: 11070100.
 5. 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. *Endocr Rev.* (2022) 43:91–159. doi: 10.1210/endrev/bnab016. PMID: 33961029;
 6. Rege J, Turcu AF, Kasa-Vubu JZ, Lerario AM, Auchus GC, Auchus RJ, Smith JM, White PC, Rainey WE. 11-Ketotestosterone Is the Dominant Circulating Bioactive Androgen During Normal and Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(12):4589-4598. doi: 10.1210/jc.2018-00736. PMID: 30137510; PMCID: [PMC6226603](#).
 7. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Oct;30(5):520-534. doi: 10.1016/j.jpag.2017.04.001. PMID: 28450075; PMCID: [PMC5624825](#).
 8. Lindert J, Hiort O, Tushaus L, et al. Perineal ultrasound offers useful information in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol.* 2016 Dec;12(6):427.e1-427.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.08.010. PMID: 27751833.
 9. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3882-8. doi: 10.1210/jc.2009-0942. PMID: 19622620.
 10. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropoulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourehchi MM, Agrwal N, Lane MA, Albuquerque FN, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia:
 11. Gomes LG, Bachega TA, Mendonca BB. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertil Steril.* 2019 Jan;111(1):7-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.037. PMID: 30611420.
 12. Frisen L, Nordenstrom A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thoren M, Hagenfeldt K, Moller A, Nordenskjold A. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3432-9. doi: 10.1210/jc.2009-0636. PMID: 19567521.
 13. Beltz AM, Demidenko MI, Wilson SJ, Berenbaum SA. Prenatal androgen influences on the brain: A review, critique, and illustration of research on congenital adrenal hyperplasia. *J Neurosci Res.* 2023 May;101(5):563-574. doi: 10.1002/jnr.24900. PMID: 34139025; PMCID: [PMC12124213](#).
 14. Messina V, Karlsson L, Hirvikoski T, Nordenström A, Lajic S. Cognitive Function of Children and Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia: Importance of Early Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):e683-e691. doi: 10.1210/clinem/dgaa016. PMID: 31927590; PMCID: [PMC7343998](#).
 15. Khalifeh N, Omary A, Cotter DL, Kim MS, Geffner ME, Herting MM. Congenital Adrenal Hyperplasia and Brain Health: A Systematic Review of Structural, Functional, and Diffusion Magnetic Resonance Imaging (MRI) Investigations. *J Child Neurol.* 2022 Aug;37(8-9):758-783. doi: 10.1177/08830738221100886. PMID: 35746874; PMCID: [PMC9464669](#).

16. Harasymiw LA, Grosse SD, Cullen KR, Bitsko RH, Perou R, Sarafoglou K. Depressive and anxiety disorders and antidepressant prescriptions among insured children and young adults with congenital adrenal hyperplasia in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 17;14:[1129584](#). doi: 10.3389/fendo.2023.1129584. PMID: 37664854; PMCID: [PMC10470620](#).
17. Lawrence NR, Bacila I, Dawson J, Mahdi S, Alvi S, Cheetham TD, Crowne E, Das U, Dattani MT, Davies JH, Gevers E, Krone RE, Patel L, Randell T, Ryan FJ, Keevil B, Ahmed SF, Krone NP. Quality of Life in Children and Young People With Congenital Adrenal Hyperplasia-UK Nationwide Multicenter Assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Dec 21;109(1):e336-e346. doi: 10.1210/clinem/dgad405. PMID: 37439248.
18. Karlsson L, Gezelius A, Nordenstrom A, Hirvikoski T, Lajic S. Cognitive impairment in adolescents and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Dec;87(6):651-659. doi: 10.1111/cen.13441. PMID: 28771762.
19. Luders E, Spencer D, Gaser C, Thankamony A, Hughes I, Srirangalingam U, Gleeson H, Hines M, Kurth F. Altered regional gray matter in Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). *Horm Behav*. 2025 Jul;173:105766. doi: 10.1016/j.yhbeh.2025.105766. PMID: 40472451.
20. Strandqvist A, Asperholm M, Falhammar H, Hirschberg AL, Nordenström A, Herlitz A. Gendered interests and behavior in women with congenital adrenal hyperplasia or complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Behav*. 2025 Jun;172:105748. doi: 10.1016/j.yhbeh.2025.105748. PMID: 40286452.
21. Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;91(9):3451-6. doi: 10.1210/jc.2006-0062. PMID: 16822826.
22. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1182-90. doi: 10.1210/jc.2009-1383. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20080854.
23. O'Driscoll JB, Anderson DC. Untreated congenital adrenal hyperplasia presenting with severe androgenic alopecia. *J R Soc Med*. 1993;86:229. doi: 10.1177/014107689308600416. PMID: [8505734](#); PMCID: PMC1293957.
24. O'Driscoll JB, Anderson DC. Untreated congenital adrenal hyperplasia presenting with severe androgenic alopecia. *J R Soc Med*. 1993;86:229. doi: 10.1177/014107689308600416. PMID: [8505734](#); PMCID: PMC1293957.
25. Escobar-Morreale HF, Sanchon R, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):527-33. doi: 10.1210/jc.2007-2053. PMID: 18000084.
26. Pignatelli D. Non-classic adrenal hyperplasia due to the deficiency of 21-hydroxylase and its relation to polycystic ovarian syndrome. *Front Horm Res*. 2013;40:158-70. doi: 10.1159/000342179. PMID: 24002412.
27. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, de la Perriere AB, Illouz F, Kerlan V, Pascal-Vigneron V, Drui D, Christin-Maitre S, Galland F, Brue T, Reznik Y, Schillo F, Pinsard D, Piguel X, Chabrier G, Decoudier B, Emy P, Tauveron I, Raffin-Sanson ML, Bertherat J, Kuhn JM, Caron P, Cartigny M, Chabre O, Dewailly D, Morel Y, Touraine P, Tardy-Guidollet V, Young J. Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. A French National Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2303-13. doi: 10.1210/jc.2014-4124. PMID: 25822101.

28. Engels M, Span PN, van Herwaarden AE, Sweep F, Stikkelbroeck N, Claahsen-van der Grinten HL. Testicular Adrenal Rest Tumors: Current Insights on Prevalence, Characteristics, Origin, and Treatment. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):973-987. doi: 10.1210/er.2018-00258. PMID: 30882882.
29. Falhammar H, Frisé L, Hirschberg AL, Nordenskjöld A, Almqvist C, Nordenström A. Increased Prevalence of Fractures in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Swedish Population-based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e475-e486. doi: 10.1210/clinem/dgab712. PMID: 34601607; PMCID: [PMC8764334](#).
30. Simpson JL, Rechitsky S, Kuliev A. Before the beginning: the genetic risk of a couple aiming to conceive. *Fertil Steril.* 2019 Oct;112(4):622-630. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.002. PMID: 31561864.
31. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, Khattab A, Liao GJ, Yau M, Kim SM, Chiu RW, Sun L, Zaidi M, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):E1022-30. doi: 10.1210/jc.2014-1118. PMID: 24606108; PMCID: [PMC4037720](#).
32. Ma D, Yuan Y, Luo C, Wang Y, Jiang T, Guo F, Zhang J, Chen C, Sun Y, Cheng J, Hu P, Wang J, Yang H, Yi X, Wang W, Asan, Xu Z. Noninvasive prenatal diagnosis of 21-Hydroxylase deficiency using target capture sequencing of maternal plasma DNA. *Sci Rep.* 2017 Aug 7;7(1):7427. doi: 10.1038/s41598-017-06828-2. PMID: 28785026; PMCID: [PMC5547133](#).
33. Dubinski I, Bechtold S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Salivary 17-Hydroxyprogesterone Levels in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Retrospective Longitudinal Study Considering Auxological Parameters. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(3):259-266. doi: 10.1159/000526485. PMID: 35960318.
34. Kamrath C, Hartmann MF, Pons-Kühnemann J, Wudy SA. Urinary GC-MS steroid metabotyping in treated children with congenital adrenal hyperplasia. *Metabolism.* 2020 Nov;112:154354. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154354. PMID: 32916150.
35. Kamrath C, Friedrich C, Hartmann MF, Wudy SA. Metabotypes of congenital adrenal hyperplasia in infants determined by gas chromatography-mass spectrometry in spot urine. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2023 Jul;231:106304. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106304. PMID: 36990162.
36. Lawrence NR, Bacila I, Dawson J, Mahdi S, Alvi S, Cheetham TD, Crowne E, Das U, Dattani MT, Davies JH, Gevers E, Krone RE, Patel L, Randell T, Ryan FJ, Keevil B, Ahmed SF, Krone NP. Quality of Life in Children and Young People With Congenital Adrenal Hyperplasia-UK Nationwide Multicenter Assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Dec 21;109(1):e336-e346. doi: 10.1210/clinem/dgad405. PMID: 37439248.
37. Karlsson L, Gezelius A, Nordenstrom A, Hirvikoski T, Lajic S. Cognitive impairment in adolescents and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Dec;87(6):651-659. doi: 10.1111/cen.13441. PMID: 28771762.
38. Luders E, Spencer D, Gaser C, Thankamony A, Hughes I, Srirangalingam U, Gleeson H, Hines M, Kurth F. Altered regional gray matter in Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). *Horm Behav.* 2025 Jul;173:105766. doi: 10.1016/j.yhbeh.2025.105766. PMID: 40472451.
39. Strandqvist A, Asperholm M, Falhammar H, Hirschberg AL, Nordenström A, Herlitz A. Gendered interests and behavior in women with congenital adrenal hyperplasia or complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Behav.* 2025 Jun;172:105748. doi: 10.1016/j.yhbeh.2025.105748. PMID: 40286452.

40. Simpson JL, Rechitsky S, Kuliev A. Before the beginning: the genetic risk of a couple aiming to conceive. *Fertil Steril*. 2019 Oct;112(4):622-630. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.002. PMID: 31561864.
41. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, Khattab A, Liao GJ, Yau M, Kim SM, Chiu RW, Sun L, Zaidi M, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):E1022-30. doi: 10.1210/jc.2014-1118. PMID: 24606108; PMCID: [PMC4037720](#).
42. Ma D, Yuan Y, Luo C, Wang Y, Jiang T, Guo F, Zhang J, Chen C, Sun Y, Cheng J, Hu P, Wang J, Yang H, Yi X, Wang W, Asan, Xu Z. Noninvasive prenatal diagnosis of 21-Hydroxylase deficiency using target capture sequencing of maternal plasma DNA. *Sci Rep*. 2017 Aug 7;7(1):7427. doi: 10.1038/s41598-017-06828-2. PMID: 28785026; PMCID: [PMC5547133](#).
43. Dubinski I, Bechtold S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Salivary 17-Hydroxyprogesterone Levels in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Retrospective Longitudinal Study Considering Auxological Parameters. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(3):259-266. doi: 10.1159/000526485. PMID: 35960318.