



Neonatal adrenal yetmezlik: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşısı raporu

Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report

Şule Yiğit¹, Münevver Türkmen², Oğuz Tuncer³, Erdal Taşkın⁴, Tülay Güran⁵, Ayhan Abacı⁶, Gönül Çatlı⁷, Ömer Tarım⁸

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Van, Türkiye

⁴Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

⁵Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁷İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁸Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Cite this article as: Yiğit Ş, Türkmen M, Tuncer O, et al. Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S239-S243.

Öz

Yenidoğanda adrenal yetmezlik tanısı klinik bulguların özgül olmaması ve normal serum kortizolunun büyük çocuk ve erişkinlere göre çok düşük olması gibi nedenlerle güçtür. Bununla birlikte dehidratasyon, hiperpigmentasyon, hipoglisemi, hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz adrenal yetmezlik tanısını düşündürmelidir. Vazopressorlara yanıt vermeyen hipotansiyon özellikle uyanıcı olmalıdır. Düşük serum kortizolu ile eş zamanlı adrenokortikotropik hormon düzeyi referans aralığının üst sınırının iki katından yüksekse primer adrenal yetmezlik tanısı kesindir. Serum kortizol düzeyi normal olsa bile, hasta ağır stres altındaysa, klinik bulgularla relatif adrenal yetmezlik tanısı konabilir. Serum kortizol düzeyi 'high pressure liquid chromatography' ya da 'LC mass spectrometry' yöntemi ile ölçülmelidir. 'Steroid profiling' ile adrenal steroid biosentezi daha özgül ve duyarlı değerlendirilebilir. Mineralokortikoid yetersizliğinin tanısı için serum elektrolitlerinin yanı sıra renin ve aldosteron düzeyi ölçülebilir. Tanının doğrulanması ve etiyojinin aydınlatılması için adrenokortikotropik hormon uyanı testine başvurulabilir. Şüpheli olgularda adrenokortikotropik hormon uyanı testi beklenmeden tedavi başlanabilir. Vazopressorlara yanıtız şokta İv hidrokortizon 50-100 mg/m² ya da eşdeğer dozda glukokortikoid başlanmalıdır. İdame tedavisinde hidrokortizonun fizyolojik sekresyon hızı 6 mg/m²/gün; yenidoğanda 15 mg/m²/gündür. Replasman dozu klinik izlem, büyüme hızı, kilo alımı, kan basıncı izlemi ile ayarlanmalıdır. Mineralokortikoid tedavisi için fludrokortizon (0,1 mg tablet) 2x0,5-1 tablet verilir. Yenidoğan döneminde ve aldosteron direnci olan hastalarda daha yüksek doz gerekebilir. Hiponatremi sebat ederse tedaviye ağızdan NaCl eklenebilir. Uzun süreli izlemde hastalar tanıtıcı kart taşımalı, stres durumlarında glukokortikoid dozu 3-10 misli artırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Adrenal yetmezlik, şok, yenidoğan

Abstract

It is difficult to make a diagnosis of adrenal insufficiency in the newborn, because the clinical findings are not specific and the normal serum cortisol level is far lower compared to children and adults. However, dehydration, hyperpigmentation, hypoglycemia, hyponatremia, hyperkalemia and metabolic acidosis should suggest the diagnosis of adrenal insufficiency. Hypotension which does not respond to vasopressors should especially be considered a warning. If the adrenocorticotropic hormone level measured simultaneously with a low serum cortisol level is 2-fold higher than the upper normal limit of the reference range, a diagnosis of primary adrenal insufficiency is definite. Even if the serum cortisol level is normal, a diagnosis of relative adrenal insufficiency can be made with clinical findings, if the patient is under heavy stress. The serum cortisol level should be measured using the method of 'high pressure liquid chromatography' or 'LC mass spectrometry'. Adrenal steroid biosynthesis can be evaluated more specifically and sensitively with 'steroid profiling'. Renin and aldosterone levels may be measured in addition to serum electrolytes for the diagnosis of mineralocorticoid insufficiency. Adrenocorticotropic hormone stimulation test may be used to confirm the diagnosis and elucidate the etiology. In suspicious cases, treatment can be initiated without waiting for the adrenocorticotropic hormone stimulation test. In shock which does not respond to vasopressors, intravenous hydrocortisone at a dose of 50-100 mg/m² or a glucocorticoid drug at an equivalent dose should be initiated. In maintenance treatment, the physiological secretion rate of hydrocortisone is 6 mg/m²/day (15 mg/m²/day in the newborn). The replacement dose should be adjusted with clinical follow-up and by monitoring growth rate, weight gain and blood pressure. Fludrocortisone (0,1 mg tablet) is given for mineralocorticoid treatment (2x0,5-1 tablets). A higher dose may be needed in the neonatal period and in patients with aldosterone resistance. If hyponatremia persists, oral NaCl may be added to treatment. In the long-term follow-up, patients should carry an identification card and the glucocorticoid dose should be increased 3-10-fold in cases of stress.

Keywords: Adrenal insufficiency, shock, newborn

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Şule Yiğit E-posta / E-mail: suleyigit6@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01822

Yenidoğanda primer adrenal yetmezlik tanımı

- Primer adrenal yetmezlik tanısında en önemli ölçüt klinik bulgulardır. Hipoglisemi, hiponatremi, hiperkalemi, dehidratasyon, metabolik asidoz, hiperpigmentasyon ve vazopressorlara yanıt vermeyen hipotansiyon uyarıcıdır. Böbrek işlevleri normal olan bir hastada Na/K oranının 20'nin altında olması adrenal yetersizliği kuvvetle destekler (1). (⊕⊕⊕). Sekonder adrenal yetmezlik adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliğine bağlıdır ve hiperpigmentasyon beklenmez.
- Yenidoğan ve özellikle prematürde kortizolun normal serum düzeyi çok düşük olduğu için adrenal yetmezlik tanısı klinik bulgularla desteklenmelidir (2).
- Normal kortizol düzeyi (µg/dL) (2):
Prematür
26-28 hafta 4. gün: 1-11
31-35 hafta 4. gün: 2,5-9,1
Matür
3. gün: 1,7-14
7. gün: 2-11
1-11 ay: 2,8-23
- Düşük serum kortizolu ile eş zamanlı ACTH düzeyi referans aralığının üst sınırının iki katından yüksekse primer adrenal yetmezlik tanısı kesindir (3) (⊕⊕⊕○).
- Mineralokortikoid yetersizliğinin saptanması için renin ve aldosteron düzeyi de ölçülmelidir (⊕⊕⊕○).
- Kortizolun diurnal ritmi 6-12 ayda başlar ve üç yaşına kadar gelişir. Bu nedenle yenidoğanda kan alma saati önemli değildir; ancak tek ölçümün yorumlanması zordur ve birkaç ölçüm yapmak yararlıdır (1).
- Hormon düzeyleri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir. Çok ağır stres altındaki bir hastada serum kortizol düzeyinin normal sınırlar içinde kalması adrenal yetmezlik tanısını dışlamaz. Normal kortizol, ağır stres için relatif olarak yetersiz olabilir. Bu durum relatif adrenal yetmezlik olarak tanımlanmaktadır. Stresin derecesi hekimin klinik değerlendirmesi ile belirlenebilir (4).

Serum kortizol düzeyi hangi yöntemle ölçülmelidir?

- İmmunolojik yöntemler genellikle steroid metabolitlerini yüksek ölçer; çünkü özgüllüğü düşüktür ve bu yöntemle yapılan ölçümlerle adrenal yetmezlik tanısı atlanabilir.
- "High pressure liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry" (HPLC, LC-MS/MS) daha özgüldür ve çok az ön hazırlık ve küçük örnek miktarı gibi ek avantajları vardır. 'Steroid profiling' ile ardışık olarak birçok steroid ölçülebilir.
- "High pressure liquid chromatography" sadece

kortizola özgül ölçüm yaptığı için, bu yöntemle yapılan düşük ölçümler yanlışlıkla adrenal yetmezlik tanısı koydurabilir.

- "High pressure liquid chromatography", LC-MS/MS yöntemleri tercih edilmeli ve sonuçlar aynı yöntemin normal aralıklarına göre değerlendirilmelidir (5, 6).

Adrenokortikotropik hormon uyarı testi yapılmalı mı?

- Klinik şüphe varlığında bazal değerlerle adrenal yetmezlik tanısı konabilir. Ancak tekrarlayan hipoglisemilerin kortizol yanıtını küntleştirilebileceği unutulmamalıdır. Acil durumlarda replasman tedavisi test için ertelenmemelidir. (⊕⊕⊕○). Ancak şartlar ve bebeğin klinik durumu uygunsa test yapıp sonuçlar beklenmeden tedavi başlanabilir.
- Kesin tanı konamıyor, hastanın durumu stabil ve ayırıcı tanı için diğer steroid metabolitlerinin ölçümü gerekiyorsa ACTH testi yapılır.
- Daha önce steroid tedavisi alan hastaya steroid tedavisinin son dozundan 48 saat sonra ACTH testi yapılabilir. Hipotalamik pituitar adrenal (HPA) eksenini genellikle 14. günde yeterli yanıt verme kapasitesine ulaştır (3, 4).

Adrenokortikotropik hormon uyarı testi yapılacaksa hangi doz kullanılmalıdır?

- Standard doz (250 µg) ya da düşük doz (1 µg) kullanılabilir. Düşük doz, santral adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda ve subklinik (relatif) adrenal yetmezlik tanısında daha duyarlıdır. Steroid tedavisi alan hastalarda HPA eksen baskılanmasını değerlendirmek için tercih edilir. (⊕⊕⊕○).
- Test herhangi bir saatte yapılabilir. Steroid alanların en az 48 saat önce ilacı kesilmelidir (3, 4).

Adrenokortikotropik hormon uyarı testine normal yanıt nasıl olmalıdır?

- Yenidoğanlarda normal yanıt kesin olarak tanımlanmamıştır. Büyük çocuklarda 60. dakika kortizol yanıtının bazale göre 7 ug/dL (190 nmol/L) artması ya da zirve yanıtın >18 ug/dL (500 nmol/L) olması normaldir (⊕⊕⊕○). Yenidoğan ve prematür bebeklerde alt sınırın 13 ug/dL (360 nmol/L) olarak kabul edilebilir olduğunu bildiren bir çalışma yayınlanmıştır (7).
- Hormon düzeyi yine klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (3,4).

Yenidoğanda hipotansiyon ve bulguları nelerdir?

- Yenidoğanda hipotansiyon gebelik yaşı ve postna-

tal yaşa göre belirlenen sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncının <%95 güven aralığının altında olması hipotansiyon olarak tanımlanabilir (8-10). Klinik bulgular,

- Doku pefüzyonunun bozulması, soğuk ekstremiteler, kapiller dolum zamanının 3 sn üstünde olması, zayıf nabız
- Asidoz, laktat yüksekliği (>2,8 mmol/L)
- İdrar çıkışının azalması olarak tanımlanabilir (<1cc/kg saat).
- Tedavide hipovolemi bulguları varsa 10 cc/kg %9'luk serum fizyolojik yükleme yapılması, hipovolemi bulguları olmayanlarda birinci seçenek olarak dopamin 5 µg/kg dak başlanıp, cevaba bakılarak 20 µg/kg/dak'a kadar çıkılması önerilir. Miyokard disfonksiyonu olan hastalarda dobutamin eklenebilir. Dopamin ve dobutamine rağmen tansiyonu düzelmeyen hastalarda 1mg/kg/doz hidrokortizon verilir. Hidrokortizon verilmeden önce bazal kortizol için kan alınmalıdır. Cevap alınıyorsa 0,5-1 mg/kg/doz 6-8 saat aryla 2-3 gün önerilir. Dekametazon santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır. Hipotansiyonu devam eden hastalarda adrenalın 0,05 µg/kg dak başlanıp 0,3 µg/kg dak'a çıkılabilir (11-14).

Preterm ve term kritik hasta bebeklerde vazopressör yanıtsız şokta hidrokortizon tedavisi verilmeli mi? Verilmeden önce bazal kortizol bakılmalı mı? Bakılacaksa hangi kortizol düzeyinin altı adrenal yetmezlik kabul edilmeli? Adrenokortikotropik hormon testi kimlere yapılmalı?

- Prematürede immatür hipotalamik pitüiter eksen ve 11b-hidroksilaz gibi ara enzimlerin eksikliğine bağlı kortizol sentez kapasitesinin azalması nedeniyle geçici adrenokortikal yetmezlik görülebilir. Ayrıca stres anında relatif adrenal yetmezliğe bağlı volüm genişletici ve vazopressörlere cevapsız hipotansiyon ortaya çıkabilir. Strese karşı matür adrenal cevap prematürelere ancak %27'sinde görülür. Adrenokortikotropik hormon stimülasyonuna ilk bir hafta yetersiz kortizol cevabı vardır.
- Vazopressöre yanıt vermeyen şokta bazal kortizol için kan alınıp sonuç beklenmeden hidrokortizon verilebilir. Bu durumda hidrokortizon dozu adrenal krizde kullanılan 50-100 mg/m² olmalı ve klinik yanıtı göre devam edilmelidir. (⊕⊕⊕⊕)
- Serum kortizol düzeyi stresin derecesine göre değerlendirilmeli ve klinik yanıt esas alınmalıdır.
- Adrenokortikotropik hormon testi hasta stabil olduktan sonra ve adrenal rezervin değerlendirilmesi

amacıyla steroid tedavisine 48 saat ara verilerek yapılabilir (3, 4). (⊕⊕⊕⊕).

Antenatal steroid tedavisi alan hastalara replasman tedavisi verilmeli mi?

- Antenatal steroid uygulanmış hastalarda adrenal yetmezlik kliniği varsa adrenal baskılama olabileceği düşünülmeli, bunun kalıcı bir durum olmadığı bilinerek tedavi başlanmalı ve azaltılarak tedavinin kesilmesi planlanmalıdır (4).

Yenidoğanda glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi

- Hidrokortizonun fizyolojik sekresyon hızı 6 mg/m²/gündür, yenidoğanda 15 mg/m²/gündür. Adrenal krizde hidrokortizon 50-100 mg/m² ya da eşdeğer glukokortikoid ile başlanır. Klinik bulgulara göre fizyolojik replasman dozu ile devam edilmelidir. Günlük hidrokortizon dozu üç ya da dörde bölünmelidir. (⊕⊕⊕⊕) İntravenöz hidrokortizon yoksa tercih edilmemekle birlikte eşdeğer prednizolon verilebilir. Ülkemizde intravenöz hidrokortizon olmadığından zorunluluk nedeniyle prednizolon kullanılmaktadır.
- Konjenital adrenal hiperplazide (KAH) ve kolestazlı yenidoğanda daha yüksek dozda başlanmalıdır. Kolestazlı hastada kolestaz çözülünce doz azaltılır.
- Özellikle deksametazon gibi uzun etkili sentetik steroidlerden kaçınılmalıdır (⊕⊕⊕⊕).
- Replasman dozu klinik izlem, büyüme hızı, kilo alımı, kan basıncı izlemi ile ayarlanmalıdır.
- Mineralokortikoid tedavisi için fludrokortizon (0,1 mg tablet) 2x0,5-1 tablet verilir. Yenidoğan döneminde ve aldosteron direnci olan hastalarda daha yüksek doz gerekebilir. Doz artımına elektrolit ve kan basıncı izlemine göre karar verilir (4, 15). Eş zamanlı NaCl başlanır.
- Hiponatremi sebat ederse NaCl replasmanı artırılmalıdır. (15):
- 1 çay kaşığı=5 g; 1 g tuz=17 meq Na
- Normal Na gereksinimi: 2-4 meq/kg/gündür. Gerekirse 8-10 meq/kg/güne kadar artırılabilir.

Adrenal kriz tedavisi

- Adrenal kriz şüphesinde tedaviye hemen başlanmalıdır. (⊕⊕⊕⊕)
- Öncelikle sıvı tedavisi; 20 mL/kg %0,9 serum fizyolojik bir saatte infüzyon, sonrasında sodyum ve sıvı kaybına göre defisit hesaplanmalı ve sabit glukoz infüzyonu da sağlayacak şekilde hesaplanan sıvının yarısı ilk sekiz saatte verilmelidir.

Tablo 1. Adrenal yetersizlik tedavisinde kullanılan ilaç dozları ve glukokortikoid eşdeğer tablosu

Glukokortikoid (hidrokortizon)	
İdame	12-20 mg/m ² /gün bölünmüş 3 dozda
Hemodinamik stabil hastada stres dozu (akut hastalık)	40 mg/m ² /gün Po/İv/İm 3-4 dozda
Şiddetli hastalık, hemodinamik anstabil hasta, major ameliyat	100 mg/m ² İv, sonra 25 mg/m ² /doz 6 saatte bir, 24-48 saat
Genel anestezi	50 mg/m ² İv, İM anesteziye 30-60 dakika önce
Minerolokortikoid (fludrokortizon)	0,05-0,3 mg/gün ağızdan günde 1-2 kez
Tuz	0,5-5 mmol/kg/gün 4-6 dozda

Glukokortikoid doz eşdeğer tablosu

Steroid	mg eşdeğer
Hidrokortizon	20
Prednizolon	5
Prednizon	4
Deksametazon	0,75

- Hidrokortizon 50 mg/m² i.v. hemen verilmeli; 50-100 mg/m²/gün devam edilmelidir. (⊕⊕⊕⊕)
- Hidrokortizon yoksa eşdeğer prednizolon tercih edilmelidir.
- Florinef asetat 0,1-0,2 mg ağızdan 12-24 saatte bir verilmelidir.
- Asidoz, hipoglisemi ve hiperkalemi yönünden dikkatli olunmalı ve destek tedavisi verilmelidir.
- Adrenal kriz tablosu klinik ve biyokimyasal olarak düzeldikten sonra glukokortikoid dozu günde %25-30 azaltılarak fizyolojik replasman dozuna düşürülür.
- Elektrolit dengesizliği varsa, fludrokortizon yukarıda belirtilen dozda başlanmalıdır (8).
- Tablo 1'de ilaç dozları belirtilmiştir (16).

Profilaksi

- Hastalar tanıtıcı kart taşınmalı; stres dozları kartta yazmalıdır.
- Küçük stres için idame dozunun 3 misli,
- Büyük stres için 10 misline çıkılmalıdır (4) (⊕⊕⊕⊕).

Not: Kanıt kalite skorlaması aşağıdaki yayın ve ölçüğe göre yapılmıştır.

Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 666-73.

Kanıt kalite skoru:

- ⊕⊕⊕⊕ : çok düşük
- ⊕⊕⊕⊕ : düşük
- ⊕⊕⊕⊕ : orta
- ⊕⊕⊕⊕ : yüksek

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 1083-98.
2. Önal H, Adal E, Ercan O. Çocuk endokrinolojisinde normaller ve referanslar. In: Cinaz P, (ed). Çocuk endokrinolojisi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014. syf. 833-946.
3. Ng PC. Effect of stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and newborn. *J Pediatr* 2011; 158: e41-3.
4. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *JCEM* 2016; 101: 364-89.

5. Rauh M. Steroid measurement with LC-MS/MS. Application examples in pediatrics. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 520-7.
6. Maas C, Ringwald C, Weber K, et al. Relationship of salivary and plasma cortisol levels in preterm infants: results of a prospective observational study and systematic review of the literature. *Neonatology* 2014; 105: 312-8.
7. Karlsson R, Kallio J, Irjala K, Ekblad S, Toppari J, Kero P. Adrenocorticotropin and corticotropin-releasing hormone tests in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4592-5.
8. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol* 1995; 15: 470-9.
9. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk MC. Blood pressure in the first year of life in healthy infants born at term. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1743-9.
10. Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 249-57.
11. Rios DR, Moffett BS, Kaiser JR. Trends in pharmacotherapy for neonatal hypotension. *J Pediatr* 2014; 165: 697-701.
12. Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 16-23.
13. Watterberg KL. Hydrocortisone dosing for hypotension in newborn infants: Less Is More. *J Pediatr* 2016; 174: 23-26.e1.
14. Gupta S, Donn SM. Neonatal hypotension: dopamine or dobutamine? *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19: 54-9.
15. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS ,et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *JCEM* 2010; 95: 4133-60.
16. Al Remeithi S, Wherrett DK. Disorders of sex development. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine 2015; 98: 16-1552.