








Caso clínico

Hiperplasia adrenal congénita asociada a mutación no descrita en el gen *CYP17A1*

Carlos E. Builes-Montaño ^{1,2}, Myriam V. Rueda-Galvis ¹, María C. Fragozo-Ramos ¹,
Valentina Agredo-Delgado ¹, Julián Zea-Lopera ¹, Carlos M. Muñetón-Peña ³

¹Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

³Grupo de Genética Médica, departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Builes-Montaño CE, Rueda-Galvis MV, Fragozo-Ramos MC, Agredo-Delgado V, Zea-Lopera J, Muñetón-Peña CM. Hiperplasia adrenal congénita asociada a mutación no descrita en el gen *CYP17A1*. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e750. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.750>

Recibido: 30/Septiembre/2021

Aceptado: 30/Mayo/2022

Publicado: 02/Junio/2022

Resumen

Introducción: la deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa es causada por un defecto en el gen *CYP17A1* que codifica una enzima que expresa tanto actividad 17 α -hidroxilasa como 17,20-liasa en las glándulas suprarrenales y las gónadas. El fenotipo de esta condición es muy característico, pero lo pueden compartir otros defectos enzimáticos y la adecuada relación genotipo-fenotipo es importante para el diagnóstico correcto, por lo que se recomienda enfocar el tratamiento y la consejería a los pacientes.


Objetivo: reportar por primera vez una variante genética potencialmente relacionada con una hiperplasia adrenal congénita en una paciente con un fenotipo compatible con una deficiencia de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa.

Presentación del caso: se presenta el caso de una mujer que consultó por infantilismo sexual y amenorrea primaria en presencia de cariotipo 46XX. Durante su evolución, cursó con hipertensión e hipocalcemia que condujo a la sospecha diagnóstica de una hiperplasia adrenal congénita (HAC).

El estudio genético reveló una mutación de cambio de sentido erróneo, homocigota, en el exón 8, c.1250T>C; p.Phe417Ser del gen de la *CYP17A1*. Se ha demostrado previamente que mutaciones en esta localización suprimen las actividades de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa, lo que explica el fenotípico clínico observado. Reportamos por primera vez en el mundo la mutación de cambio de sentido erróneo, c.1250T>C; p.Phe417Ser, en el gen *CYP17A1*, relacionada con la HAC.

Destacados

- La hiperplasia adrenal congénita por deficiencia de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa es poco común y su diagnóstico clínico es retador.
- La sospecha basada en el fenotipo de una deficiencia de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa debe ser confirmada mediante pruebas moleculares.
- La correcta identificación del genotipo en los pacientes con hiperplasia adrenal congénita en nuestro país permitirá conocer las asociaciones genotipo-fenotipo y potencialmente detectar nuevas variantes de interés.
- Las herramientas bioinformáticas son muy útiles para el análisis de las nuevas variantes genéticas de significado incierto.

 **Correspondencia:** Carlos E. Builes-Montaño, calle 78b #69-240, departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Correo-e: cbuiles@hptu.org.co

Discusión y conclusión: los análisis genéticos en todos los pacientes con HAC son necesarios para definir la frecuencia de esta y otras mutaciones en la población colombiana y relacionar el fenotipo de la enfermedad con su genotipo.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita, esteroide 17-alfa-hidroxilasa, virilismo, hipertensión, desarrollo sexual, mutación.

Congenital adrenal hyperplasia associated with a no described mutation in the CYP17A1 gene

Abstract

Introduction: a defect in the CYP17A1 gene causes 17 α -Hydroxylase/17,20-lyase deficiency. It encodes an enzyme that expresses both 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase activity in the adrenal glands and gonads. The phenotype of this condition is characteristic but may be shared by other enzyme defects. Therefore, the adequate genotype-phenotype relationship is essential for the correct diagnosis, to focus the treatment and the counseling of patients.

Purpose: To report for the first time a genetic variant potentially related to congenital adrenal hyperplasia in a patient with a phenotype compatible with a deficiency of 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase.

Case presentation: We present the case of a woman who consulted for sexual infantilism and primary amenorrhea in the presence of a 46XX karyotype. She developed hypertension and hypokalemia, which led to the diagnostic suspicion of congenital adrenal hyperplasia (CAH). A genetic study revealed a homozygous missense mutation in exon 8, c.1250 T>C; p. Phe417Ser of the CYP17A1 gene. Mutations in this location have previously been shown to suppress 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase activities, which could explain the observed phenotype. We report the missense mutation, c.1250 T>C; p. Phe417Ser, for the first time in the CYP17A1 gene related to HAC.

Discussion and conclusion: Genetic analyses in all patients with HAC are necessary to define the frequency of this and other mutations in the Colombian population and relate the disease's phenotype with its genotype.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia; steroid 17-alpha-Hydroxylase; virilism; hypertension; sexual development; mutation.

Highlights

- Congenital adrenal hyperplasia due to 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase deficiency is uncommon and its clinical diagnosis is challenging.
- Phenotype-based suspicion of 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase deficiency should be confirmed by molecular testing.
- Correct genotype identification in patients with congenital adrenal hyperplasia in our country will provide insight into genotype-phenotype associations and potentially detect new variants of interest.
- Bioinformatics tools are very useful for the analysis of new gene variants of uncertain significance.

Introducción

La hiperplasia adrenal congénita (HAC), OMIM 202110, son un grupo de entidades de herencia autosómica recesiva caracterizado por el déficit de alguna de las cinco enzimas encargadas de la esteroidogénesis adrenal. La deficiencia de la 21-hidroxilasa (21 OHD) comprende más del 90% de los casos (1, 2) y las alteraciones en los genes

que codifican para la síntesis de otras enzimas, como CYP17A (citocromo P17 hidroxilasa), 17-20 liasa, y 3B beta hidroxisteroide deshidrogenasa (HSD), son menos frecuentes (1, 3).

El defecto de la CYP17A1 es una causa infrecuente de HAC, con una prevalencia aproximada de 1 en cada 50.000-100.000 nacidos vivos y descrita por primera vez en 1966 (4, 5). La enzima CYP17A1 es la encargada de catalizar

dos reacciones diferentes por su doble actividad enzimática: cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona en 17 α -hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona (17OHP), que son sustratos biológicos para la actividad de la 17-20 liasa, que posteriormente escinde el enlace

C17-C20 de la 17-hidroxipregnenolona y en menor grado 17OHP, formando esteroides de 19 carbonos, esta reacción es amplificada en presencia del cofactor citocromo b5 (CYB5A) y concluye con la síntesis de cortisol, dehidroepiandrosterona y androstenediona (6) (figura 1).

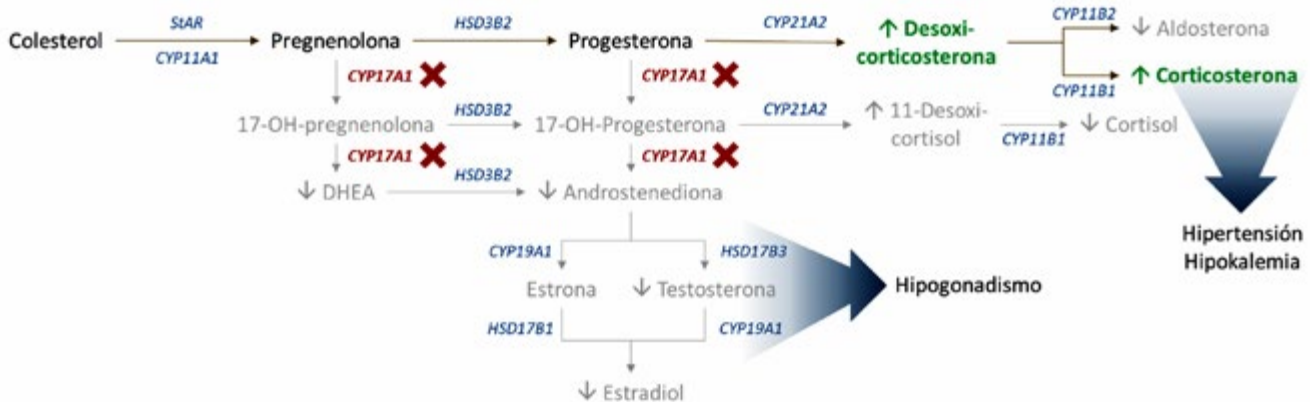


Figura 1. Cascada enzimática de la glándula adrenal

Nota aclaratoria: en rojo se señala la actividad de la 17 α hidroxilasa y 17-20 liasa; debido a la deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa no se produce síntesis de andrógenos y se genera una sobreproducción 11-desoxicorticosterona (DOCA) y corticosterona, lo que resulta en hipogonadismo, hipertensión e hipokalemia.

Fuente: elaboración propia.

Las manifestaciones clínicas comprenden amenorrea primaria e infantilismo sexual, con fenotipo genital normal. También se describen defectos enzimáticos parciales que se pueden manifestar con genitales atípicos, testículos no descendidos o útero primitivo (5, 6).

Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen CYP17A1, localizado en el cromosoma 10q24.3, el cual contiene ocho exones (7). Estas mutaciones pueden generar defectos en el anclaje enzimático y plegamiento proteico, lo que compromete la síntesis de andrógenos adrenales y desvían la cascada enzimática a la producción de precursores de mineralocorticoides (6, 8) (figura 1). Las mutaciones en los residuos más comunes incluyen R96W o Q, R239Q o X, Y329D o X o ins/del, H373D o N o L, P406R, la duplicación CATC en I479, delección de F53, delección de D487-F489 y duplicación de D487-S 488, estas mutaciones se han reportado en diferentes poblaciones (6).

Hacer el diagnóstico de HAC por un defecto de la CYP17A1 puede ser un reto diagnóstico clínico y bioquímico. Se describe el caso de un paciente con una hiperplasia adrenal congénita por una mutación de sentido erróneo en el gen CYP17A, no reportada en la literatura. El análisis bioinformático de la proteína sugiere que esta variante molecular afecta tanto la actividad de la 17-20 liasa como la de 17 α -hidroxilasa, con pérdida del anclaje del grupo hemo y de la fosforilación.

El objetivo de este reporte es evidenciar el abordaje clínico para sospecharla a partir de los datos aportados y los hallazgos clínicos en la paciente. Adicionalmente, exponer la selección y la interpretación de las pruebas bioquímicas y, finalmente, enunciar una mutación asociada a la enfermedad no descrita previamente.

Presentación del caso

Una mujer de 22 años, residente en zona rural, consultó por primera vez al servicio de Endocrinología en nuestra institución por historia de amenorrea primaria. Desde los 14 años fue diagnosticada con hipertensión arterial, la cual debutó con una crisis hipertensiva e hipokalemia leve. Durante su infancia nunca fue hospitalizada, tuvo crecimiento acorde para la talla medio parental, pero sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios. El tratamiento de su hipertensión fue por mucho tiempo con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, con buen control y su estado nutricional siempre fue adecuado para la edad, el sexo y el momento fisiológico, aunque la paciente comentaba que su hermana tenía características clínicas similares, sin embargo, sus padres eran completamente asintomáticos.

Al examen físico se encontró un peso de 45 kg, talla de 165 cm, índice de masa corporal de 16,7 kg/m², una envergadura de 177 cm y un tren inferior de 88 cm. Con mamas infantiles, desarrollo sexual Tanner I, con fenotipo femenino, sin galactorrea ni signos de virilización y sin aparentes alteraciones cognitivas.

Mediante resonancia magnética de pelvis se documentó la presencia del útero sin alteración anatómica, cariotipo 46, XX (20 metafases) y carpograma con edad ósea de 10 años y 6 meses a la edad cronológica de 17 años y 2 meses. La paciente tenía un perfil bioquímico hormonal compatible con un hipogonadismo hipergonadotrófico, acompañado de niveles bajos de andrógenos adrenales y cortisol (tabla 1).

El perfil clínico y bioquímico era compatible con una HAC por defecto en el gen CYP17A1 y el análisis genético se realizó en una muestra de DNA genómico extraído de sangre periférica, en el cual posteriormente se amplificó por PCR el gen CYP17A1 utilizando *primers* específicos y se realizó el secuenciamiento directo o Sanger bidireccional, mediante un analizador genético automatizado. Se identificó una mutación de cambio de sentido erróneo, homocigota, en el exón 8, c.1250T>C; p.Phe417Ser. Esta fue clasificada como una variante de significado incierto y esta mutación no se encuentra reportada en las diferentes bases de datos consultadas.

Posteriormente, se realizó un análisis bioinformático de la variante p.Phe417Ser con los softwares predictivos PolyPhen-2 y PROVEAN, los cuales muestran que esta variante podría ser una mutación probablemente patogénica que compromete ambas actividades enzimáticas (17 α -hidroxilasa y 17,20 liasa), con pérdida de la unión del grupo hemo en el centro catalítico y de la fosforilación. Este hallazgo se reporta por primera vez en la literatura y puede estar relacionado con el cuadro clínico descrito (figura 1).

El reporte de este caso fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe, se obtuvo consentimiento informado de la paciente y se consideró un estudio de riesgo mínimo. Todos los autores tuvieron acceso a los datos, revisaron y aprobaron el manuscrito final.

Discusión

La HAC es un trastorno autosómico recesivo que rara vez puede deberse a deficiencia de 17 α -hidroxilasa o deficiencia de 17,20 liasa. La mutación del gen CYP17A1 debe considerarse al evaluar individuos jóvenes con hipogonadismo, hipertensión con o sin hipokalemia, dado que causa deficiencia de glucocorticoides y andrógenos, pero exceso de mineralocorticoides (9).

Más de 100 mutaciones en el gen CYP17A1 se han descrito, las cuales incluyen mutaciones de cambio de sentido, deleciones, inserciones y variantes en los sitios de splicing (10-15). Reportamos por primera vez en el mundo la mutación de cambio de sentido erróneo, c.1250T>C; p.Phe417Ser, en el gen CYP17A1, relacionada con la HAC.

Los análisis genéticos en CYP17A1 son fundamentales para el diagnóstico molecular de la HAC, porque permiten la identificación de variantes recurrentes y nuevas, no descritas en la población mundial, como la variante c.1250T>C; p.Phe417Ser. El aporte de encontrar y publicar esta nueva mutación como la responsable del síndrome clínico radica en la descripción de nuevas causas congénitas de hiperplasia adrenal, las cuales deben ser tenidas en cuenta *a posteriori* en pacientes con cuadros clínicos similares o identificación genómica de la misma como causa patogénica, además de

Tabla 1. Registro de resultados paraclínicos

Paraclínico	Resultado	Referencia
Estradiol	< 10 pg/mL	Fase folicular: 20–150 pg/mL Fase folicular tardía: 40–350 pg/mL Pico ovulatorio: 150–750 pg/mL Fase lútea: 30–450 pg/mL Posmenopausia: < 21 pg/mL)
Hormona folículo estimulante	24,4 mUI/L	Fase folicular: 1,4–9,9 mUI/mL Pico ovulatorio: 0,2–17,2 mUI/mL Fase lútea: 1,9–9,2 mUI/mL Posmenopausia: 19,3–100,6 mUI/mL
Hormona luteinizante	46 mUI/mL	Fase folicular: 1,7–15 mUI/mL Pico ovulatorio: 21,9–56,6 mUI/mL Fase lútea: 0,6–16,3 mUI/mL Posmenopausia: 14,2–52,3 mUI/mL
Hormona estimulante de la tiroides	1,72 UI/mL	0,5–4,94 UI/mL
Testosterona total	2,32 ng/dL	8–60 ng/dL
17-hidroxiprogesterona	1,23 ng/mL	Fase folicular: 0,11–1,08 ng/mL Fase lútea: 0,95–5,0 ng/mL
DHEA´s	1 ug/dL	148–407ug/dL
DHEA	14 ug/dL	16,5–135 ug/dL
Aldosterona	1,04 ng/dL	1,0–16 ng/dL
Cortisol	0,2 ug/dL	5–23 ug/dL
Prolactina	4,66 ng/mL	3,24–29,12 ng/mL
Potasio	3,1 mmol/L	3,5–4,5 mmol/L

Nota aclaratoria: DHEA: dehidroepiandrosterona, DHEA´s: sulfato de dehidroepiandrosterona.

Fuente: historia clínica de la paciente.

poder establecer si las mutaciones identificadas podrían ser originadas por un efecto fundador, como se ha podido determinar en poblaciones asiáticas y en Brasil (10, 13).

Escamilla-Márquez *et al.* informaron un caso de HAC debido a deficiencia de 17 α -hidroxilasa

en dos hermanas que consultaron por infantilismo sexual y amenorrea primaria en México, en contraste con nuestros hallazgos, el probando fue homocigoto para una transversión de citosina a timina en el exón 4 (CGA \rightarrow TGA), lo que provocó un codón de parada prematuro en la posición

239 (R239X). El análisis de los miembros de la familia mostró la presencia de esta mutación heterocigótica en la madre, el padre y un hermano sano (16).

En Brasil, un estudio que involucró 24 sujetos de 19 familias con deficiencia de 17 α -hidroxilasa informó que las mutaciones W406R y R362C en el gen de la CYP17A1 representan el 82% de los alelos mutantes, un resultado inusual para una enfermedad autosómica recesiva en un país con una mezcla racial extensa; este hecho sugiere un posible efecto fundador y un alto coeficiente de endogamia. A diferencia de nuestros hallazgos, no se describieron variantes p.Phe417Ser en esta población (10).

Particularmente, en la misma posición 1250 del gen CYP17A1 que informamos, varios autores han reportado una mutación de cambio de sentido erróneo c.1250T>G; p.Phe417Cys, la cual causa deficiencia de la actividad enzimática de la 17-20-liasa (17, 18). Esta mutación se localiza en el dominio C-terminal de la proteína que podría alterar significativamente la función de este dominio y la regulación de la actividad de la 17-20-liasa, además del plegamiento de la proteína y de la incorporación del grupo hemo (17-19).

Dado que la mutación c.1250T>G; p.Phe417Cys en el gen CYP17A1 ocurre en la misma posición en la que reportamos la nueva mutación, se podría sugerir que estos mismos defectos en la enzima podrían estar relacionados con la variante reportada en este estudio y al ser una nueva mutación reportada, no existe una caracterización específica de la HAC relacionada con esta mutación; en ese sentido, no hay diferencias en el tratamiento instaurado, sin embargo, la importancia radica en el conocimiento futuro de otros casos de HAC relacionados con la misma mutación para identificar rasgos clínicos diferenciales.

Conclusiones

La HAC es la causa más frecuente de desarrollo sexual diferente. La caracterización genética de las variantes en el gen CYP17A1 contribuye a un mejor entendimiento de la correlación genotipo-

fenotipo en esta entidad y la identificación de nuevas mutaciones ofrece herramientas para el asesoramiento genético a pacientes y sus familias, permite desde lo molecular justificar las manifestaciones clínicas y hace posible establecer una medicina personalizada y, con ello, mejorar la evolución y el pronóstico.

Se sugiere que la variante c.1250T>C; p.Phe417Ser identificada en el gen CYP17A, reportada por primera vez en la literatura, podría estar relacionada con el cuadro clínico y la deficiencia enzimática que constituyen uno de los tipos de HAC. Se requiere realizar el análisis genético en mayor número de pacientes colombianos con esta condición, con el objetivo de determinar la frecuencia de esta variante y con ello establecer las características diferenciales de este tipo en particular.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración de este manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- [1] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194-210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31431-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9)
- [2] Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):275-96. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.002>
- [3] Miller WL. Rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(3):R125-41. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0279>
- [4] Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-Hydroxylation Deficiency in Man.

- 1966;45(12):1946–54. <https://doi.org/10.1172/JCI105499>
- [5] Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: An illustrative review. *J Hum Hypertens.* 2018;32(2):150–7. <https://doi.org/10.1038/s41371-017-0002-5>
- [6] Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:71–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.002>
- [7] Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and Sequence of the Human Gene for P450c17 (Steroid 17 α -Hydroxylase/17,20 Lyase): Similarity with the Gene for P450c21. *DNA.* 1987;6(5):439–48. <https://doi.org/10.1089/dna.1987.6.439>
- [8] Durán-Pérez EG, De Lourdes M, Segovia-Palomo A, Sánchez-Pedraza V, Kofman-Alfaro S, Arellano-Montaño S, et al. Desórdenes de la diferenciación sexual por mutaciones en CYP17. *Rev Endocrinol Nutr.* 2009;17(4):153–60.
- [9] Adlyne RA, Karthik B, Packiamary J, Vettriselvi V, Teena K, Shriram M. Clinical, biochemical and genetic characteristics of children with congenital adrenal hyperplasia due to 17 α -hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(8):1051–6. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0050>
- [10] Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ. Two Prevalent CYP17 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 24 Brazilian Patients with 17-Hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):49–60. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031021>
- [11] Han B, Cheng T, Zhu H, Yu J, Zhu WJ, Song HD, et al. Genetic Analysis of 25 Patients with 5 α -Reductase Deficiency in Chinese Population. *Biomed Res Int.* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1789514>
- [12] Sparkes RS, Klisak I, Miller WL. Regional Mapping of Genes Encoding Human Steroidogenic Enzymes: P450scc to 15q23–q24, Adrenodoxin to 11q22; Adrenodoxin Reductase to 17q24–q25; and P450c17 to 10q24–q25. *DNA Cell Biol.* 1991;10(5):359–65. <https://doi.org/10.1089/dna.1991.10.359>
- [13] Kim YM, Kang M, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Ohn JH, et al. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17,20-lyase Deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. *Metabolism.* 2014;63(1):42–9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.015>
- [14] Zhou Y, Xue X, Shi P, Lu Q, Lv S. Multidisciplinary team management of 46, XY 17 β -hydroxylase deficiency: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2021;49(3). <https://doi.org/10.1177/0300060521993965>
- [15] Chen H, Yuan K, Zhang B, Jia Z, Chen C, Zhu Y, et al. A Novel Compound Heterozygous CYP17A1 Variant Causes 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase deficiency. *Front Genet.* 2019;10:1–9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00996>
- [16] Escamilla-Márquez MA, Garduño-García JD, Ordóñez-Sánchez ML, Reza-Albarrán A, Tusie-Luna MT, Gómez Pérez FJ, et al. Primary amenorrhea in two sisters: Description of a Mexican family with 17 β hydroxylase-17 lyase deficiency caused by arginine stop mutation. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(9):733–5. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.652718>
- [17] Biason-Lauber A, Leiberman E, Zachmann M. A single amino acid substitution in the putative redox partner-binding site of P450c17 as cause of isolated 17,20-lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3807–12. <https://doi.org/10.1210/jc.82.11.3807>
- [18] Biason-Lauber A, Kempken B, Werder E, Forest MG, Einaudi S, Ranke MB, et al. Study Enzymatic Activity Regulation: Role

- of Phosphorylation. 2000;85(3):1226-31.
<https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6475>
- [19] Gupta MK, Geller DH, Auchus RJ. Pitfalls
in characterizing P450c17 mutations

associated with isolated 17,20-lyase
deficiency. J Clin Endocrinol Metab.
2001;86(9):4416-23. [https://doi.
org/10.1210/jcem.86.9.7812](https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7812)