



Artículo de revisión

Desórdenes de la diferenciación sexual por mutaciones en CYP17

Edgar Gerardo Durán-Pérez,* María de Lourdes González del Rincón,**
Oscar Tarsicio Moreno-Loza,* Mónica Dennise Martín de Saro,**
Antonio Segovia-Palomo,* Valentín Sánchez-Pedraza,* Susana Kofman-Alfaro,**
Sara Arellano-Montaño,* Gloria Eugenia Queipo-García**

Resumen

La deficiencia de la enzima P450c17 (CYP17) también conocida como deficiencia de 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa (17OHD) es una causa poco frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) secundaria a mutaciones en el gen CYP17A1, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Clínicamente, la deficiencia de 17 α -hidroxilasa, 17,20 liasa se caracteriza por hipertensión con hipocalemia y alcalosis metabólica aunados al desorden de diferenciación sexual (DSD) que se manifiesta como pseudohermafroditismo masculino en pacientes XY, e hipogonadismo hipergonadotrópico (con amenorrea y falta de desarrollo de caracteres sexuales) en pacientes con cariotipo XX. El abordaje diagnóstico incluye la valoración clínica y bioquímica, sin embargo el diagnóstico definitivo se realiza buscando la mutación en ambos alelos del gen CYP17. El tratamiento de estas pacientes debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario y con experiencia en esta patología. El presente artículo pretende brindar una información actualizada del tema.

Palabras clave: Deficiencia de CYP 17, desorden de diferenciación sexual, hipertensión con hipocalemia.

Introducción

El citocromo P450c17 (CYP17) es una enzima microsomal de gran importancia en la vía esteroidogénica por que tiene actividad de 17 α -hidroxilasa y 17,20 liasa. Está involucrada en la producción de mineralocorticoides y glucocorticoides en la glándula suprarrenal, y de esteroides sexuales tanto en suprarrenal como en gónada.¹ Cataliza la conversión de pregnenolona a 17-hidroxipregnanolona, y de progesterona a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) por medio de su actividad de 17 α -hidroxilasa mientras que la acción

Abstract

P450c17 (CYP17) enzyme deficiency, also referred to as 17-alpha-hydroxylase/17,20 lyase deficiency (17OHD) is a rare cause of congenital adrenal hyperplasia resulting from mutations in the CYP17A1 gene with an autosomal recessive inheritance pattern. Clinical manifestations of 17OHD include hypertension with hypokalemia and metabolic alkalosis with a disorder of sexual development (DSD) expressed as male pseudohermaphroditism in XY patients, and hypergonadotrophic hypogonadism (with amenorrhea and lack of secondary sexual development) in XX patients. Diagnostic tests should include clinical and biochemical evaluation, however the definitive diagnosis is performed searching for the mutation in both alleles of the CYP17 gene. Treatment of these patients should be performed by a multidisciplinary team whose members are experienced in this subject.

Key words: CYP17 deficiency, DSD, hypokalemic hypertension.

de la 17,20 liasa convierte la 17-hidroxipregnenolona a dehidroepiandrostenediona (DHEA), y la 17 OHP a androstenediona.² Por lo tanto, mientras que para la producción de corticoesteroides sólo se requiere la actividad 17 α -hidroxilasa, la actividad de la 17-20 liasa es necesaria para la síntesis de hormonas sexuales (Figura 1).³

Las mutaciones en el gen CYP17A1 causan la deficiencia de esta enzima que puede resultar en dos formas diferentes de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC): la deficiencia combinada de 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa y la deficiencia aislada de 17,20 liasa, la primera es mucho más frecuente.¹

* Servicio de Endocrinología. Hospital General de México – Universidad Nacional Autónoma de México.

** Servicio de Genética Médica. Hospital General de México – Universidad Nacional Autónoma de México.

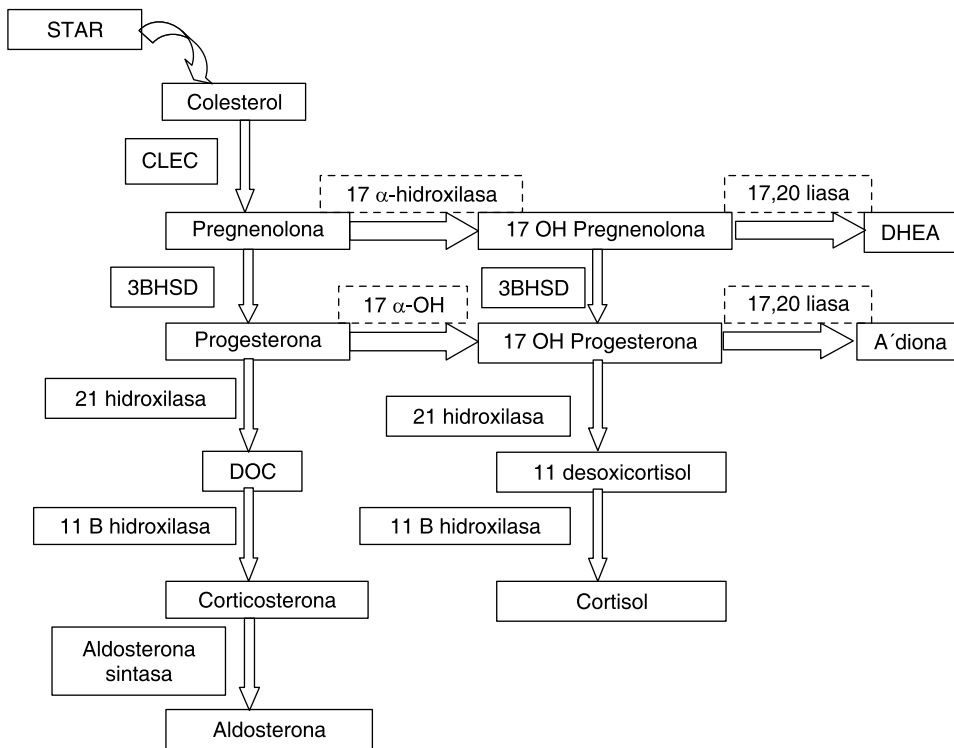


Figura 1. Esteroidogénesis adrenal. Star: proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis. CLEC: Cadena lateral de escisión de colesterol. 17 α -OH: 17 α -hidroxilasa. 3BHSD: 3B hidroxiesteroide dehidrogenasa. DOC: Deoxicorticosterona. DHEA: Dehidroepiandrostenediona. A⁴diona: androstenediona. En los cuadros con línea punteada se señala los sitios de acción de la CYP 17.²⁷

Epidemiología

La HSC por deficiencia de la CYP17 es una enfermedad rara, con patrón de herencia autosómico recesivo. La incidencia aproximada es de 1:50,000 a 1:100,000 recién nacidos vivos. Representa el 1% de todas las causas de HSC y es más frecuente en familias con consanguinidad⁴ o en poblaciones endogámicas y en ciertas zonas geográficas como Canadá y Brasil; en este último país es la segunda causa de HSC, superada sólo por la deficiencia de 21 hidroxilasa (CYP21).⁵

Fisiopatología

Un defecto en la 17 α -hidroxilación tanto en corteza adrenal como en las gónadas resulta en un deterioro de la síntesis de 17-OHP y 17 hidroxipregnenolona, así como de cortisol, estrógenos y andrógenos lo que condiciona tanto en pacientes 46,XX como 46,XY el desarrollo de un fenotipo femenino y un cuadro clínico y hormonal compatible con hipogonadismo hipergonadotrópico. La disminución en la síntesis de cortisol provoca un aumento de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) lo cual resulta en excesiva secreción de 17 deoxiesteroides por la corteza adrenal, incluyendo mineralocorticoides: deoxicorticosterona (DOC), corticosterona y 18 hidroxycorticosterona.⁶

Cuadro clínico

Las características clínicas de la 17OHD fueron descritas hace casi 40 años⁷ y son hipertensión, hipocalcemia, e infantilismo sexual en individuos con fenotipo femenino. En reportes subsecuentes se ha identificado a la 17OHD no sólo como causa de pseudohermafroditismo masculino⁸ sino también como causa de infantilismo sexual en individuos 46,XY (*Cuadro I*).⁹

Las concentraciones de aldosterona son variables y se cree que el exceso de mineralocorticoides está inducido por exceso de DOC en más del 80% de los casos.¹⁰

El exceso de mineralocorticoides como DOC y corticosterona produce hipertensión arterial, alcalosis hipocalémica y supresión del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).¹¹ Debido a la actividad glucocorticoide débil de la DOC la crisis adrenal es rara.¹²

La falta concomitante de actividad de 17,20 liasa en la gónada ocasiona la falta de producción de esteroides sexuales, por ello los individuos 46,XX afectados tienen genitales internos y externos femeninos normales; presentan ausencia de desarrollo mamario e hipogonadismo con niveles elevados de hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) con amenorrea primaria (secundario a la ausencia de estrógenos principalmente) y vello púbico y axilar escaso o ausente (debido a que no

Cuadro I. Características clínicas de deficiencia de CYP17 en pacientes con cariotipo 46XY.^{7,8,12}

	<u>Deficiencia combinada: 17 α-hidroxilasa y 17,20 liasa</u>	<u>Deficiencia aislada: de 17,20 liasa</u>
Patrón herencia	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo
Genitales	Femeninos, ambiguos o masculinos hipoplásicos o micropene	Femeninos, ambiguos o masculinos hipoplásicos o micropene
Derivados de conductos Wolffianos	Ausentes o hipoplásicos	Ausentes o hipoplásicos
Derivados de conductos Müllerianos	Ausentes	Ausentes
Gónadas	Testículos	Testículos
Hallazgos asociados	Ginecomastia, hipertensión	Ginecomastia
Perfil hormonal	Disminuidas: testosterona, cortisol, 17 OHP Aumentadas: LH, FSH, ACTH, DOC, corticosterona y progesterona Renina baja con alcalosis hipocalémica	Disminuidas: testosterona, DHEA, androstenediona y estradiol Aumentadas: LH, FSH, ACTH, 17 OHP, 17 hidroxipregnenolona, corticosterona y progesterona. Renina y cortisol pueden estar normales No hay alcalosis hipocalémica

Cuadro II. Características clínicas de deficiencia de CYP17 en pacientes con cariotipo 46XX.^{7,25}

	<u>Deficiencia combinada: 17 α-hidroxilasa y 17,20 liasa</u>	<u>Deficiencia aislada: de 17,20 liasa</u>
Patrón herencia	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo
Genitales	Femeninos	Femeninos
Derivados de conductos Wolffianos	Ausentes	Ausentes
Derivados de conductos Müllerianos	Presentes. Pueden estar hipoplásicos	Presentes
Gónadas	Ovarios. A menudo folículos atrésicos y múltiples quistes	Ovarios
Hallazgos asociados	Amenorrea primaria, retraso o ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Hipertensión	Pubertad retrasada, oligomenorrea o amenorrea secundaria
Perfil hormonal	Disminuidas: estradiol, cortisol, 17 OHP. Aumentadas: LH, FSH, ACTH, DOC, corticosterona y progesterona Renina baja con alcalosis hipocalémica	Disminuidas o normales: DHEA, androstenediona y estradiol. Aumentadas o normales: LH, FSH, ACTH, 17 OHP, 17 hidroxipregnenolona, corticosterona y progesterona Renina y cortisol pueden estar normales No hay alcalosis hipocalémica.

existe producción de andrógenos ováricos o adrenales); en los ovarios se observa una proporción alta de folículos atrésicos y un aumento en el número de quistes foliculares (Cuadro II).⁶

Los pacientes 46,XY con deficiencia combinada completa de CYP17 presentan un fenotipo femenino normal y suelen ser diagnosticados en la adolescencia o edad adulta

por presentar hipertensión hiporreninémica, aldosterona en rangos bajos o normales, alcalosis metabólica con hipocalcemia y falta del desarrollo puberal con amenorrea (Cuadro I). Tienen genitales externos femeninos y bolsa vaginal ciega con ausencia de müllerianos. Generalmente se encuentran testículos intraabdominales o en canal inguinal y las hernias inguinales son comunes.

La edad ósea frecuentemente es retrasada y hay aumento del crecimiento lineal que puede llevar a estatura alta. El vello púbico y axilar está ausente o escaso. El hipogonadismo hipergonadotrópico se asocia con ausencia de caracteres sexuales secundarios (Figura 2).^{2,6,10}

Diez al 15% de los pacientes con deficiencia de CYP 17 se presentan sin hipertensión y/o alteraciones en el potasio, lo cual se cree que ocurre debido a que en estos pacientes existe algo de actividad residual de la enzima.

Se ha demostrado que 5% de la actividad catalítica de 17-20 liasa puede ser suficiente para el desarrollo de caracteres sexuales secundarios particularmente en pacientes XX.¹³

Existen variaciones en las características clínicas y bioquímicas en estos pacientes como la deficiencia parcial de CYP17 y el déficit aislado de 17,20 liasa.

La deficiencia parcial de CYP17 presenta amplia variabilidad clínica debido a la producción residual de estrógenos y andrógenos, por lo que pueden presentar desarrollo de mamas y vello púbico, oligomenorrea o amenorrea secundaria, quistes ováricos recurrentes; y bioquímicamente progesterona sérica elevada con 17OHP aumentada o normal.¹⁴

El déficit aislado de 17,20 liasa se ha descrito tanto en individuos 46,XY como en 46,XX. Éste no es una forma de HSC en el sentido estricto, pues afecta únicamente la biosíntesis de andrógenos, no existiendo alteración en la producción de cortisol ni hipersecreción de ACTH. En pacientes XY suele manifestarse con ambigüedad genital y en

ocasiones, en ausencia de cualquier otro signo funcional, se les cataloga como hipospadias aislados. En mujeres, salvo circunstancias particulares, el diagnóstico será tardío y se sospecha ante un retraso puberal acompañado de hipogonadismo hipergonadotrópico (Cuadros I y II).¹⁵

Se han descrito formas que se presentan como un déficit aislado de 17,20 liasa en la infancia y que evolucionan con la edad hacia un déficit combinado de 17 α -hidroxilasa y 17,20 liasa.¹⁵

La severidad de la enfermedad varía en función de la actividad enzimática que conserve la proteína. Pero la edad de inicio de la hipertensión, el grado de hipocalcemia, y la tasa de producción de aldosterona varía incluso entre pacientes que tienen mutaciones que inactivan por completo a la enzima.¹³

Genética

La enzima microsomal P450c17 es codificada por el gen CYP17A1 localizado en el cromosoma 10q24.3, formado por 8 exones y 7 intrones, con una longitud de 13 kb (Figura 3).²⁷ Se expresa en glándulas suprarrenales y gónadas, pero no lo hace en placenta o células ováricas de la granulosa.¹⁶

Como se mencionó anteriormente, la deficiencia de CYP17 se hereda con un patrón autosómico recesivo. Se han descrito más de 50 mutaciones diferentes en CYP17, la serie más grande reportada es de 24 pacientes pertenecientes a 19 familias en Brasil, de las que 6 (32%)

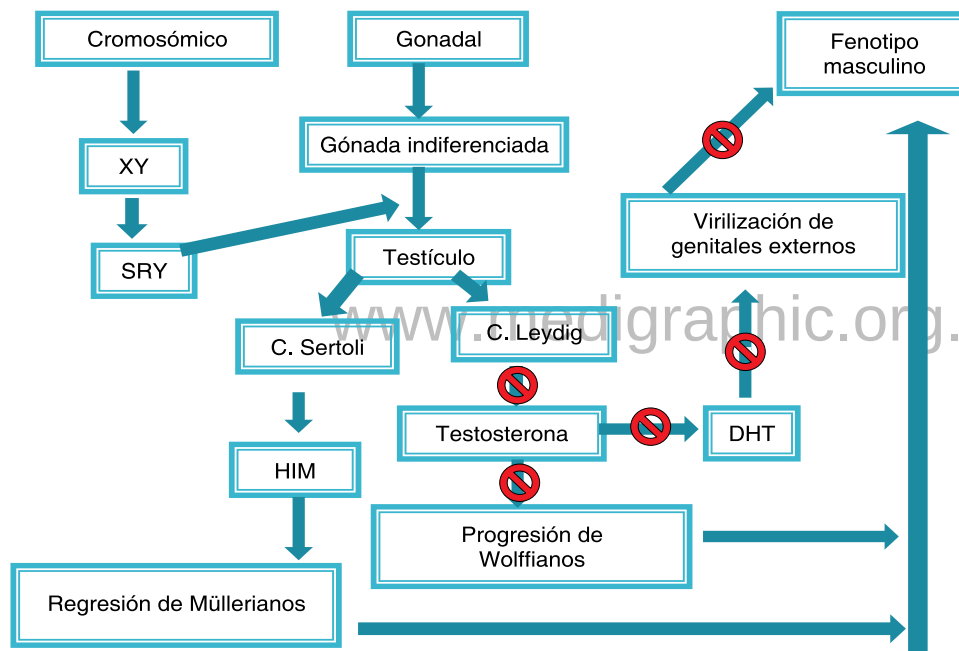


Figura 2. Diferenciación sexual masculina y el bloqueo en los pacientes con mutaciones en CYP17. En estos pacientes no existe producción de testosterona en testículo por lo cual no se lleva a cabo la progresión de Wolffianos ni la virilización de genitales externos, lo que condiciona la presencia de un fenotipo femenino en pacientes 46,XY con la deficiencia combinada. En círculo los sitios de bloqueo de progresión de la diferenciación sexual normal. HIM: hormona inhibidora de Müllerianos, DHT: dehidrotestosterona.

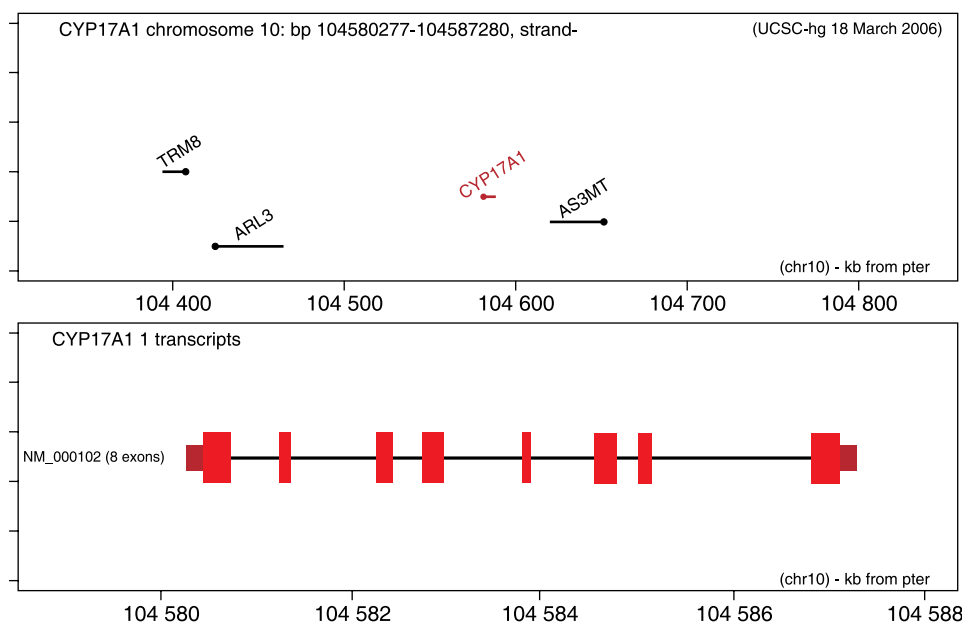


Figura 3. Imagen de la estructura del gen de CYP17.²⁷

reportaron el antecedente de consanguinidad; en esta serie se documentaron 7 mutaciones nuevas. Otras mutaciones descritas incluyen inserciones o deleciones que condicionan deficiencia de 17 α -hidroxilasa o 17-20 liasa parcial o completa, combinada o aislada.¹⁷ En el *cuadro III* se hace referencia a la mayoría de las mutaciones reportadas en la literatura.

Se han realizado revisiones para determinar cuáles son las mutaciones más frecuentes en diversas poblaciones y se ha tratado de establecer una relación genotipo-fenotipo en poblaciones europeas,¹⁸ asiáticas^{19,20} y en Brasil.

En la literatura existe solamente un reporte de HSC por 17OHD en población mexicana: el caso de un paciente 46,XY heterocigoto compuesto para dos mutaciones en el gen *CYP17A1* que no ha sido reportada en otras poblaciones.

Diagnóstico

En el caso del déficit de 17 α -hidroxilasa el diagnóstico se realiza al observar cifras bajas, incluso deprimidas, de todos los esteroides 17-hidroxilados C21 y C19 y la ausencia de su elevación tras estímulo con ACTH. Paralelamente, las tasas plasmáticas de DOC, corticosterona y 18-corticosterona están levadas, presentan una respuesta exagerada a la ACTH y son frenadas por dexametasona. Las concentraciones elevadas de progesterona y pregnenolona (basales y/o posterior a estímulo con ACTH) y una respuesta muy insuficiente de la testosterona a la estimulación por hormona gonadotropina coriónica (hGC) confirman el diagnóstico.^{15,21}

La progesterona se encuentra alta en todos los pacientes con deficiencia combinada de CYP17, por lo que la medición de ésta suele ser útil cuando no es posible medir DOC.²¹ Para diferenciar entre deficiencia combinada (17 α -hidroxilasa/17,20 liasa) y deficiencia aislada (17,20 liasa), es útil medir 17-OHP la cual se encuentra aumentada en la deficiencia aislada y disminuida en la combinada.^{3,17}

En cuanto al diagnóstico diferencial hay que señalar que la presencia de hipocalcemia e hipertensión arterial de reciente diagnóstico en pacientes jóvenes nos obliga a descartar como probable etiología diversas enfermedades endocrinológicas como el hiperaldosteronismo primario con sus diferentes etiologías. Es importante tomar en cuenta que la prescripción de tratamiento antihipertensivo con diuréticos cuando no se cuenta aún con el diagnóstico puede provocar o agravar la hipocalcemia.²²

La forma completa de insensibilidad a andrógenos podría ser confundida con esta patología en el paciente 46,XY; el error diagnóstico es habitual si no se reconoce la hipertensión, o en ausencia de un estudio hormonal orientado.

La deficiencia parcial de CYP17 debe ser distinguida de disgenesia gonadal mixta, falla ovárica prematura y síndrome de ovarios poliquísticos. En estos casos la concentración elevada de progesterona ofrece un valor clave en el diagnóstico diferencial.¹⁴

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo por estudio genético molecular por medio de la secuenciación automatizada del gen (exones y región intrón-exón) con la finalidad de documentar la mutación o mutaciones específicas.

Cuadro III. Mutaciones reportadas de CYP 17.

Fenotipo	Tipo de mutación	Mutación	Cambio de aminoácido	Codón	
Deficiencia de 17- α hidroxilasa/ 17,20-liasa	Sentido equivocado /Sin sentido	TACc-TAA	Tyr-Term	27	
		TAT-TCT	Tyr-Ser	64	
		TTC-TGC	Phe-Cys	93	
		CGG-CAG	Arg-Gln	96	
		gCGG-TGG	Arg-Trp	96	
		cTTC-GTC	Phe-Val	114	
		GAC-GTC	Asp-Val	116	
		tTAC-AAC	Tyr-Asn	201	
		cAAG-TAG	Lys-Term	388	
		GCG-GTG	Ala-Val	398	
		CCG-CTG	Pro-Leu	428	
		CCC-CTC	Pro-Leu	434	
		TTC-TCC	Phe-Ser	453	
		CGC-CAC*	Arg-His	362	
	Delección pequeña	ATAAA^ATACTtGAAAATTACA		246	
		GAGTGAC^TCTatCACCAACATG		258	
		ACCACC^TCTGtggttaaTGGACCCTGG		309	
		AACCGT^CTCCtccTGCTGGAGGC		350	
	Inserción pequeña	TAAGGGT^ATCatcGCCTTCGCTG		112	
		TAAGGGT^ATCatcGCCTTCGCTG		119	
		AGAAG^CTCTAaCGAGGAGATT		328	
		GGAAGGC^ATCcatcCCCAAGGTGG		479	
	AGG^TAAG*			Nucleótido 2758	
	Delección grande	25 bp nt. 2168-2192			
	Compleja	Ins. 469 bp, Del. 518 bp			
Deficiencia de 17,20-liasa	Sentido equivocado /Sin sentido	cAAT-GAT	Asn-Asp	177	
		cCGT-TGT	Arg-Cys	347	
		TTC-TGC	Phe-Cys	417	
		CGC-CAC	Arg-His	496	
	Delección pequeña	TCTAT^TCGGTtCGTATGGGCA			65

*Única mutación reportada en México²⁸

www.medigraphic.org.mx

Tratamiento

En cuanto a estudios de imagen, podemos observar en una tomografía abdominal el aumento del tamaño de ambas glándulas suprarrenales, en pacientes con cariotipo 46,XY se denota la ausencia o hipoplasia de derivados del conducto de Wolff, derivados müllerianos ausentes y en ocasiones el hallazgo de gónadas (testículos) intraabdominales.²² No es inusual que los pacientes se presenten angustiados debido a que se les documentó ausencia de genitales internos incidentalmente por algún estudio de imagen.

El tratamiento a largo plazo con glucocorticoides es necesario para frenar la secreción de ACTH y así disminuir la DOC sérica y reducir la hipertensión arterial. No se ha reportado cómo considerar la eficacia del tratamiento con glucocorticoides a diferencia de otras HSC como la deficiencia de CYP21 en la que la eficiencia del tratamiento se puede monitorizar con las concentraciones de 17 OHP.²³ En el caso de deficiencia combinada de CYP17 se pudiera

Cuadro IV. Manejo perioperatorio de pacientes con HSC.¹⁷

	Infante	Niño	Adulto
Preoperatorio	HC 25 mg VO	HC 25 mg VO	HC 25 mg VO
Durante el procedimiento	HC 25 mg IV	HC 50 mg IV	HC 100 mg IV
Primeras 24 hrs. del postoperatorio	HC 10 mg IV cada 6 hrs.	HC 20 mg IV cada 6 hrs.	HC 40 mg IV cada 6 hrs.
Día 1 del postoperatorio	Disminuir el 50% si no hay complicaciones (puede cambiarse a VO).		
Día 2 del postoperatorio	Disminuir 50% y cambiar la frecuencia a cada 8 hrs.		
Día 3 del postoperatorio	Reasumir el régimen habitual.		

HC: hidrocortisona. VO: vía oral. IV: intravenoso.

considerar como eficacia la disminución sérica de DOC, sin embargo aún no se han reportado estudios clínicos al respecto. Las dosis de glucocorticoides recomendada en adolescentes y adultos es de 5 a 7.5 mg de prednisona por día dividido en dos dosis, o dexametasona 0.25 a 0.5 mg una vez por día.²³

Para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la hipocalcemia se puede considerar el uso de fármacos antagonistas de aldosterona que ayudan a controlar ambas, aunque tampoco hay estudios clínicos al respecto. En el caso de los pacientes 46,XY se deben extirpar los testículos intraabdominales (remanentes gonadales) a fin de evitar malignización de los mismos. El riesgo de desarrollar neoplasias de las células germinales (principalmente gonadoblastomas) no se ha reportado en la deficiencia de CYP17, pero en otras patologías similares se ha reportado un riesgo de hasta 28%.²⁴

Tanto los pacientes con cariotipo 46, XX como 46, XY con deficiencia combinada de CYP17 presentan fenotipo femenino, y dado que nunca han estado expuestos a andrógenos (ni en la vida uterina) siempre asumen una identidad de género femenina. Por tal motivo de ser necesario debe considerarse el tratamiento sustitutivo con estrógenos a partir de los diez u once años para inducir el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y los rasgos físicos de la pubertad. Se recomiendan los estrógenos conjugados a dosis inicial de 0.325 mg diarios.

Se debe ofrecer apoyo psicológico o psiquiátrico en algunos casos para la aceptación de la patología y algunas de sus complicaciones. Todos los pacientes deben de tener evaluación y manejo por largo tiempo en un centro que cuente con un equipo multidisciplinario y con experiencia; es importante mantener una comunicación abierta con el paciente y su familia así como respetar sus decisiones y mantenerlas en estricta confidencialidad.²⁵

Una vez que se ha hecho la evaluación médica e iniciado el tratamiento médico necesario, los aspectos

reconstructivos pueden ser añadidos. El tipo de reparación quirúrgica debe ser acorde con la anatomía individual de cada paciente, haciendo énfasis en el resultado funcional más que en la apariencia cosmética.²⁶

El déficit aislado de 17,20 liasa no requiere un tratamiento particular.^{15,24}

En caso de cirugía, para extracción de remanentes gonadales o cirugía el paciente requiere tratamiento con glucocorticoides ajustado a dosis de estrés. Durante el preoperatorio debe de administrarse hidrocortisona 25 mg vía oral o intravenosa; durante el procedimiento quirúrgico se sugiere administrar de 25 a 50 mg intravenosos de hidrocortisona, preferentemente en infusión. Finalmente en las primeras 24 horas del postoperatorio se debe continuar la administración de hidrocortisona a dosis de 10 a 20 mg intravenosos cada 6 hrs, con reducción paulatina en los siguientes 3 días hasta llegar a la dosis habitual. En adultos es necesario administrar dosis más altas (Cuadro IV).²⁶

Bibliografía

1. Auchus RJ. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 101-119.
2. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 289-300.
3. Rosa F, Duff M, Meyer M, Lang-Muritano M, Balercia G, Boscaro M, Kemal Topaloglu A, Mioni R, Fallo F, Zuliani L, Mantero F, Schoenle EJ, Biason-Lauber A. P450c deficiency: clinical and molecular characterization of six patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1000-1007.
4. Ergun-Longmire B, Auchus RJ, Papari-Zareei M, Susan Tansil S, Wilson RC, Maria I. New two novel mutations found in a patient with 17-hydroxylase enzyme deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4179-4182.
5. Costa-Santos M, Claudio E, Dias EP, Auchus RJ. Two intronic mutations cause 17- hydroxylase deficiency by disrupting

- splice acceptor sites: Direct demonstration of aberrant splicing and absent enzyme activity by expression of the entire CYP17 gene in HEK-293 cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 43-48.
6. Achermann JC, Hughes IA. *Disorders of sex development*. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS and Reed Larsen P. Williams Textbook of endocrinology. Saunders Elsevier, 2008: 816-818.
 7. Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 1946-1954.
 8. New MI, Suvannakul L. Male pseudohermaphroditism due to 17 α -hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1970; 49:1930-1941.
 9. Bricaire H, Luton JP, Laudat P, Legrand JC, Turpin G, Corvol P, Lemmer M. A new male pseudo-hermaphroditism associated with hypertension due to a block of 17 α -hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 67-72.
 10. Stewart PM. *Congenital adrenal hyperplasia*. En Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS and Reed Larsen P. Williams Textbook of endocrinology. Saunders Elsevier, 2008: 485-494.
 11. Barrón-Urbe C. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pérez Sánchez PL, Medrano Ortiz de Zárate ME, Reza Albarrán A. Pruebas diagnósticas en endocrinología. *Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología* 2008: 325-332.
 12. Mohaupt MG. The role of adrenal steroidogenesis in arterial hypertension. *Endocr Rev* 2008; 13: 133-144.
 13. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α hydroxylase/17-20lyasedeficiency: From Clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991; 12: 91-108.
 14. Tian Q, Zhang Y, Lu Z. Partial 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency-clinical report of five Chinese 46,XX cases. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(7): 362-367.
 15. Forest MG, Castro-Feijóo L. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M, Audí L, Diéguez C, Moya M, Bergadá C et al. *Endocrinología Pediátrica* 2002; 3: 970-1005.
 16. Müssig K, Kaltenbach S, Machicao F, Maser-Gluth C, Hartmann MF. 17 α -hydroxylase/17,20-Lyase deficiency caused by a novel homozygous mutation (Y27Stop) in the Cytochrome CYP17 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4362-4365.
 17. Van Der Akker ELT, Koper JW, Boehmer ALM, Themmen APN, Verhoef-Post M, Timmermen MA, Otten BJ, Drop SLS, De Jong FH. Differential inhibition of 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase activities by three novel missense CYP17 mutations identified in patients with P450C17 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5714-5721.
 18. Imai T, Yanase T, Waterman MR, Simpson ER, Pratt JJ. Canadian Mennonites and individuals residing in the Friesland region of The Netherlands share the same molecular basis of 17 α -hydroxylase deficiency. *Hum Genet* 1992; 89(1): 95-96.
 19. Miura K, Yasuda K, Yanase T, Yamakita N, Sasano H, Nawata H, Inoue M, Fukaya T, Shizuta Y. Mutation of cytochrome P-45017 α gene (CYP17) in a Japanese patient previously reported as having glucocorticoid-responsive hyperaldosteronism: with a review of Japanese patients with mutations of CYP17. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(10): 3797-3801.
 20. Yang J, Cui B, Sun S, Shi T, Zheng S, Bi Y, Liu J, Zhao Y, Chen J, Ning G, Li X. Phenotype-genotype correlation in eight Chinese 17 α -hydroxylase/17,20 lyase-deficiency patients with five novel mutations of CYP17A1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3619-3625.
 21. Martin RM, Lin CH, Costa EM, de Oliveira ML, Carrilho A, Villar E, Longui CA, mandioca BB. P450c17 deficiency in brazilian patients: biochemical diagnosis through Progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5739-5746.
 22. Durán-Pérez EG, Moreno-Loza OT, Ruíz-Betanzos R, Sánchez-Pedraza V. Paciente con hipocalcemia, hipertensión arterial, amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. En: Mendoza Zubieta V, Vergara López A, Reza Albarrán A: Casos clínicos en endocrinología. *Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología* 2009: 225-232.
 23. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-788.
 24. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Lawson Wilkins Pediatric Society/European Society for Pediatric Endocrinology Consensus Grup. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006; 2: 148-162.
 25. *Consortium on the management of disorders of sex differentiation*. Clinical guidelines: for the management of disorders of sex development in childhood, <<http://www.dsdguidelines.org>>;2006.
 26. New MI, Ghizzoni L, Lin-Su K. An update of congenital adrenal hyperplasia. En: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology* 2007; 2: 227-239.
 27. http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_CYP17A1.html
 28. Najera N, Garibay N, Pastrana Y, Palma I, Peña YR, Pérez J, Coyote N, Hidalgo A, Kofma-Alfaro S, Queipo G. Loss of cytochrome P450 17A1 protein expression in a 17 α -hydroxylase/17,20-lyase-deficient 46,XY female caused by two novel mutations in the CYP17A1 gene. *Endocr Pathol* 2009; 20(4): 249-255.

Correspondencia:

Edgar Gerardo Durán-Pérez

Correo electrónico: edurandr@gmail.com.

Teléfono: 50043852 y 50043851.

Hospital General de México, pabellón 404B,
Calle Dr. Balmis Núm. 148, Colonia Doctores,
Delegación Cuauhtémoc, 06726, México,
Distrito Federal