

Störungen der Bildung von Sexualsteroidhormonen und Hyperandrogenämie bei der Frau

Bekannte Enzymdefekte der Steroidhormonsynthese werden autosomal-rezessiv vererbt und führen entweder zu einem Mangel oder einem Überschuss an Sexualhormonen. Im Fall eines Androgenmangels kommt es bei einem 46,XY-Karyotyp zu einem weiblichen oder intersexuellen (wenn eine gewisse Enzym-Restaktivität vorhanden ist) äußeren Genitale. Da die Testes AMH (Anti-Müller-Hormon) produzieren, sind Müller-Strukturen (Tuben, Uterus und oberer Anteil der Vagina) nicht vorhanden. Im Falle einer verstärkten Androgenproduktion kommt es bei einem 46,XX-Karyotyp zu einer Virilisierung des Genitales. Für eine orientierende Hormondiagnostik empfiehlt sich die morgendliche Bestimmung von Testosteron, Estradiol, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Androstendion, 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) sowie FSH und LH. Die Bestimmung von FSH und LH sollte bei weiblichen Personen ab der Pubertät in der frühen Follikelphase erfolgen.

Defekte der Steroidhormonproduktion als isolierte Störungen

Die Steroidhormonsynthese erfolgt größtenteils in den Nebennieren und Gonaden (**Abb. 1**). Die Steroidhormonbiosynthese geht von Cholesterin aus. Der Transport von Cholesterin von der äußeren zur inneren Mitochondrienmembran wird durch das STAR-Protein („steroidogenic acute regulatory protein“) gesteuert. Mutationen im *STAR*-Gen führen zu einer Verminderung der adrenalen und gonadalen Steroidhormonsynthese [1].

Die Symptomatik wird bereits im Neugeborenenalter manifest und ist durch eine schwere Nebennierenrindeninsuffizienz mit Salzverlust sowie bei männlichem Karyotyp durch ein weibliches oder intersexuelles Genitale gekennzeichnet.

3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase

Die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 β HSD) ist für die Umwandlung von Pregnenolon zu Progesteron, von 17-Hydroxypregnenolon zu 17-Hydroxyprogesteron und von Dehydroepiandrosteron zu Androstendion verantwortlich. Das *HSD3B2*-Gen ist in den Nebennieren und Gonaden exprimiert. Dessen Mutationen führen zur adrenalen Insuffizienz und Störungen der Geschlechtsentwicklung [2]. Kinder mit männlichem Karyotyp weisen Virilisierungsstörungen wie eine Hypospadie auf, Kinder mit weiblichem Karyotyp zeigen aufgrund der vermehrten Bildung adrenaler Androgene wie DHEAS eine Virilisierung. Bei einem schwachen Aktivitätsverlust kommt es nach der Pubertät zu Hirsutismus und Ovarialinsuffizienz im Sinne eines Late-Onset-AGS (adrenogenitales Syndrom, [3]).

17 α -Hydroxylase

Das vom *CYP17*-Gen kodierte Zytochrom P450C17 hat sowohl eine 17 α -Hydroxylase- als auch eine 17,20-Lyase-Aktivität. Die 17 α -Hydroxylase-Domäne ist für die Umwandlung von Pregnenolon zu 17-Hydroxypregnenolon und von Progesteron zu 17 α -Progesteron verantwortlich. Die 17,20-Lyase-Domäne katalysiert die Um-

wandlung von 17-Hydroxypregnenolon zu Dehydroepiandrosteron und von 17 α -Hydroxyprogesteron zu Androstendion. Bei *CYP17*-Mutationen, die zum Ausfall beider Domänen führen, ist die Bildung von Glukokortikoiden und Sexualsteroiden gestört und es werden vermehrt Mineralokortikoide produziert, die zur Hypertonie führen [4]. Bei männlichem Karyotyp ist das äußere Genitale weiblich oder intersexuell und das innere Genitale weist weder Müller- noch Wolff-Strukturen auf. Bei weiblichem Karyotyp liegt ein hypergonadotroper Hypogonadismus mit primärer Amenorrhö aufgrund des Östrogenmangels vor. Bei der isolierten 17,20-Lyase-Defizienz sind die Mineralokortikoide annähernd normal und die Symptomatik beschränkt sich auf die genannten Störungen der Geschlechtsentwicklung.

17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase

Beim 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt ist die Umwandlung von Androstendion zu Testosteron und von Estron zu Estradiol gestört. Mutationen im verantwortlichen Gen (*HSD17B3*) führen bei männlichem Karyotyp aufgrund des Testosteronmangels zu einem weiblichen oder intersexuellen externen Genitale [5]. In der Pubertät treten Virilisierungserscheinungen wie Klitoromegalie und Stimmbruch auf. Typischerweise kommt es zur Entwicklung einer Gynäkomastie. Differenzialdiagnostisch kommt eine partielle Androgeninsensitivität in Frage, bei der allerdings Testosteron im männlichen Bereich liegt.

5 α -Reduktase 2

Beim 5 α -Reduktase-2-Mangel ist die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT), welches die Virilisierung des äußeren Genitales steuert, gestört. Dementsprechend ist das äußere Genitale eher weiblich oder intersexuell bei der Geburt. Müller-Strukturen sind aufgrund der AMH-Wirkung der Hoden nicht vorhanden. Der Sinus urogenitalis verbleibt und es besteht eine Pseudovagina. Dagegen sind die Wolff-Gänge durch die Testosteronwirkung ausgebildet. Die Prostata, deren Entwicklung von DHT abhängig ist, ist als Rudiment dorsal der Urethra lokalisiert und bleibt klein. Die Gonaden liegen extraabdominal, meistens im Leistenkanal oder im Bereich der Labia majora. Das Krankheitsbild wird auch deskriptiv als perineoskrotale Hypospadie mit Pseudovagina (PHP) beschrieben. Ab der Pubertät werden die testosteronvermittelten Effekte wie Stimmbruch oder männlicher Muskelhabitus offensichtlich. Vielfach wurde eine psychische Umorientierung auf die männliche Geschlechtsrolle beobachtet. Über spontane Vaterschaften von Männern mit PHP wurde bisher nicht berichtet. In allen untersuchten Fällen bestand eine schwere Störung der Spermatogenese.

Homozygote weibliche Personen weisen keine Auffälligkeiten der Geschlechtsentwicklung auf, sodass ein Mangel an 5 α -Reduktase 2 die Geschlechtsentwicklung von Frauen offensichtlich nicht beeinträchtigt. Der HCG-Test zeigt den erwarteten Anstieg von Testosteron, während DHT niedrig bleibt, sodass ein erhöhter Testosteron-DHT-Quotient resultiert. Dieser liegt bei klassischem Phänotyp über 50, als obere Normgrenze gilt ein Wert von 16. Die Östrogenspiegel im Blut sind normal, LH- und FSH-Konzentrationen finden sich normwertig oder erhöht. Die genetische Diagnostik erfolgt durch Mutationsnachweis im *SRD5A2*-Gen [6].

Aromatase

Bei einem Defekt der Aromatase, die durch das *CYP19*-Gen kodiert wird, ist die Umwandlung von Androstendion zu Estron und von Testosteron zu Estradiol

gestört. Dementsprechend kommt es zu einer Anhäufung von Testosteron, die bei chromosomal weiblichen Personen zur Virilisierung des äußeren Genitales mit Amenorrhö, gestörter Brustentwicklung und polyzystischen Ovarien führt. Mütter betroffener Kinder berichten über die Entwicklung eines Hirsutismus aufgrund der verstärkten fetalen Androgenproduktion in der Schwangerschaft [7]. Bei Personen mit einem männlichen Karyotyp wurden eine hohe Körpergröße, Osteoporose, Makroorchidismus und Infertilität beobachtet.

21-Hydroxylase

Störungen der 21-Hydroxylase (*P450C21*), die vom *CYP21*-Gen kodiert wird, sind für etwa 85% der Fälle des AGS verantwortlich. In enger Nachbarschaft des funktionellen *CYP21*-Gens ist das Pseudogen *CYP21P* lokalisiert, welches eine 98%ige Homologie zu *CYP21* aufweist. Die meisten Mutationen, die einen 21-Hydroxylase-Mangel verursachen, sind Folge der großen Homologie und räumlichen Nähe von *CYP21* und *CYP21P* und auf Rekombinationsereignisse zwischen den beiden Genen zurückzuführen. Etwa 75% der *CYP21*-Defektallele beruhen auf Genkonversion vom *CYP21P* zum *CYP21*-Gen, 20–25% sind Gendeletionen als Folge illegitimer Rekombination. Klinisch werden 3 Formen des AGS unterschieden, die durch allelische Mutationen dieses Gens bedingt sind. Entsprechend der klinischen Ausprägung, die weitgehend auf der Restaktivität der 21-Hydroxylase beruht, werden auch die unterschiedlichen Mutationen ihrem Schweregrad nach in die Gruppen „Salzverlust“, „einfach virilisierend“ und „nichtklassisch“ eingeordnet [8].

Klassisches AGS

Beim klassischen AGS mit einfacher Virilisierung ist die Umwandlung von 17 α -Hydroxyprogesteron zu 11-Deoxykortisol gestört, sodass die Bildung von Glukokortikoiden eingeschränkt ist. Dies bewirkt eine erhöhte ACTH-Ausschüttung, die eine adrenale Hyperplasie mit verstärkter Androgenproduktion nach sich zieht. Weibliche Betroffene weisen bei Geburt eine Virilisierung des äußeren Genitales

medgen 2011 · 23:244–248
DOI 10.1007/s11825-011-0276-x
© Springer-Verlag 2011

P. Wieacker · S. Preisler-Adams
Störungen der Bildung von Sexualsteroidhormonen und Hyperandrogenämie bei der Frau

Zusammenfassung

Defekte der Steroidhormonsynthese können mit einem Mangel oder Überschuss an Androgenen einhergehen, die zu Störungen der Geschlechtsentwicklung und im weiblichen Geschlecht zur Ovarialinsuffizienz führen.

Schlüsselwörter

Gonadale Steroidhormonsynthese · Hyperandrogenämie · Syndrom polyzystischer Ovarien · Androgenisierung

Disorders of sex steroid hormone production and hyperandrogenemia in women

Abstract

Defects of steroid hormone biosynthesis can be associated with deficient or increased concentrations of androgens leading to disorders of sexual development or ovarian dysfunction.

Keywords

Gonadal steroid hormones · Hyperandrogenemia · Polycystic ovary syndrome · Androgenization

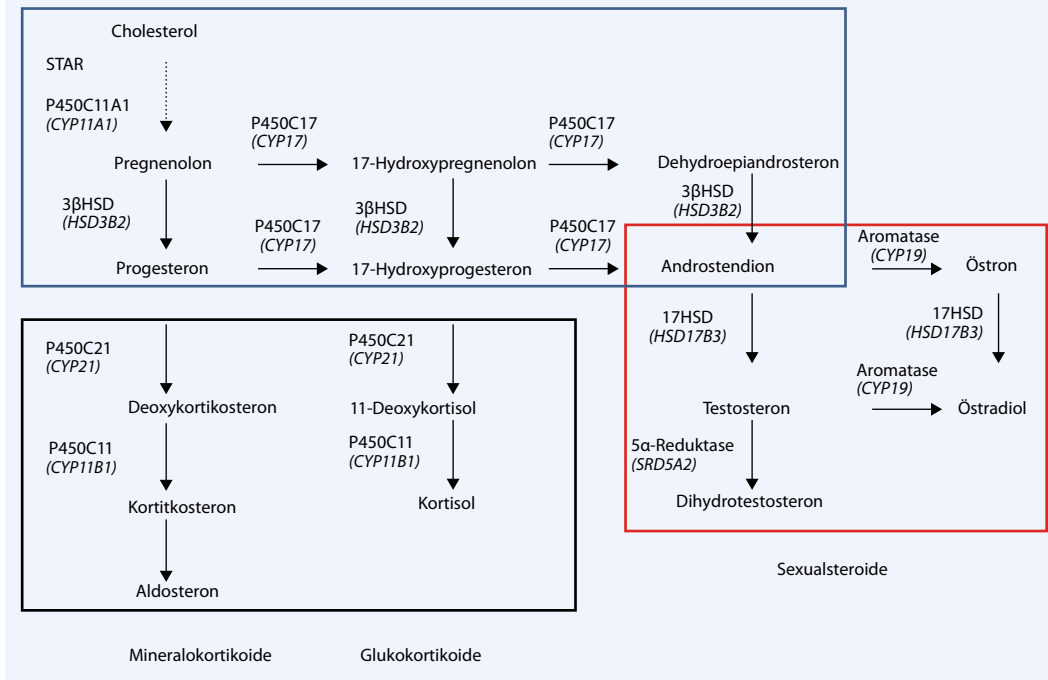


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der Steroidhormonbiosynthese. *Blau umrandet* Reaktionen, die sowohl in den Nebennieren als auch in den Gonaden stattfinden; *rot bzw. schwarz umrandet* solche Reaktionen, die nur in den Gonaden bzw. nur in den Nebennieren stattfinden. *Kursiv* zum jeweiligen Enzym gehörendes Gen

auf, die von leichter Klitorishypertrophie bis zu vollständiger Vermännlichung des äußeren Genitales reichen kann. Männliche Betroffene sind bei Geburt äußerlich meist unauffällig, bei ihnen wird häufig die Diagnose entsprechend später gestellt. Unbehandelt kommt es in beiden Geschlechtern zur Pseudopubertas praecox. Die Therapie der Wahl ist die Substitution mit einem adäquaten Glukokortikoid. Eine Therapie zur Verhinderung bzw. Verminderung der Virilisierung bei einem Mädchen ist durch Dexamethasongabe während der Schwangerschaft möglich. Da dies nur bei weiblichen Feten mit Homozygotie bzw. Compound-Heterozygotie in Frage kommt, kann die Behandlung nach pränataler Diagnostik (im Rahmen einer Chorionzottenbiopsie) zur Bestimmung des Geschlechts und des Genotyps in 7 von 8 Fällen abgesetzt werden [9].

Salzverlust

Beim klassischen AGS mit Salzverlust ist zusätzlich die Umwandlung von Progesteron zu 11-Deoxykortikosteron gestört. Es kommt zur verminderten Bildung von Mineralokortikoiden, was unbehandelt einen Salzverlust mit Exsikkose, Erbrechen, Hyponatriämie und Hyperkaliämie zur Folge hat. Dementsprechend muss zur Abwendung dieser lebensbedrohlichen Situation zusätzlich eine Substitution mit Mineralokortikoiden erfolgen.

Nichtklassisches AGS

Das nichtklassische oder Late-Onset-AGS ist die schwächste Ausprägung des AGS und klinisch überwiegend im weiblichen Geschlecht manifest. Das Spektrum reicht von Hirsutismus, Akne und Seborrhö über polyzystische Ovarien, Oligo- bzw. Amenorrhö und Infertilität bis hin zur Pseudopubertas praecox mit Virilisierung des äußeren Genitales. In etwa 79% der Fälle findet sich mindestens eine Mutation im *21-Hydroxylase*-Gen [10]. Bei der endokrinologischen Diagnostik (Blutentnahme morgens, in der frühen Follikelphase) sollte 17α -Hydroxyprogesteron nicht nur basal, sondern auch nach ACTH-Stimulation bestimmt werden, wobei Konzentrationen gefunden werden, die zwischen denen bei klassischem AGS und Heterozygoten liegen sollten [11]. Die Interpretation einer solchen Untersuchung für diese Fragestellung sollte in einem Labor durchgeführt werden, das über entsprechende Erfahrungen diesbezüglich verfügt.

Schwierigkeiten bei der molekulargenetischen Diagnostik können sich aus der großen Homologie zwischen dem funktionellen und dem Pseudogen ergeben. Da ein Großteil der Mutationen auf Genkonversion, also auf Übertragung verschiedener großer Abschnitte aus dem mehrfach mutierten Pseudogen, beruht, besteht sowohl bei der spezifischen Amplifikation als auch bei der anschließenden Sequen-

zierung die Gefahr des Allel-Dropouts. Die Erfassung von Polymorphismen auch in ansonsten wenig relevanten nichtkodierenden Bereichen des Gens kann über den Nachweis von Heterozygoten die Beurteilung deutlich erleichtern. Eine weitere Schwierigkeit in der Beurteilung stellt das Vorliegen unüblicher Haplotypen dar. So kann z. B. die schwerwiegende Mutation Q318X nicht nur auf Defektallelen mit einem *CYP21*-Gen, sondern auch auf nichtdefizienten Duplikationsallelen vorliegen [12]. Des Weiteren existieren Haplotypen mit Pseudogen-Deletion, was die Bestimmung des Verhältnisses von funktionellem *CYP21*-Gen zum Pseudogen als indirekte Nachweismethode großer Gen-Deletionen/Gen-Konversionen fehleranfällig macht. Seit einigen Jahren steht durch die MLPA-Technik („multiplex ligation-dependent probe amplification“) eine einfache Methode zum Nachweis von Deletionen oder Duplikationen zur Verfügung, die in den meisten Laboren durchgeführt werden kann.

11β-Hydroxylase

Störungen der 11β -Hydroxylase (*P450C11*), die von *CYP11B1* kodiert wird, sind für etwa 5% aller Fälle von AGS verantwortlich [13]. Infolge der verminderten Glukokortikoidsekretion kommt es zur verstärkten ACTH-Produktion und damit zur adre-

nen Hyperplasie, die eine gesteigerte Androgenproduktion und eine Virilisierung im weiblichen Geschlecht zur Folge hat. Die Anhäufung von Deoxykortikosteron vor dem Block bewirkt eine Hypertonie. Bei einem leichteren Ausfall dieses Enzyms kommt es zum Late-Onset-AGS.

Syndromale Erkrankungen des Steroidhormonstoffwechsels

Gewisse Störungen der Steroidhormonproduktion bedingen syndromale Erkrankungen, die mit extragenitalen Manifestationen einhergehen.

Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS) wird durch homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im *DHCR7*-Gen verursacht, welches die Sterol- δ 7-Reduk-

tase kodiert [14]. Dadurch wird die Cholesterinproduktion, der Ausgangsstoff der Steroidhormonproduktion, beeinträchtigt, und es kommt zur Anhäufung von 7-Dehydrocholesterol. Typische Symptome sind u. a. Wachstumsretardierung mit Mikrozephalie, mentale Retardierung, Kleinhirnhypoplasie, Ptosis, Katarakt, Gaumenspalte, Polydaktylie und Syndaktylie, Herzfehler, Lungenhypoplasie, Pylorusstenose, Gallenblasenhypoplasie, Fehlbildungen der harnableitenden Wege und intersexuelles Genitale mit Hypospadie und Kryptorchismus. Die Diagnose wird durch Bestimmung von 7-Dehydrocholesterol gestellt und kann durch einen Gentest bestätigt werden. Eine Pränataldiagnostik ist durch Gentest nach Chorionzottenbiopsie oder Metabolitbestimmung im Fruchtwasser möglich. Stark erniedrigte Estriolwerte im Rahmen eines Triple-Tests können auf diese Erkrankung hinweisen.

„Antley-Bixler syndrome-like phenotype“

Während das Antley-Bixler-Syndrom durch Mutationen im *FGFR2*-Gen verursacht wird, wird der „Antley-Bixler syndrome-like phenotype“ durch einen Defekt der Zytochrom-P450-Oxidoreduktase bedingt, welche durch das *POR*-Gen kodiert wird [15]. Betroffene weisen eine kombinierte 17-Hydroxylase und 21-Hydroxylase-Defizienz auf. Progesteron und Pregnenolon sowie 17 α -Hydroxyprogesteron sind erhöht. Androgene sind erniedrigt oder normal. ACTH ist leicht erhöht und führt zu einer adrenalen Hyperplasie. Bei männlichem Geschlecht findet sich ein intersexuelles Genitale mit Mikropenis, Hypospadie, Scrotum bifidum und Kryptorchismus. Im weiblichen Geschlecht liegen hypoplastische oder fusionierte Labien, Klitoromegalie, vesikovaginale Fistel und ein PCO-Syn-

Hier steht eine Anzeige.

drom vor. Weitere Symptome sind Wachstumsretardierung, Mittelgesichtshypoplasie, Hypertelorismus, Kraniosynostose, Choanalstenose oder -atresie, Laryngo- und Bronchomalazie, Hörstörungen, Hemivertebrae, Verbiegung von Ulna und Femur, diverse Synostosen z. B. am Ellenbogen, Hufeisennieren und Arnold-Chiari-Malformation. In der Schwangerschaft kann es zur Virilisierung bei der Mutter kommen. Der Estriolwert ist erniedrigt.

Hyperandrogenisierung im weiblichen Geschlecht

Eine Hyperandrogenämie kann zur ovariellen Dysfunktion (WHO-Gruppe II) führen und teilweise genetisch bedingt sein. Die ätiologische Abklärung ist von Bedeutung für die Therapie und – bei genetischen Ursachen – für die Nachkommen. Bei einer Hyperandrogenämie sollte zunächst geklärt werden, ob sie adrenalen oder ovariellen Ursprungs ist. Erhöhte DHEAS-Konzentrationen sprechen für einen adrenalen Ursprung. Eine adrenale Hyperandrogenämie kann durch ein Late-Onset-AGS verursacht werden, wobei Defekte der 21-Hydroxylase, 11 β -Hydroxylase oder 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in Frage kommen.

Eine weitere (seltene) Ursache für eine adrenale Hyperandrogenämie kann ein Glukokortikoidrezeptordefekt sein. Bei einer Störung des Glukokortikoidrezeptors kommt es zur ACTH-Erhöhung und damit zur adrenalen Hyperplasie. Kortisol ist erhöht, bewirkt aber aufgrund des Rezeptormangels kein Cushing-Syndrom. Ebenfalls ist nach Dexamethasongabe keine Abnahme der Kortisolkonzentration zu verzeichnen. Infolge der adrenalen Hyperplasie werden vermehrt Androgene gebildet, die die typischen Symptome der Hyperandrogenämie wie Hirsutismus, Akne, androgenetische Alopezie, Oligomenorrhö, Anovulation und polyzystische Ovarien hervorrufen. Im männlichen Geschlecht kommt es zur Pseudopubertas praecox und Infertilität [16]. Defekte der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase und der Aromatase gehen im weiblichen Geschlecht ebenfalls mit einer Hyperandrogenämie einher.

Eine Hyperandrogenämie wird häufig im Rahmen eines PCO-Syndroms gesehen. Das PCO-Syndrom ist ein sehr heterogenes

Krankheitsbild, das typischerweise durch Hyperandrogenämie, chronische Anovulation und polyzystische Ovarien charakterisiert ist. Die Häufigkeit in der weiblichen Bevölkerung wird auf 8–15% geschätzt. Die meisten PCO-Fälle sind mit einer polygen-multifaktoriellen Genese vereinbar, wobei eine autosomal-dominante Vererbung mit variabler Expressivität und geschlechtsabhängiger Penetranz formalgenetisch in Frage kommt. Nach einer Studie aus dem Jahr 2001 beträgt die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Schwestern etwa 32% [17].

Zwei pathogenetische Säulen des PCO-Syndroms stehen im Vordergrund: die Hyperandrogenämie und die Insulinresistenz, die mit einer Störung von Follikulogenese und Gonadotropinsekretion einhergehen. Sowohl die Hyperandrogenämie als auch die Insulinresistenz können monogen oder polygen-multifaktoriell bedingt sein. Bei einer schweren Insulinresistenz, die streng genommen nicht unter das als Ausschlussdiagnose definierte PCO-Syndrom einzuordnen ist, kommen als monogene Ursachen u. a. das HAIRAN-Syndrom (Hyperandrogenämie, Insulinresistenz, Acanthosis nigricans), das teilweise durch heterozygote Mutationen im Insulinrezeptor-Gen bedingt ist [18]. Beim Rabson-Mendenhall-Syndrom, das durch Insulinresistenz, Acanthosis nigricans, Kleinwuchs, Anomalien von Zähnen und Nägeln sowie Klitorishypertrophie (bzw. Penisvergrößerung im männlichen Geschlecht) liegen homozygote oder compound-heterozygote Mutationen des *INSR*-Gens vor [19].

Da die meisten Fälle von PCO-Syndrom polygen-multifaktoriell bedingt sind und sowohl Hyperandrogenämie als auch Insulinresistenz pathogenetische Hauptfaktoren darstellen, haben sich Assoziationsstudien bis jetzt v. a. auf Gene konzentriert, die diesbezüglich involviert sind (Übersicht in [20]).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Wieacker
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Münster,
Westfälische Wilhelms-Universität
Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster
Wieacker@uni-muenster.de

Interessenkonflikt. Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Lin D, Sugawara T, Strauss JF et al (1995) Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 267:1828–1831
2. Rheaume E, Simard J, Morel Y et al (1992) Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1:239–245
3. Pang S, Lerner AJ, Stoner E et al (1985) Late-onset adrenal steroid 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 60:428–439
4. Chung BC, Picado-Leonard J, Haniu M et al (1987) Cytochrome P450C17 (steroid 17 hydroxylase/17,20-lyase): cloning of human adrenal and testis cDNAs indicate the same gene is expressed in both tissues. *Proc Natl Acad Sci* 84:407–411
5. Geissler WMD, Davis DL, Wu L et al (1994) Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat Genet* 7:34–39
6. Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A et al (1992) Molecular genetics of 5 α -reductase 2 deficiency. *J Clin Invest* 90:799–809
7. Evans CT, Ledesma DB, Schulz TZ et al (1986) Isolation and characterization of a complementary DNA specific for human aromatase-system cytochrome P450mRNA. *Proc Natl Acad Sci* 83:6387–6391
8. White PC, Speiser PW (2000). Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21:245–291
9. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE et al (2002). Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society For Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4048–4053
10. Blanché H, Vexiau P, Clauin S et al (1997) Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women. *Hum Mut* 101:56–60
11. New MI (2006) Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 91:4205–4214
12. Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz-Pacheco R et al (2006) Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 26:1172–1178
13. Chua S, Szabo P, Vitek A et al (1987) Cloning of cDNA encoding 11 β -hydroxylase (P450C11). *Proc Natl Acad Sci* 84:7193–7197
14. Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile et al (1998) Mutations in the human sterol delta-7 reductase gene in 11q12–13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 63:55–62
15. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W (2004) Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet* 36:228–230
16. Karsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR et al (2001) Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 75:53–58
17. Moller DE, Cohen O, Yamaguchi Y et al (1994) Prevalence of mutations in the insulin receptor gene in subjects with features of the type A syndrome of insulin resistance. *Diabetes* 43:247–255
18. Kadowaki T, Kadowaki H, Accili D, Taylor SI (1990) Substitution of lysine for asparagines at position in the alpha-subunit of the human insulin receptor: a mutation that impairs transport of receptors in the cell surface and decreases the affinity of insulin binding. *J Biol Chem* 265:19143–19150
19. OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
20. Urbaneck M (2007) The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:103–111