

## Deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa: una causa rara de hiperplasia adrenal congénita

3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency:  
A rare cause of congenital adrenal hyperplasia

Angélica González-Patiño MD<sup>1</sup>, Jennyfer Monroy-Espejo MD<sup>2</sup>,  
Martín Toro-Ramos MD<sup>3</sup>, Germán Campuzano-Maya MD<sup>4</sup>,  
Nicolás G. Pineda-Trujillo PhD<sup>5</sup>

**Resumen:** la hiperplasia adrenal congénita corresponde a un grupo de enfermedades heredadas con defectos enzimáticos que pueden comprometer la biosíntesis del cortisol. La deficiencia de la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 es una causa rara de este defecto en la que el desarrollo genital masculino se encuentra alterado y presenta una virilización leve en las mujeres afectadas. En humanos se han descrito dos isoenzimas, la tipo I y la tipo II, codificadas por los genes HSD3B1 y HSD3B2, respectivamente, con una distribución tisular específica. Los programas de tamización de la hiperplasia adrenal congénita reportan elevación paradójica de la 17-hidroxiprogesterona secundaria al efecto periférico de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, isoenzima de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, que tiene una constante de Michaelis menor con el sustrato. A pesar de la baja prevalencia el estudio de este defecto ha tenido importantes

<sup>1</sup> Médica pediatra. Especialista en Epidemiología. Residente de endocrinología pediátrica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico angiegopa@gmail.com

<sup>2</sup> Endocrinóloga pediatra. Hospital infantil Concejo de Medellín. Hospital Santa Ana. Clínica CES. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Endocrinólogo pediatra. IPS Universitaria, Docente de cátedra de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Biólogo, MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, PhD en Genética. Docente, Grupo Mapeo Genético, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses  
Medicina & Laboratorio 2016; 22: 327-342

Módulo 2 (Endocrinología), número 15. Editora Médica Colombiana S.A. 2016<sup>®</sup>

Recibido el 26 de julio de 2016; aceptado el 16 de agosto de 2016

avances en cuanto a la información molecular y el diagnóstico hormonal, datos que han sido respaldados por la identificación de la alteración genética y han disminuido la posibilidad del sobrediagnóstico; evento que se estaba presentado frecuentemente con los puntos de cortes establecidos inicialmente para el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en sus formas leves.

**Palabras clave:** 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, hiperplasia suprarrenal congénita, esteroidogénesis, cortisol.

**Abstract:** The congenital adrenal hyperplasia corresponds to a group of inherited diseases with enzyme defects that alter the cortisol biosynthesis. The  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency is a rare cause of this defect, where the male genital development is altered but little virilization in affected women is present. In humans two isoenzymes have been described, type I and type II, coded by HSD3B2 and HSD3B1 genes, respectively, and with specific tissue distribution. The screening programs to congenital adrenal hyperplasia report paradoxical elevation of 17-hydroxyprogesterone secondary to peripheral effect of  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, an isoenzyme of  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. Type 1 has a lower Michaelis constant with the substrate; additional condition that relates with the paradoxical effect of the 17-hydroxyprogesterone. Besides the low prevalence, the study of this defect has had important progress about molecular information and hormonal diagnosis, data that has been confirmed with the identification of genetic alteration in the described gene, reducing the possibility of overdiagnosis; an event that was showing frequently with the initially cut-point established especially for milder forms of the disease.

**Keywords:** 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, congenital adrenal hyperplasia, steroidogenesis, cortisol.

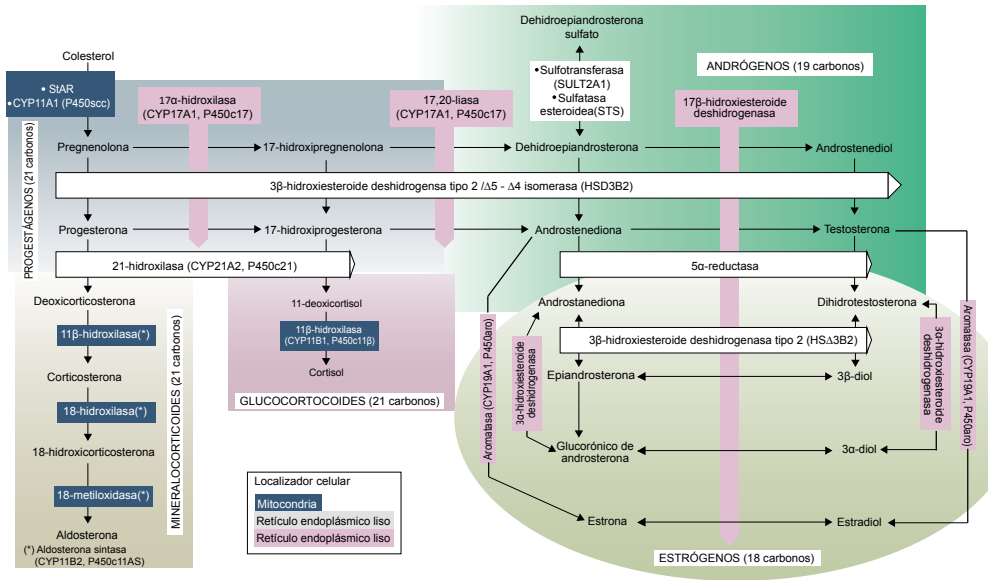
**González-Patiño A, Monroy-Espejo J, Toro-Ramos M, Campuzano-Maya G, Pineda-Trujillo NG.** Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa: una causa rara de hiperplasia adrenal congénita. *Medicina & Laboratorio* 2016; 22: 327-342.

La hiperplasia adrenal congénita es el término asignado a los defectos enzimáticos heredados en la biosíntesis del cortisol [1] (véase **figura 1**). Ante la falta de producción de este metabolito se pierde el mecanismo contrarregulador negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que genera un aumento en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de la adrenocorticotropina (ACTH); ejerciendo esta última un efecto trófico sobre las células adrenales que ocasiona la hiperplasia de la corteza adrenal [1-3].

El grado del compromiso del defecto enzimático primario se expresa de forma fenotípicamente variable, denominándose como formas clásicas a aquellas que tienen un déficit enzimático grave, que resulta en una insuficiencia hormonal im-

portante y que son de más fácil reconocimiento clínico, y como formas leves o no clásicas a aquellas con un defecto enzimático menor y cuyo diagnóstico puede ser difícil o erróneamente asignado a otras patologías [4-6].

La hiperplasia adrenal congénita es reconocida como una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, con una incidencia aproximada de 1:16.000 a 1:20.000 [7]. Su principal forma, la deficiencia de 21-hidroxilasa (CYP21), representa aproximadamente el 90% de los casos en su forma clásica y presenta una incidencia menor que 1:1.000 en su forma no clásica [2,8], sin conocer datos que permitan estimar su prevalencia. Por su parte, la deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa se considera una forma rara de hiperplasia adrenal congénita [1,9,10]. Otras enzimas comprometidas causantes de hiperplasia adrenal congénita son la 11 β-hidroxilasa, la 17α-hidroxilasa/17,20 liasa, la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR; del inglés, *Steroidogenic acute regulatory protein*), la enzima de escisión de la cadena lateral de colesterol y la P450-oxidoreductasa [1] (véase **figura 1**).



**Figura 1.** Vías de la síntesis de hormonas esteroides adrenales. Modificado de "Diagram of the pathways of human steroidogenesis" por Häggström M, 2014, Wikiversity J Med, 1, p.5. Creative Commons License CC0 "No Rights Reserved" 2016 por Wikimedia Foundation [4]. StAR=proteína reguladora aguda esteroidogénica, CYP11A1 (P450scc)=enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol.

La tamización para la detección de la hiperplasia adrenal congénita se instauró por primera vez en 1978 y, desde entonces, en países con programas de tamización neonatal ha logrado disminuir el tiempo de diagnóstico en los neonatos y los lactantes, principalmente en los niños, quienes frecuentemente presentaban episodios de crisis salinas y adrenales severas posteriores al egreso [2]. Aunque los programas de tamización para la hiperplasia adrenal congénita tienen como

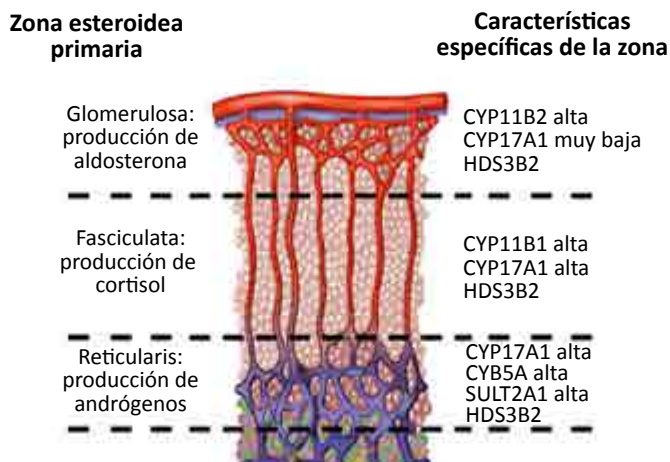
principal objetivo la identificación temprana de la deficiencia de la 21-hidroxilasa, la medición de la 17-hidroxiprogesterona permite detectar las causas menos frecuentes de la enfermedad, incluso la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa que, paradójicamente, en la tamización neonatal presenta niveles elevados de la 17-hidroxiprogesterona, considerada el producto de la vía metabólica de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 en el tejido no esteroideogénico ante el acúmulo excesivo de  $\Delta$ 5-esteroides [11]. No obstante, la sensibilidad para detectar este déficit es menor.

A diferencia de las causas más frecuentes de hiperplasia adrenal congénita, la deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa ocasiona un defecto en la esteroidogénesis adrenal y gonadal, afectando el desarrollo de los genitales externos, con subandrogenización en individuos XY y ligera virilización en individuos XX [5]. La hiperplasia adrenal congénita por deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es un desorden monogénico y autosómico recesivo raro que afecta a ambos sexos y tiene una presentación clínica heterogénea con deterioro de la esteroidogénesis adrenal y gonadal [12], la cual es tema objeto de esta revisión.

## 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa

La enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es una isoenzima dimérica funcional, dependiente de NAD<sup>+</sup>, localizada en el retículo endoplásmico y la membrana mitocondrial interna, encargada de catalizar un paso esencial en la formación de todas las clases de hormonas esteroideas activas (glucocorticoides, mineralocorticoides, progesterona, andrógenos y estrógenos) [5,13,14], siendo responsable de la deshidrogenación C3 y, simultáneamente, de la transferencia  $\Delta$ 5 a  $\Delta$ 4 de un doble enlace en el anillo A del centro de la estructura esteroide [2], que permite el paso de los precursores  $\Delta$ 5-esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona y androstenediol) a sus respectivos  $\Delta$ 4-esteroides (progesterona, 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, androstenediona y testosterona) [5,13].

Además, las enzimas de la familia 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa también catalizan la formación y degradación de los 5 $\alpha$ -androstano y 5 $\alpha$ -pregnanos, como la dihidrotestosterona y la dihidroprogesterona [5] (véase **figura 1**). A diferencia de la mayoría de enzimas de la esteroidogénesis, la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, al igual que la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide, no hacen parte de la familia de enzimas del gen P450 sino que pertenecen a la familia de la aldocetoreductasa [9,15], aunque solo la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa produce hiperplasia adrenal congénita [14] y se encuentra distribuida en las tres capas de la corteza adrenal como se esquematiza en la **figura 2**.



**Figura 2.** Zonas de la corteza adrenal y patrón de la expresión enzimática. Tomado y modificado de "Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hiperplasia" por A.F. Turcu y R.J. Auchus, 2015, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 44, p. 277. Copyright© 2015 por Elsevier Inc. [1].

## Expresión humana del gen de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa

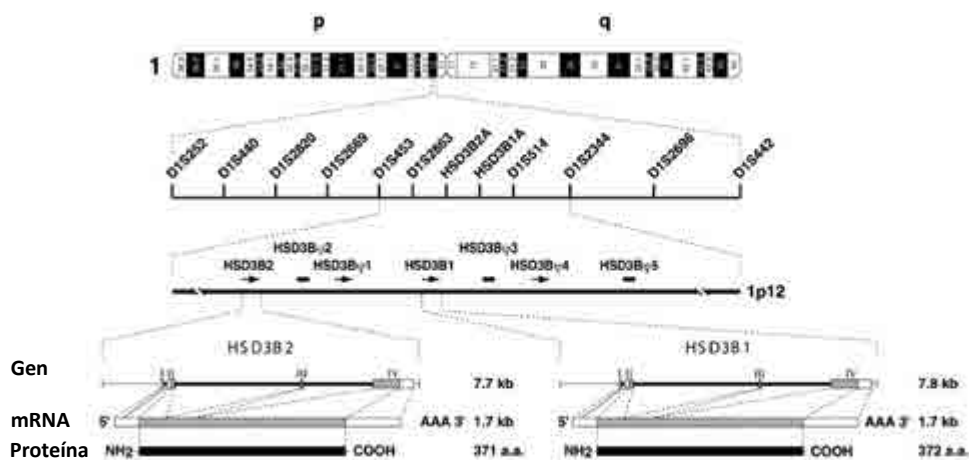
Esta isoenzima ha sido caracterizada en humanos y en otras especies de vertebrados [16-18] y se le han documentado sitios catalíticos bifuncionales por medio de diferentes conformaciones para cada actividad [5]. En humanos, el ADN complementario de la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 fue aislado y caracterizado por Luu-The y colaboradores, en 1988, en la placenta humana [19]; posteriormente fue identificado en diferentes organelas por Thomas y colaboradores [20]. La isoenzima tipo 2 fue aislada y caracterizada por Rhéaume y colaboradores, en 1991, en el tejido adrenal humano [21].

Las dos isoenzimas de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa encontradas en humanos, que por su descripción cronológica se denominaron tipo 1 y 2, son codificadas por los genes *HSD3B1* y *HSD3B2*, respectivamente [21]; ambos cerca-namente relacionados en un segmento conservado del cromosoma 1 humano y restringido a aproximadamente 290 Kb [22,23].

El gen *HSD3B1* codifica una enzima de 372 aminoácidos [13]; mientras que el gen *HSD3B2*, localizado en el cromosoma 1p13.1 [21], traduce para una proteína de 371 aminoácidos, con una masa molecular calculada de 41.921 Daltons, que tiene una homología del 93,6% con la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, incluyendo las regiones no traduccionales 5' y 3' [13,24]. Estructuralmente, el *HSD3B2* está formado por cuatro exones de 57, 231, 165 y 1.214 pares de bases, respectivamente, separados por intrones de 128, 3.383 y 2.162 pares de bases; además, contiene un exón en la región 5' no traduccional y el inicio de la

transcripción se encuentra 270 nucleótidos corriente arriba del codón de iniciación ATG [25].

Actualmente, se han clonado y mapeado cinco pseudogenes que se encuentran cercanamente relacionados con los genes *HSD3B1* y *HSD3B2*, pero no contienen marcos de lectura abiertos. La presencia del pseudogen 1 y 2 entre los dos genes expresados previene que compartan elementos promotores comunes [13] (véase **figura 3**). Similar a las enzimas que se enlazan con NAD(H) en la zona de giro entre la primera hebra  $\beta$  y la hélice  $\alpha$ , en donde la secuencia común Rossmann Gly-X-Gly-XX-Gly está presente, en la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa se mantiene un segmento rico en glicina, Gly-X-X-Gly-X-X-Gly [5]. La Gly<sup>251</sup> y la Lys<sup>275</sup> han sido sitios asociados a actividad isomerasa, mientras que la Tys<sup>253</sup> parece ser un donador general de protones en la reacción isomerasa [26] y la His<sup>261</sup> un residuo crítico para la actividad de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa [27].



**Figura 3.** Muestra la localización de los genes. Tomada y modificada de "Molecular Biology of the  $3\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase/ $\Delta^5$ - $\Delta^4$  Isomerase Gene Family" por J. Simard y colaboradores, 2005, *Endocr Rev*, 26, p. 530. Copyright© 2005 por The Endocrine Society [5].

La enzima  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 purificada tiene una constante de Michaelis (Km) de  $3,7 \mu\text{M}$  y velocidad máxima (Vmax) de  $43 \text{ nmol}/\text{min}\cdot\text{mg}$  para su sustrato, la dehidroepiandrosterona, y de  $28 \mu\text{M}$  y  $598 \text{ nmol}/\text{min}\cdot\text{mg}$  para la androstenediona, un sustrato de la isomerasa. A diferencia de la isoenzima tipo 1, la enzima  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 tiene una constante de Michaelis de  $47 \mu\text{M}$  y una velocidad máxima de  $82 \text{ nmol}/\text{min}\cdot\text{mg}$  para la dehidroepiandrosterona y de  $88 \mu\text{M}$  y  $970 \text{ nmol}/\text{min}\cdot\text{mg}$  para la androstenediona [5].

En la posición 156 la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 tiene una tirosina, mientras que la tipo 2 tiene un residuo de histidina. Mutaciones en esta posición como la H156Y de la enzima tipo 1 cambia la cinética del sustrato para

la dehidroepiandrosterona y la pregnenolona, presentando los mismos valores de la constante de Michaelis y la velocidad máxima de la enzima tipo 2 [5].

Ambas isoenzimas tienen tejidos blanco específicos, con una distribución genética tisular dirigida. El gen *HSD3B1* codifica para la isoenzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, que es expresada en la placenta y el tejido celular periférico y el gen *HSD3B2* codifica para la isoenzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, expresada en la glándula adrenal, los ovarios y los testículos [5,13,21]. Doi y colaboradores (2010) [24] encontraron expresión de una 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 6, contraparte funcional del gen *HSD3B1* humano en la glándula adrenal del ratón, en ratones que carecen de criptocromos (*Cry-null*), proteínas que actúan como potentes represores transcripcionales que regulan negativamente la transcripción de los genes de reloj, generando una pérdida del control del ciclo circadiano, que lleva a la sobreexpresión de la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa en las células de la zona granulosa productoras exclusivamente de aldosterona, potenciando su producción.

El gen *HSD3B1* usualmente se encuentra intacto en los pacientes con deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, lo que explica por qué algunos  $\Delta 4$ -esteroides pueden estar elevados e incluso normales en los sueros de estos pacientes [5]. La expresión genética de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 en tejido esteroideogénico no clásico como la piel, el tejido mamario, placentario, adiposo, renal, cerebral y hepático [21] predice la importancia de la función intracrina de los esteroides sexuales en el tejido periférico, con una adecuada inactivación local que impide la liberación al espacio extracelular sin que haya exposición sistémica a los esteroides sexuales posterior al cese de la actividad gonadal [28].

Por lo anterior, la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa adquiere gran relevancia en periodos de la vida como la menopausia, donde la caída abrupta de la concentración de estradiol circulante por debajo del umbral biológicamente activo protege de la estimulación endometrial y el riesgo de cáncer de endometrio, pero permite mantener la vía metabólicamente activa en los tejidos donde se requieren concentraciones mayores para su adecuado funcionamiento [29]. Esto, sumado a la mayor afinidad de la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (que puede llegar a ser 10 veces mayor que la de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2), facilita la formación de esteroides en los tejidos en los que las concentraciones de sustrato son relativamente bajas [13].

Además de la presencia de la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 en el tejido periférico, en los humanos es reconocida la secreción por la glándula adrenal de gran cantidad de andrógenos inactivos, que no se enlazan al

receptor de andrógenos pero que ejercen su acción estrogénica o androgénica después de su conversión en moléculas activas en los tejidos periféricos por las enzimas previamente mencionadas [5].

Por otro lado, la expresión de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 se ha descrito en los tumores sólidos de ovario y otras células epiteliales de origen maligno, lo que implica que tiene la capacidad de producir localmente andrógenos y progestágenos, sugiriendo un rol patológico de esta enzima [30], por lo que diversas investigaciones han sido dirigidas a su inhibición como alternativa de tratamiento para ciertos cánceres [31].

Rainey y colaboradores, en 1998, reportaron que la expresión de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa disminuye alrededor de los 8 años de vida, probablemente en relación con el desarrollo de la adrenarca, y que interviene en la disponibilidad de andrógenos inactivos en el tejido periférico, ya sea este esteroideogénico o no [32]. Además, la expresión de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa está regulada por múltiples factores que ejercen su acción en zonas específicas de la corteza adrenal. La expresión en las zonas reticular y fasciculada es regulada por la ACTH y en la granulosa por la angiotensina II; sin embargo, durante la vida fetal la regulación ejercida por estas dos hormonas es menor y es por esto que se han propuesto para este periodo del desarrollo otras moléculas que tienen efecto mitogénico sobre las adrenales fetales humanas [5].

Entre las moléculas reguladoras de la expresión de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa en el periodo fetal se han descrito: a) el factor de crecimiento endotelial, b) el factor de crecimiento insulinoide y c) el factor de crecimiento transformante; no obstante, su rol preciso no ha sido aún dilucidado. En el tejido gonadal la expresión enzimática de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es regulada por el factor esteroideogénico-1. Otras moléculas como la interleuquina-4 (IL-4) y las proteínas GATA han mostrado que afectan la esteroideogénesis [5], así como otros factores de transcripción como el factor de crecimiento nervioso IB (NGFI-B), que pueden regular la expresión de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa desde el periodo embrionario, independientemente de la ACTH [33-35].

En los vertebrados el sexo es definido por la determinación genética del tipo de gónada mientras que las hormonas gonadales son las que diferencian el fenotipo masculino o femenino y su fisiología; es así como los andrógenos son necesarios para el desarrollo del dimorfismo sexual masculino, donde la producción testicular de testosterona y dihidrotestosterona es indispensable para el crecimiento y la diferenciación de los genitales, la regulación de la masculinización del tracto reproductor masculino incluyendo la inducción de los conductos wolffianos, con un efecto principalmente paracrino y en menor



proporción endocrino, pero aun así importante [36,37]. Este efecto también se describe durante algunas etapas de desarrollo del ovario fetal, con un periodo de quiescencia hasta la pubertad [5].

Para el año 2005 se habían descrito 37 mutaciones en el gen *HSD3B2*, entre las que se incluyen los cambios del marco de lectura, mutaciones sin sentido, deleciones de fragmentos, mutaciones del *splicing* y mutaciones con pérdida de sentido, que ocasionan deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa por detrimento de su función o ausencia de la enzima [5,11,38-45].

Finalmente, la actividad de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa en tejido esteroideogénico clásico es indispensable para mantener la reproducción, el crecimiento fetal y la vida [13]. La mutación en el gen *HSD3B2* puede resultar en un amplio espectro de repercusiones moleculares que se asocian a diferentes fenotipos de deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, siendo reconocida principalmente como una forma rara de hiperplasia adrenal congénita, con desarrollo sexual diferente tanto en individuos XX como XY e insuficiencia adrenal al nacer, denominándose con frecuencia clásica; sin embargo, las manifestaciones clínicas son mucho más extensas, resultando en manifestaciones no clásicas o de inicio tardío e incluso en mujeres con exceso de andrógenos [5,12,15].

## Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la deficiencia heredada de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es variada y se caracteriza principalmente por la deficiencia de cortisol, que resulta en el incremento de la producción de los precursores  $\Delta$ 5-esteroides como la pregnenolona, la 17-hidroxipregnenolona, la dehidroepiandrosterona y el androstenediol (véase **figura 1**) [1].

La forma clásica de la enfermedad se presenta como hiperplasia adrenal congénita con déficit grave de la enzima, caracterizada por la deficiencia de aldosterona y cortisol, que según la severidad puede causar pérdida salina y crisis adrenal [2] y que puede estar o no acompañada de desarrollo genital diferente e hipogonadismo en los individuos XY y ligera virilización en los XX, debido al exceso de andrógenos, sin que exista relación entre la severidad de la pérdida salina y el compromiso de la diferenciación sexual masculina y femenina [5]. Las formas leves (no clásicas) son no perdedores de sal y se presentan generalmente con pubarca precoz en niños menores de cinco años, hirsutismo y desórdenes menstruales en las mujeres mayores [15,46].

El defecto de la diferenciación sexual masculina más frecuente en la forma clásica es la hipospadias perineal o penoescrotal, micropene y los testículos son más pequeños y suaves de lo normal [9]. A diferencia de lo que sucede en el género

masculino, la falta de actividad enzimática de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa en adrenales y ovarios en general, no ocasiona una notable alteración en la diferenciación de los genitales externos de los pacientes femeninos (4); con mayor frecuencia se encuentra clitoromegalia sin fusión labioescrotal [2]. Durante la adolescencia y la vida adulta, la deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa puede manifestarse con hipogonadismo en hombres siendo este de grado variable [15].

En las formas clásicas no perdedoras de sal se considera que las altas concentraciones de renina, angiotensina-2 y potasio intracelular ejercen un estímulo suficiente que permite la producción necesaria de aldosterona para evitar la pérdida de sal [1,5]. La forma no clásica de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es difícil de diferenciar de las formas no clásicas de la deficiencia de la 21-hidroxilasa y la 11 $\beta$ -hidroxilasa o del síndrome de ovario poliquístico puesto que todos ellos se presentan con frecuencia con hirsutismo y oligomenorrea [15].

Dada la baja prevalencia de este déficit específico, el diagnóstico de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es considerado solo si el grado de virilización es bajo en relación con la pérdida salina. En las formas no clásicas es aún más difícil hacer la diferenciación con la deficiencia de la 21-hidroxilasa y es propuesta como etiología del exceso de andrógenos después de descartar causas más frecuentes [2].

La correlación genotipo-fenotipo de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es fuerte, siendo así que las mutaciones sin sentido y con cambio del marco de lectura que ocasionan remoción completa de la transcripción de la enzima o una enzima sin función se expresan clínicamente como formas perdedoras de sal por deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; a diferencia de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP; del inglés, *Single Nucleotide Polymorphism*) que disminuyen la afinidad de la enzima al sustrato o los cofactores ocasionando formas no perdedoras de sal [2,47]. Las formas clásicas no perdedoras de sal resultan con frecuencia de mutaciones con pérdida del sentido, ocasionando una inhibición incompleta de la actividad enzimática [5].

No obstante, el genotipo no siempre predice el fenotipo de los pacientes con deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, encontrando casos de desarrollo mamario progresivo, ciclo menstrual normal y secreción de progesterona en mujeres y fertilidad en hombres aun cuando la pérdida de la actividad de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es completa [48-50]. Las posibles explicaciones son la conversión de los precursores adrenales inactivos en estrógenos y los niveles elevados de gonadotropinas que pueden inducir una actividad suficiente de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa al aumentar los niveles de

la enzima tipo 1, lo que incrementa la producción de estrógenos que podrían tener un efecto a nivel testicular aumentando la posibilidad de fertilidad en los hombres [5]. Sin embargo, los datos sobre la fertilidad en los hombres son insuficientes y es probable que la inadecuada actividad de la esteroidogénesis testicular lleve a infertilidad. En mujeres la amenorrea primaria o secundaria asociada a la deficiencia ovárica de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa ocasiona infertilidad [15].

## Criterios diagnósticos

Para cada defecto enzimático la relación precursor-producto es el principal punto de apoyo en el diagnóstico [2]. Históricamente se ha considerado que en individuos con hiperplasia adrenal congénita los niveles plasmáticos de pregnenolona, 17-hidroxiprogesterona y dehidroepiandrosterona están elevados. Además, una relación elevada de  $\Delta 5/\Delta 4d$ -esteroides se ha considerado el mejor parámetro biológico para el diagnóstico de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa; sin embargo, es frecuente encontrar niveles elevados de la 17-hidroxiprogesterona y la androstenediona, explicados por la actividad periférica de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1. Por consiguiente, en el caso de la elevación de la 17-hidroxiprogesterona en un neonato femenino sin trastorno de la diferenciación sexual o masculino con signos de subandrogenización se deben realizar mediciones de la 17-hidroxipregnenolona [2,5,12].

Los criterios hormonales usados para realizar el diagnóstico de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa incluyen [5,12]:

- Estímulo de la 17-hidroxipregnenolona con ACTH
- Dehidroepiandrosterona
- Relación 17-hidroxipregnenolona:17-hidroxiprogesterona
- Relación dehidroepiandrosterona:androstenediona

En todos los casos se consideran diagnósticos los valores superiores a 2 desviaciones estándares para la edad y el estadio puberal (véase **tabla 1** y **2**). No obstante, estos criterios pierden validez en las formas no clásicas y de presentación tardía de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa puesto que un gran número de mujeres con hiperandrogenismo y niños con pubarca temprana han sido diagnosticados con variantes leves de deficiencia de la enzima sin documentarse mutación causal en el gen *HSD3B2*; además, los criterios hormonales en estos casos no se han realizado en relación con un diagnóstico genético confirmatorio [12].

**Tabla 1. Niveles de esteroides basales y posestímulo de ACTH en mujeres**

Criterio de evaluación	Media ± Desviación estándar				
	Grupo I (<1 año)	Grupo 2 (1-5 años)	Grupo 3 (6-12 años)	Grupo 4 (Tanner II-III)	Grupo 5 (Tanner IV-V)
<b>17-hidroxipregnenolona (nmol/L)</b>					
0 min	8,96 ± 8,18	1,15 ± 0,86	2,54 ± 1,77	3,06 ± 3,46	3,59 ± 2,75
60 min	48,42 ± 24,06	6,23 ± 5,14	7,83 ± 3,95	11,98 ± 6,06	15,52 ± 5,70
<b>Dehidroepiandrosterona (nmol/L)</b>					
0 min	4,62 ± 5,97	0,72 ± 0,23	3,41 ± 1,32	7,56 ± 6,36	14,12 ± 6,38
60 min	13,47 ± 11,27	2,00 ± 1,00	6,24 ± 3,66	12,49 ± 8,77	26,97 ± 11,70
<b>Relación 17-hidroxipregnenolona:17-hidroxiprogesterona</b>					
0 min	9,0 ± 5,5	2,0 ± 1,6	2,3 ± 0,9	3,1 ± 2,1	3,8 ± 4,1
60 min	12,1 ± 6,2	1,3 ± 5,0	3,1 ± 1,7	3,3 ± 1,7	6,2 ± 2,7
<b>Relación dehidroepiandrosterona:androstenediona</b>					
0 min	16,1 ± 8,1	2,2 ± 0,9	2,8 ± 0,8	2,4 ± 1,6	3,2 ± 1,4
60 min	4,6 ± 2,9	2,0 ± 0,8	2,7 ± 1,0	3,0 ± 1,0	4,5 ± 1,7
<i>Tomado y modificado de:</i>					
<i>"Normative Data for Adrenal Steroidogenesis in a Healthy Pediatric Population: Age- and Sex-Related Changes after Adrenocorticotropin Stimulation" por G. Lashansky y colaboradores, 1991, J Clin Endocrinol Metab, 73. Copyright© 1991 por The Endocrine Society [51].</i>					
<i>"Normative Data for the Steroidogenic Response of Mineralocorticoids and Their Precursors to Adrenocorticotropin in a Healthy Pediatric Population" por G. Lashansky y colaboradores, 1992, J Clin Endocrinol Metab, 75. Copyright© 1992 por The Endocrine Society [52].</i>					

**Tabla 2. Niveles de esteroides basales y posestímulo de ACTH en hombres**

Criterio de evaluación	Media ± Desviación estándar				
	Grupo I (<1 año)	Grupo 2 (1-5 años)	Grupo 3 (6-12 años)	Grupo 4 (Tanner II-III)	Grupo 5 (Tanner IV-V)
<b>17-hidroxipregnenolona (nmol/L)</b>					
0 min	8,50 ± 8,55	0,71 ± 0,36	1,76 ± 1,30	4,14 ± 3,39	6,65 ± 4,61
60 min	37,34 ± 22,66	8,49 ± 7,00	10,66 ± 5,61	16,8 ± 5,14	28,63 ± 9,19
<b>Dehidroepiandrosterona (nmol/L)</b>					
0 min	2,99 ± 2,44	0,70 ± 0,29	1,91 ± 1,47	4,05 ± 2,81	7,36 ± 3,01
60 min	8,89 ± 12,7	2,03 ± 0,83	4,23 ± 2,77	6,97 ± 3,68	12,08 ± 3,70
<b>Relación 17-hidroxipregnenolona:17-hidroxiprogesterona</b>					
0 min	4,2 ± 2,8	1,6 ± 1,3	2,9 ± 2,2	2,0 ± 1,0	1,2 ± 0,9
60 min	6,5 ± 5,0	1,5 ± 1,0	1,9 ± 1,0	2,9 ± 1,7	3,3 ± 0,9
<b>Relación dehidroepiandrosterona:androstenediona</b>					
0 min	9,8 ± 9,0	1,9 ± 1,1	2,8 ± 1,3	2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,7
60 min	2,6 ± 3,1	2,2 ± 1,8	4,0 ± 2,0	3,2 ± 0,8	2,8 ± 0,6
<i>Tomado y modificado de:</i>					
<i>"Normative Data for Adrenal Steroidogenesis in a Healthy Pediatric Population: Age- and Sex-Related Changes after Adrenocorticotropin Stimulation" por G. Lashansky y colaboradores, 1991, J Clin Endocrinol Metab, 73. Copyright© 1991 por The Endocrine Society [51].</i>					
<i>"Normative Data for the Steroidogenic Response of Mineralocorticoids and Their Precursors to Adrenocorticotropin in a Healthy Pediatric Population" por G. Lashansky y colaboradores, 1992, J Clin Endocrinol Metab, 75. Copyright© 1992 por The Endocrine Society [52].</i>					

Pang y colaboradores, en 2001, reportaron la relación entre el fenotipo y el genotipo de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 en lactantes, niños, adolescentes y adultos, encontrando el fenotipo hormonal en los individuos de todas las edades en quienes se predice o se comprueba la mutación deletérea del gen *HSD3B2* y en aquellos sin alteraciones en el gen. En dicho estudio sólo los niveles basales y posestímulo con ACTH de la 17-hidroxipregnenolona y la relación 17-hidroxipregnenolona:cortisol, también posterior a estímulo, permitieron diferenciar confiablemente a los pacientes con deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, los cuales presentaban niveles más altos que los individuos sanos [15].

Si bien la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa puede ser una causa de pubarca precoz y androgenización, estudios han mostrado que esta es una causa no frecuente [12,46]. En 2005, Mermejo y colaboradores [12] evaluaron la relación entre el fenotipo hormonal y el genotipo de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, observando en niñas con pubarca precoz y mutaciones en el gen *HSD3B2* niveles de la 17-hidroxipregnenolona basal y tras el estímulo con ACTH tan altos como 25 y 36 desviaciones estándar de la media, respectivamente. Además, la relación 17-hidroxipregnenolona:cortisol (basal y posestímulo) fue significativamente más alta (29 y 52 desviaciones estándar, respectivamente) y los valores basales y tras el estímulo con ACTH de la androstenediona y la dehidroepiandrosterona, al igual que la relación  $\Delta 5$ -17p:17-hidroxipregnenolona o dehidroepiandrosterona:androstenediona, se solaparon en los pacientes con y sin mutación en el gen *HSD3B2*, por lo que su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad se consideró baja.

Por otra parte, el diagnóstico de la forma no clásica requiere de valores de 17-hidroxipregnenolona mayores que 3.000 ng/dL y de cortisol mayores que 18  $\mu$ g/dL después del estímulo con ACTH, con una relación 17-hidroxipregnenolona:cortisol mayor que 10 desviaciones estándar del valor normal [12].

## Conclusiones

La deficiencia de la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa es una causa rara de hiperplasia suprarrenal congénita; sin embargo, hace parte del diagnóstico diferencial de los trastornos de diferenciación sexual, tanto XY como XX. Sus formas clásica y no clásica, tienen un amplio espectro clínico de presentación, por lo que ante una alta sospecha diagnóstica es indispensable el uso de pruebas hormonales específicas, algunas de difícil consecución en nuestro medio.

El diagnóstico genético es de importancia en los casos en los que posterior al test de estímulo con cosintropina (forma sintética de la ACTH) no es posible establecer

la etiología del cuadro clínico; así mismo, con el fin de realizar consejería genética a los padres.

En la presentación clínica no clásica de la deficiencia de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa el diagnóstico relegado a los estudios hormonales, sin hallazgos clínicos sugestivos del cuadro, puede llevar a un sobrediagnóstico, como ha sucedido en mujeres con hiperandrogenismo [2] y niñas con pubarca prematura, en quienes no se encontraron mutaciones en los genes *HSD3B1* o *HSD3B2* [5].

## Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Angélica María Robinson Ortiz (Pediatra) por la lectura crítica del documento y sus comentarios.

## Bibliografía

1. **Turcu AF, Auchus RJ.** Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 275-296.
2. **Turcu AF, Auchus RJ.** The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 153: 63-71.
3. **Webb EA, Krone N.** Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 449-468.
4. **Hägström M, Stannered, Hoffmeier, Settersr, Richfield D.** Diagram of the pathways of human steroidogenesis. *WikiJournal of Medicine* 2014; 1: 1-5.
5. **Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH.** Molecular biology of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family. *Endocr Rev* 2005; 26: 525-582.
6. **Montoya-Tamayo C, Román-González A, Zapata-Garcés J, Alfaro-Velásquez JM, Balthazar-González V.** Caracterización clínica y epidemiológica de una cohorte de pacientes con hiperplasia adrenal congénita. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 451-460.
7. **White PC.** Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 490-498.
8. **Gidlof S, Falhammar H, Thilen A, von Döbeln U, Ritzen M, Wedell A, et al.** One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 35-42.
9. **Nistal M, Paniagua R, Gonzalez-Pera-mato P, Reyes-Mugica M.** Perspectives in Pediatric Pathology, Chapter 6. Male Under-masculinization. *Pediatr Dev Pathol* 2015; 18: 279-296.
10. **Speiser PW, White PC.** Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-788.
11. **Araujo VG, Oliveira RS, Gameleira KP, Cruz CB, Lofrano-Porto A.** 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II deficiency on newborn screening test. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58: 650-655.
12. **Mermejo LM, Elias LL, Marui S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M.** Refining hormonal diagnosis of type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1287-1293.
13. **Simard J, Moisan AM, Morel Y.** Congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 255-276.
14. **Stratakis CA, Bossis I.** Genetics of the adrenal gland. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5: 53-68.
15. **Pang S.** Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 81-99, vi-vii.
16. **Durocher F, Sanchez R, Ricketts ML, Labrie Y, Laudet V, Simard J.** Characterization of the guinea pig 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta5-Delta4-isomerase ex-

- pressed in the adrenal gland and gonads. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 289-298.
17. **Zhao HF, Labrie C, Simard J, de Launoit Y, Trudel C, Martel C, et al.** Characterization of rat 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4 isomerase cDNAs and differential tissue-specific expression of the corresponding mRNAs in steroidogenic and peripheral tissues. *J Biol Chem* 1991; 266: 583-593.
  18. **Mishra S, Chaube R.** Distribution and localization of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3beta-HSD) in the brain and its regions of the catfish *Heteropneustes fossilis*. *Gen Comp Endocrinol* 2016.
  19. **Luu The V, Lachance Y, Labrie C, Leblanc G, Thomas JL, Strickler RC, et al.** Full length cDNA structure and deduced amino acid sequence of human 3 beta-hydroxy-5-ene steroid dehydrogenase. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 1310-1312.
  20. **Thomas JL, Myers RP, Strickler RC.** Human placental 3 beta-hydroxy-5-ene-steroid dehydrogenase and steroid 5----4-ene-isomerase: purification from mitochondria and kinetic profiles, biophysical characterization of the purified mitochondrial and microsomal enzymes. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 209-217.
  21. **Rheume E, Lachance Y, Zhao HF, Breton N, Dumont M, de Launoit Y, et al.** Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase in human adrenals and gonads. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1147-1157.
  22. **Morrison N, Nickson DA, McBride MW, Mueller UW, Boyd E, Sutcliffe RG.** Regional chromosomal assignment of human 3-beta-hydroxy-5-ene steroid dehydrogenase to 1p13.1 by non-isotopic in situ hybridisation. *Hum Genet* 1991; 87: 223-225.
  23. **Morissette J, Rheume E, Leblanc JF, Luu-The V, Labrie F, Simard J.** Genetic linkage mapping of HSD3B1 and HSD3B2 encoding human types I and II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase close to D1S514 and the centromeric D1Z5 locus. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 69: 59-62.
  24. **Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, et al.** Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med* 2010; 16: 67-74.
  25. **Lachance Y, Luu-The V, Verreault H, Dumont M, Rhéaume E, Leblanc G, et al.** Structure of the Human Type II 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase/ $\Delta$ 5- $\Delta$ 4 Isomerase (3 $\beta$ -HSD) Gene: Adrenal and Gonadal Specificity. *DNA and Cell Biology* 2009; 10: 701-711.
  26. **Mason JI, Naville D, Evans BW, Thomas JL.** Functional activity of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase. *Endocr Res* 1998; 24: 549-557.
  27. **Thomas JL, Evans BW, Blanco G, Mercer RW, Mason JI, Adler S, et al.** Site-directed mutagenesis identifies amino acid residues associated with the dehydrogenase and isomerase activities of human type I (placental) 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 66: 327-334.
  28. **Labrie F.** Intracrinology in action: importance of extragonadal sex steroid biosynthesis and inactivation in peripheral tissues in both women and men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145: 131-132.
  29. **Labrie F, Labrie C.** DHEA and intracrinology at menopause, a positive choice for evolution of the human species. *Climacteric* 2013; 16: 205-213.
  30. **Papacleovoulou G, Hogg K, Fegan KS, Critchley HO, Hillier SG, Mason JI.** Regulation of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 gene expression and function in the human ovarian surface epithelium by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 379-392.
  31. **Thomas JL, Mack VL, Glow JA, Moshkelani D, Terrell JR, Bucholtz KM.** Structure/function of the inhibition of human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 by trilostane. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 111: 66-73.
  32. **Gell JS, Carr BR, Sasano H, Atkins B, Margraf L, Mason JI, et al.** Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3695-3701.
  33. **Havelock JC, Smith AL, Seely JB, Dooley CA, Rodgers RJ, Rainey WE, et al.** The NGFI-B family of transcription factors regulates expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in the human ovary. *Mol Hum Reprod* 2005; 11: 79-85.
  34. **Pawlak KJ, Prasad M, Thomas JL, Whittal RM, Bose HS.** Inner mitochondrial translocase Tim50 interacts with 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 to regulate adrenal and gonadal steroidogenesis. *J Biol Chem* 2011; 286: 39130-39140.
  35. **Goto M.** Pituitary-adrenal axis during human development. *Clin Pediatr Endocrinol* 2007; 16: 37-44.
  36. **Murashima A, Kishigami S, Thomson A, Yamada G.** Androgens and mammalian male

- reproductive tract development. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849: 163-170.
37. **Shaw G, Renfree MB.** Wolffian duct development. *Sex Dev* 2014; 8: 273-280.
  38. **Moisan AM, Ricketts ML, Tardy V, Desrochers M, Mebarki F, Chaussain JL, et al.** New insight into the molecular basis of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3B2 gene causing classic 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4410-4425.
  39. **Jeandron DD, Sahakitrungruang T.** A novel homozygous Q334X mutation in the HSD3B2 gene causing classic 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: an unexpected diagnosis after a positive newborn screen for 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 334-338.
  40. **Welzel M, Wustemann N, Simic-Schleicher G, Dorr HG, Schulze E, Shaikh G, et al.** Carboxyl-terminal mutations in 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II cause severe salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1418-1425.
  41. **Nordenstrom A, Forest MG, Wedell A.** A case of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II (HSD3B2) deficiency picked up by neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: difficulties and delay in etiologic diagnosis. *Horm Res* 2007; 68: 204-208.
  42. **Benkert AR, Young M, Robinson D, Hendrickson C, Lee PA, Strauss KA.** Severe Salt-Losing 3beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency: Treatment and Outcomes of HSD3B2 c.35G>A Homozygotes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1105-1115.
  43. **Baquedano MS, Ciaccio M, Marino R, Perez Garrido N, Ramirez P, Maceiras M, et al.** A novel missense mutation in the HSD3B2 gene, underlying nonsalt-wasting congenital adrenal hyperplasia. new insight into the structure-function relationships of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E191-196.
  44. **Takasawa K, Ono M, Hijikata A, Matsumura Y, Katsumata N, Takagi M, et al.** Two novel HSD3B2 missense mutations with diverse residual enzymatic activities for Delta5-steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 782-789.
  45. **Pan Y, Zhong S, Hu RM, Gong W.** Mutation of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3beta-HSD) at the 3'-untranslated region is associated with adrenocortical insufficiency. *Mol Med Rep* 2012; 6: 1305-1308.
  46. **Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, Haider A, Rich B, et al.** Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2611-2622.
  47. **Wang L, Salavaggione E, Pelleymounter L, Eckloff B, Wieben E, Weinshilboum R.** Human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: Gene sequence variation and functional genomics. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 107: 88-99.
  48. **Alos N, Moisan AM, Ward L, Desrochers M, Legault L, Leboeuf G, et al.** A novel A10E homozygous mutation in the HSD3B2 gene causing severe salt-wasting 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in 46,XX and 46,XY French-Canadians: evaluation of gonadal function after puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1968-1974.
  49. **Rheume E, Simard J, Morel Y, Mebarki F, Zachmann M, Forest MG, et al.** Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1992; 1: 239-245.
  50. **Parks GA, Bermudez JA, Anast CS, Bongiovanni AM, New MI.** Pubertal Boy with the 3β-Hydroxy steroid Dehydrogenase Defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 269-278.
  51. **Lashansky G, Saenger P, Fishman K, Gautier T, Mayes D, Berg G, et al.** Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age- and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 674-686.
  52. **Lashansky G, Saenger P, Dimartino-Nardi J, Gautier T, Mayes D, Berg G, et al.** Normative data for the steroidogenic response of mineralocorticoids and their precursors to adrenocorticotropin in a healthy pediatric population. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1491-1496.