

11217

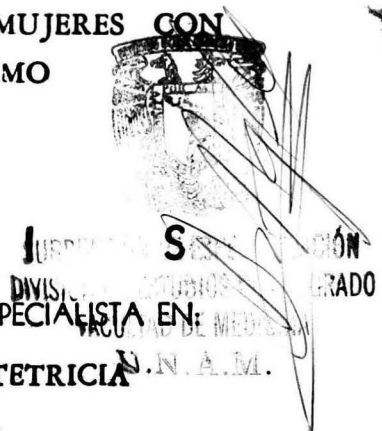


# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PREVALENCIA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL  
TARDIA (NO CLASICA) EN MUJERES CON  
HIPERANDROGENISMO

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

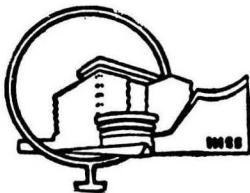


PRESENTADA POR:

**DR. ALEJANDRO BALLESTEROS GARCIA**

TUTOR M.C. CARLOS E. MORAN VILLOTA  
UNIDAD DE INVESTIGACION EN MEDICINA REPRODUCTIVA  
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD

HOSPITAL EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
"LUIS CASTELAZO AYALA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



MEXICO, D. F.



2004

DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA  
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"  
IMSS



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

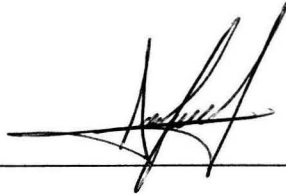
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

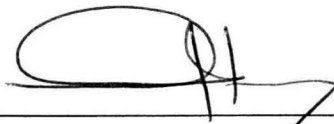
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
"LUIS CATELAZO AYALA"  
IMSS

PREVALENCIA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL TARDIA  
(NO CLASICA) EN MUJERES CON HIPERANDROGENISMO



---

Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente  
Director Médico  
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"



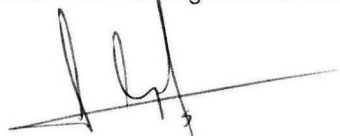
---

Dr. Gilberto Tena Alavez  
Coordinador Clínico de Enseñanza e Investigación en Salud  
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"



---

Carlos Morán Villota  
Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva  
Coordinación de Investigación en Salud



---

Dr. Alejandro Ballesteros García  
Médico Residente  
Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios.

A mis padres, por el apoyo en la vida, en mis decisiones y sobre todo por su amor.

A mi abuelo Lalo, por cuidarme.

A Brenda, por darme tiempo, fortaleza, apoyo, amor, y miles de razones para ser mejor. Porque sin ti, faltaría mucho más de la mitad de mi.

A mis “proyectos”, porque gracias a Dios se están volviendo realidad.

Al Dr. Morán, por su orientación y ayuda.

Al hospital “Luis Castelazo Ayala”, por contribuir en mi formación.

A la vida.

## INDICE

	página
Abreviaturas	2
Resumen	3
Antecedentes	4
Objetivo	5
Planteamiento del problema	5
Hipótesis	5
Justificación	5
Material y métodos	6
Resultados	11
Tablas	15
Figuras	17
Referencias	20

## **ABREVIATURAS**

### Clínicas

HSNC: Hiperplasia suprarrenal no clásica

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

RI: Resistencia a la insulina

ICC: Índice cintura cadera

IMC: Índice de masa corporal

### Hormonales

ACTH: Corticotropina

SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales

17-HP: 17-hidroxiprogesterona

T: Testosterona

GLU: Glucosa

INS: Insulina

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DHEAS: Sulfato de dehidroepiandrosterona

A: Androstendiona

PRL: Prolactina

TSH: Hormona estimulante del tiroides

## RESUMEN

**Antecedentes.** La hiperplasia suprarrenal tardía o no clásica (HSNC) por deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH) es una enfermedad autosómica recesiva por un bloqueo en la función enzimática suprarrenal, la cual se manifiesta por síntomas de hiperandrogenismo (HA) un tiempo después del nacimiento. La HSNC se presenta entre el 1% y el 10 % de las mujeres con HA.

**Objetivo.** Calcular la frecuencia de HSNC por deficiencia de 21-OH en mujeres mexicanas con HA y compararla con la de otras poblaciones.

**Metodología.** Se incluyeron 34 mujeres con HA, con edad entre 20 y 35 años. Se evaluó la presencia de hirsutismo, acné y oligo-ovulación. El diagnóstico de HSNC se hizo con base en la determinación basal o estimulada con corticotropina (ACTH) de 17-hidroxiprogesterona (17-HP), siendo positiva en aquellas mujeres con niveles mayores de 10 ng/mL (30.3 nmol/L).

**Resultados.** Una sola paciente tuvo nivel basal de 17-HP de 12.7 ng/mL. Otras 12 pacientes presentaron niveles de 17-HP entre 2.0 y 10 ng/mL. De las 13 pacientes a las cuales se les realizó la prueba con ACTH solo una (2.9%), la misma que había presentado niveles basales aumentados, tuvo un nivel de 17-HP de 47.6 ng/mL, con lo cual se corroboró el diagnóstico de HSNC.

**Conclusiones.** La prevalencia de la HSNC de 2.9% es similar a la encontrada en otras poblaciones hispanas y en Norteamérica pero menor a la observada en estudios de Europa y Asia.

## ANTECEDENTES

La hiperplasia suprarrenal tardía o no clásica (HSNC) es una alteración autosómica recesiva, debida principalmente a la deficiencia enzimática de 21-hidroxilasa (21-OH) y excepcionalmente a otros defectos enzimáticos como 11 $\beta$ -hidroxilasa y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (1). La HSNC es un trastorno homocigótico recesivo que afecta a uno de cada 1000 a 2000 individuos blancos no judíos (2). Además, la HSNC afecta entre el 1 y 10% de las mujeres con hiperandrogenismo (HA), dependiendo del grupo étnico estudiado (1). En los Estados Unidos de América (EUA) y Puerto Rico se ha observado una prevalencia aproximada de 1 a 3% en mujeres con HA de poblaciones blanca e hispana (3, 4). Estudios en Canadá y Francia muestran frecuencias de 5 a 6% (5, 6). En Jordania, Israel e India se han encontrado prevalencias del 7 a 10% (7-9).

La HSNC se presenta con cuadros de HA similar al del síndrome de ovario poliquístico (SOP)(10), pero la frecuencia de HSNC es 50 veces menor (11). El SOP es un problema que afecta aproximadamente al 5% de las mujeres en edad reproductiva (12) y la mayor parte de las pacientes con HA (50 a 80%) presentan SOP (11). Para distinguir al SOP de la HSNC es necesario realizar una prueba con corticotropina (ACTH) (3). El diagnóstico se puede confirmar con el estudio del gene CYP21 (13, 14). Se han identificado más de 50 mutaciones para el gene CYP21 asociadas con la deficiencia de 21-OH (15).

Además de las variaciones étnicas, existen otras posibles diferencias, incluyendo factores ambientales, métodos y criterios para el diagnóstico, así como la gravedad de la mutación del gene CYP21.



## **OBJETIVO**

Evaluar la prevalencia de HSNC en mujeres mexicanas en edad reproductiva con HA y compararla con la de otras poblaciones.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La HSNC es una enfermedad autosómica recesiva debida a una alteración enzimática (17, 18). En México se desconoce la frecuencia de HSNC y no se han identificado las principales mutaciones que la originan. Además, parecen existir factores ambientales implicados en la fisiopatología de la HSNC. La pregunta planteada es cuál es la prevalencia de la HSNC en las mujeres mexicanas con HA.

## **HIPOTESIS**

Debido a la similitud genética, la frecuencia de HSNC en la población mexicana es similar a la encontrada en otras poblaciones latinoamericanas, como la puertorriqueña.

## **JUSTIFICACION**

Este estudio de prevalencia es la parte inicial de una línea de investigación cuya ejecución abre un amplio campo para futuros estudios en mujeres con HA secundario a la HSNC por 21-OH en nuestro país. Además, posibilita futuros proyectos de investigación en enfermedades genéticas relacionadas como la HSNC por deficiencia de 11 $\beta$ -hidroxilasa y 3 $\beta$ -hidroxiesteroidehidrogenasa.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de estudio**

Transversal, prospectivo y descriptivo.

### **Aspectos éticos**

Este estudio fue presentado para su aprobación al Comité Local de Investigación del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, el cual lo registró con el número 20003-20-TE. Se solicitó a las pacientes firmar un consentimiento informado para participar en el estudio, de acuerdo a las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

### **Población de estudio**

**Criterios de inclusión.** Se incluyeron pacientes mexicanas con HA, con edad entre 20 y 35 años, no tratadas.

**Criterios de no inclusión.** Pacientes con tratamiento hormonal, embarazadas o ya diagnosticadas con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) ó HSNC al momento de inicio del estudio.

**Criterios de exclusión.** Aquellas que abandonaron voluntariamente el estudio o no aceptaron la prueba de estimulación con corticotropina (ACTH), en caso de requerirla.

## **Definición de variables**

La HSNC se consideró en las pacientes que presentaron valores de 17-HP mayores de 10 ng/mL (30.3 nmol/L) en forma basal o 60 minutos después de la estimulación con ACTH, de acuerdo a lo descrito en estándares internacionales (16).

Se definió el SOP de acuerdo a las recomendaciones del consenso preliminar de la conferencia auspiciada por NIH de abril de 1990 (19), el cual sugiere que para el diagnóstico de SOP se debe incluir en orden de importancia: a) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia, b) oligo-ovulación, y c) exclusión de otros trastornos conocidos tales como síndrome de Cushing o hiperprolactinemia.

La oligo-ovulación se consideró cuando hubo ciclos menstruales mayores a 35 días ó menores de 26 días, así como cuando existieron menos de 8 ciclos menstruales por año.

El HA clínico se determinó por la presencia de hirsutismo, para lo cual se utilizó el método de Ferriman-Gallwey (20), que consiste en evaluar la cantidad de vello en 9 zonas corporales, asignando a cada una un valor entre 1 y 4 puntos; se consideró hirsutismo cuando el valor total fue mayor o igual a 8 puntos.

Se consideró que existía un bloqueo enzimático suprarrenal probable cuando el nivel basal de 17-HP fue mayor de 2 ng/mL (6.1 nmol/L) (16) y sirvió como punto de referencia para la realización de la prueba de estimulación con ACTH.

Para valorar la distribución adiposa, se calculó el índice cintura cadera (ICC), dividiendo la circunferencia mínima de la cintura entre la circunferencia

máxima de la cadera. Se consideró obesidad del segmento superior cuando el ICC fue mayor de 0.85 y obesidad del segmento inferior cuando el ICC fue menor o igual a 0.85.

### **Protocolo de estudio**

A todas las pacientes se les realizó un cuestionario para evaluar los datos clínicos y los antecedentes personales y familiares de interés para el estudio.

### **Métodos para la obtención de las muestras**

Las muestras de sangre fueron obtenidas en la fase folicular del ciclo menstrual (días 3-8) en las pacientes con ciclos menstruales regulares, o en cualquier día en las pacientes con oligomenorrea o amenorrea. Las muestras de sangre fueron tomadas entre 8:00 y 10:00 a.m., después de ayuno de al menos 8 horas. Se procesaron y almacenaron alícuotas de suero. Se determinaron en forma basal 17-HP, prolactina (PRL), hormona estimulante del tiroides (TSH) y glucosa (GLU).

La prueba de estimulación con ACTH se hizo con la toma basal de 17-HP y la posterior aplicación de 0.125 mg de ACTH (Cortrosyn; Organon Co., New Orange, NJ) en forma intravenosa lenta y diluida en 1 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%. Se tomó una nueva muestra sanguínea 60 minutos después de la aplicación de ACTH. El diagnóstico de HSNC se consideró cuando los niveles estimulados de 17-HP fueron mayores de 10.0 ng/mL (30.3 nmol/L) (3).

### **Determinación de hormonas**

Se tomaron muestras para determinar la concentración basal de 17-HP, PRL y TSH, usando estuches comerciales (Diagnostic Products Cooperation IRMA, LA. California). Las hormonas se procesaron en un solo análisis para evitar las variaciones que conlleva hacerlo en varios tiempos. Los coeficientes de variación en cada análisis no excedieron del 5%.

### **Determinación de GLU**

La concentración de GLU se determinó por el método de glucosa oxidasa (Stabio Laboratory Inc., Boenne, Tx), usando un aparato Gilford Express 550 (Ciba Corning Diagnostics, East Walpole, MA).

### **Análisis estadístico**

El cálculo del tamaño de la muestra se hizo tomando como modelos estudios de prevalencia realizados previamente (3-9). Toda la información se capturó en una hoja de vaciamiento de datos. Los datos se expresan como promedios y desviaciones estándar. Las frecuencias se indican como porcentajes. Para las correlaciones se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ). Se tomó como significativo una  $p < 0.05$ .

### **Cronograma del proyecto**

El proyecto se realizó en un tiempo alrededor de 12 meses, a partir de su aprobación. Con un mínimo de captación de dos pacientes con HA por semana, la muestra completa se logró en aproximadamente 6 meses.

### **Financiamiento del proyecto**

Este proyecto se sometió a la convocatoria de la Dirección de Prestaciones Médicas a través de la Coordinación de Investigación en Salud, siendo aprobado y parcialmente financiado según el oficio 09-B5-61-2800/1940 con el número de registro FP-2003/166.

## RESULTADOS

### Características clínicas

Las características clínicas y antropométricas se muestran en la Tabla 1. Cinco mujeres tuvieron peso normal (IMC: 18.5-24.9 Kg/m<sup>2</sup>), 15 tuvieron sobrepeso grado 1 (IMC: 25.0-29.9 Kg/m<sup>2</sup>), 13 tuvieron sobrepeso grado 2 (IMC: 30.0-39.9 Kg/m<sup>2</sup>) y una tuvo sobrepeso grado 3 (IMC: >40 Kg/m<sup>2</sup>).

Se presentó distribución adiposa superior (ICC >0.85) en 17 mujeres (17 con sobrepeso y ninguna con peso normal), una distribución adiposa inferior (ICC ≤ 0.85) en 17 mujeres (12 con sobrepeso y 5 normales). Todas las pacientes tuvieron una puntuación de Ferriman-Gallwey mayor a 8 puntos con un promedio de 12.5 ± 3.8. Se registró oligomenorrea (ciclos >35 días) en 32 pacientes (94.1%) y 2 pacientes (5.9%) presentaron ciclos regulares.

Se diagnosticó SOP en 31 pacientes (91.1%) según las características clínicas.

### Hallazgos metabólicos y hormonales

Los resultados hormonales se muestran en la Tabla 2.

De las 34 pacientes estudiadas, 13 tuvieron niveles de 17-HP elevados mayores de 2 ng/mL, a quienes se les realizó la prueba de ACTH (Figura 1).

La relación entre el grado de hirsutismo según la escala de Ferriman-Gallwey y los niveles de 17-HP se muestran en la Figura 2. El coeficiente de correlación (r=0.43) demostró una ligera tendencia lineal y una relación directamente proporcional entre estas dos variables, lo cual es estadísticamente significativo (p<0.01).

La relación entre el grado de obesidad y los niveles de 17-HP se muestran en la Figura 3, encontrándose una correlación negativa ( $r = -0.39$ ), lo cual indica que entre mayor es el grado de obesidad los niveles de 17-HP disminuyen ( $p < 0.05$ ).

Los resultados de la estimulación con ACTH se muestran en la Figura 3. Se encontró a una paciente (2.9%) con diagnóstico de HSNC por deficiencia de 21-OH, esta paciente tuvo un nivel basal de 12.7 ng/mL y 60 minutos después de la estimulación con ACTH los niveles ascendieron a 47.6 ng/mL.



## DISCUSION

En nuestro estudio de las 34 mujeres con HA en México, una paciente (2.9%) tuvo HSNC por deficiencia de 21-OH. Este valor es similar a la prevalencia informada en otras poblaciones en los Estados Unidos y Puerto Rico (1, 4, 21) pero es menor a la observada en estudios de Europa y Asia. Sin embargo, se debe ampliar la base de datos e investigar en una población mayor con el fin de corroborar esta información.

Se debe hacer notar que la única paciente que resultó con HSNC es hija de padre alemán y madre mexicana, lo cual muestra cierta influencia genética y solo con un estudio de identificación de las mutaciones del gen CYP21 se podría conocer el origen genético materno o paterno de la enfermedad.

La mayor parte de las mujeres con HA, 31 (91.1%) de las 34 pacientes estudiadas podrían corresponder a SOP, lo cual coincide con estudios previos (10, 21). Sin embargo, las pacientes con niveles de 17-HP mayores de 2 ng/mL pero menores de 10 ng/mL pueden ser portadoras de algunas mutaciones de CYP21, las cuales se podrán conocer con los estudios genéticos. En este trabajo se encontraron 12 (35.3%) pacientes con niveles de 17-HP en este intervalo, quienes pudieran ser portadoras de algunas mutaciones de CYP21 (22).

Se entiende la correlación directa entre el índice de hirsutismo empleado (Ferriman-Gallwey) y las concentraciones de 17-HP, dado que a mayor bloqueo enzimático existe una mayor producción de andrógenos. Sin embargo es difícil la interpretación de la ligera correlación inversa entre IMC y los niveles de 17-HP. Este hallazgo pudiera indicar la relación inversa de la resistencia a la insulina que

acompaña al sobrepeso y la obesidad y la función suprarrenal. No obstante, pudieran existir otras explicaciones.

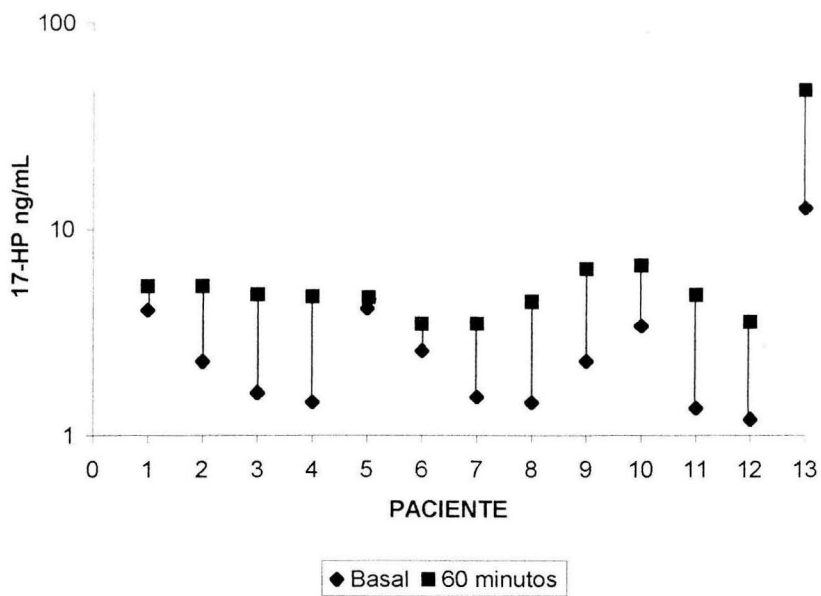
Debido a la dificultad para efectuar estudios clínicos en un solo centro, por la baja frecuencia de esta entidad, desde hace 8 años se están recopilando los datos de las pacientes diagnosticadas con HSNC en una base multicéntrica internacional, la cual está siendo coordinada desde México. Se han recopilado los datos de aproximadamente 320 pacientes de 13 centros en nueve países (EUA, Francia, Italia, España, Portugal, Brasil, México, Israel y Turkía). Algunos estudios sobre las características clínicas de estas pacientes ya se han publicado (16), pero otros estudios sobre reproducción y de tipo genético siguen en curso.

**Tabla 1.** Características clínicas de 34 pacientes mexicanas con hiperandrogenismo.

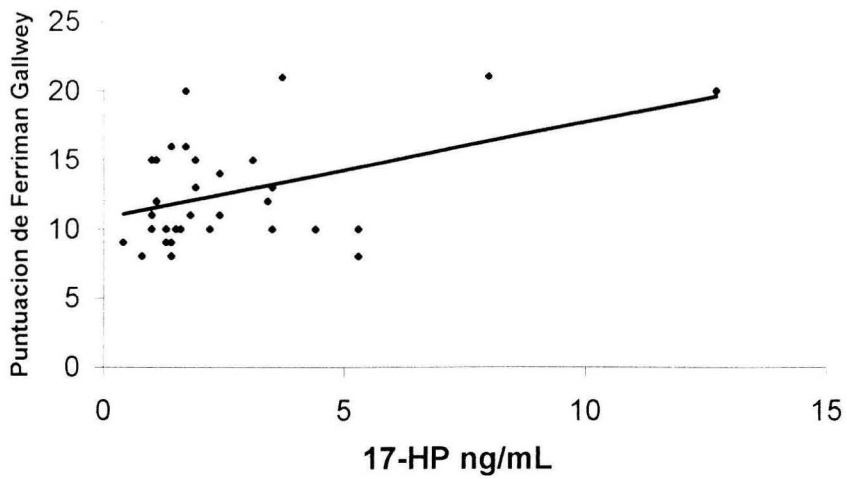
<b>Variable</b>	<b>Promedio <math>\pm</math> DS</b>
Edad (años)	27.5 $\pm$ 3.5
Menarca (años)	12.6 $\pm$ 1.4
Pubarca (años)	10.8 $\pm$ 1.6
Telarca (años)	10.1 $\pm$ 1.5
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	29.7 $\pm$ 5.1
Circunferencia de cintura (cm)	91.5 $\pm$ 10.4
Índice cintura/cadera	0.86 $\pm$ 0.08
Puntuación de Ferriman-Gallwey	12.5 $\pm$ 3.8

**Tabla 2.** Niveles hormonales y glucosa sérica de 34 pacientes mexicanas con hiperandrogenismo. Una paciente presentó glicemia de 305, con lo que se hizo el diagnóstico de Diabetes Mellitus.

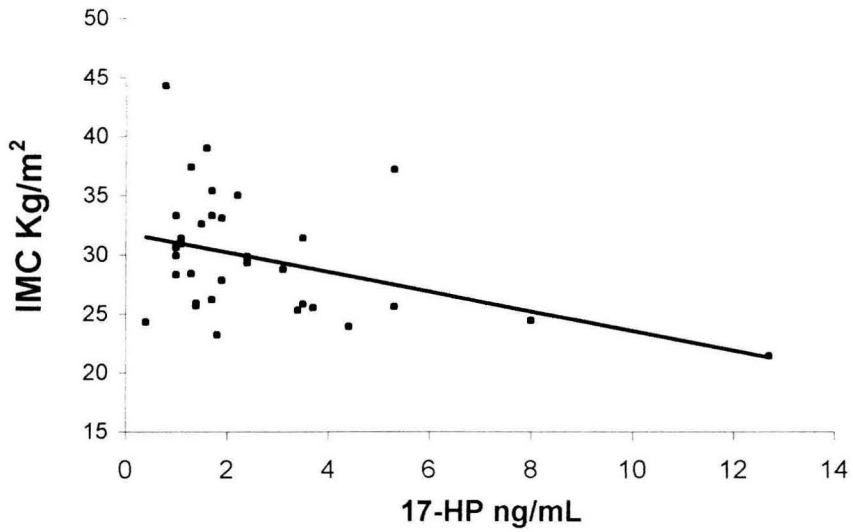
<b>Estudio</b>	<b>Promedio <math>\pm</math> DS</b>
17-HP (ng/mL)	2.58 $\pm$ 2.3
TSH ( $\mu$ U/mL)	1.73 $\pm$ 0.76
PRL (ng/mL)	10.6 $\pm$ 4.1
Glucosa (mg/dL)	93.4 $\pm$ 37.9



**Figura 1.** Prueba de estimulación con ACTH. Se encontró una paciente con diagnóstico de HSNC, con nivel basal de 17-HP de 12.7 ng/mL y estimulado de 47.6 ng/mL.



**Figura 2.** Relación del índice de hirsutismo según el puntaje de Ferriman-Gallwey y los niveles basales de 17-HP. Se observa una correlación directa ( $r=0.43$ ), la cual resultó significativa ( $p<0.01$ ).



**Figura 3.** Relación del índice de masa corporal y los niveles de 17-HP. Se observa una correlación inversa ( $r=-0.39$ ), la cual fue significativa ( $p<0.05$ ).

## REFERENCIAS

1. Moran C, Knochenhauer ES, Azziz R. Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J Endocrinol Invest* 1998;21:707-20.
2. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-7.
3. Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:577-84.
4. Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azziz R. Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000;74:59-62.
5. Innanen VT, Vale JM. Assessment of the one hour adrenocorticotrophic hormone test in the diagnosis of attenuated 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Pathol* 1990;43:493-5.
6. Kuttenn F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985;313:224-31.
7. Arnaout MA. Late-onset congenital adrenal hyperplasia in women with hirsutism. *Eur J Clin Invest* 1992;22:651-8.
8. Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Milwidsky A, Roslér A. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1990;323:855-63.
9. Mithal A, Ammini AC, Godbole MM, Khurana ML, Raj D, Karmarkar MG, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in north Indian hirsute women. *Horm Res*



- 1988;30:1-4.
10. Moran C, Azziz R. 21-Hydroxylase-Deficient nonclassic adrenal hyperplasia: The great pretender. *Sem Rep Med* 2003;21:295-300.
  11. Moran C, Tapia MC, Hernández E, Vázquez G, García Hernández E, Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994;25:311-4.
  12. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
  13. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JAM, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab* 2000;71:527-34.
  14. Bacheга TASS, Billerbeck AEC, Marcondes JAM, Madureira G, Arnhold IJP, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:601-7.
  15. The human gene mutation database, Cardiff. Available from URL: <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120605.html> [accessed 2003 Apr]
  16. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468-74.
  17. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev*

1988;9:295-318.

18. Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:241-6.
19. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston, MA, Blackwell Scientific Publications 1992;377-84.
20. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-30.
21. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-62.
22. Speiser PW. Molecular diagnosis of CYP21 mutations in congenital adrenal hyperplasia. *Am J Pharmacogenomics* 2001;2:101-10.