

Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристики двух случаев нарушения формирования пола 46XY, обусловленного дефицитом 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа

А.А. КОЛОДКИНА¹, к.м.н. Н.Ю. КАЛИНЧЕНКО, к.х.н. А.Н. НИЖНИК, М.А. НОКЕЛЬ, проф. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ

Clinical, hormonal, and molecular-genetic characteristics of two cases of abnormal sex formation (ASF) in 46XY subjects caused by type 3 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency

A.A. KOLODKINA, N.YU. KALINCHENKO, A.N. NIZHNIK, M.A. NOKEL', A.N. TYULPAKOV

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Одной из редких форм нарушения формирования пола (НФП) 46XY является дефицит фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (17ГСД3), при котором нарушается конверсия андростендиона в тестостерон, что приводит к недостаточной внутриутробной маскулинизации наружных гениталий. Отличительной чертой данной формы НФП является маскулинизация в пубертате за счет экстрагонадной конверсии андростендиона в тестостерон. Представлено описание двух клинических случаев: пациентки с женским типом строения наружных гениталий при рождении и кариотипом 46XY, у которых диагноз дефицита 17ГСД3 был заподозрен в пубертатном периоде на основании прогрессирующей вирилизации. Дефицит 17ГСД3 был в обоих случаях подтвержден молекулярно-генетически — выявлены следующие мутации в гене HSD17B3: c.728-734delGATAACCp.I244fsX254/c.277+4A>T и c.277+4A>T. Представленные случаи являются первым описанием дефицита 17ГСД3 в отечественной литературе.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, дефицит 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа, ген HSD17B3.

Type 3 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase (17HSD3) deficiency is a rare form of abnormal sex formation (ASF) in 46XY subjects in which the conversion of androstendione to testosterone is blocked; this defect results in compromised masculinization of the external genitalia during the intrauterine development. A distinctive feature of this form of sex development is masculinization at puberty due to the extragonadal conversion of androstendione to testosterone. Two clinical cases are reported: both girls were born with the female-type of external genitalia and 46XY karyotype, but progressive virilization in the pubertal period gave reason to suspect diagnosis of 17HSD3 deficiency. In both cases, this diagnosis was confirmed in molecular genetic studies (the following mutations were identified in the HSD17B3 gene: c.728-734delGATAACCp.I244fsX254/c.277+4A>T and c.277+4A>T). These two cases are the first reports of 17HSD3 deficiency in the Russian literature.

Key words: Type 3 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase (17HSD3).

Формирование мужского гонадного пола в основном обусловлено наличием Y-хромосомы, а формирование мужских гениталий напрямую зависит от внутриутробного уровня андрогенов и чувствительности к ним органов-мишеней.

Снижение биосинтеза тестостерона приводит к недостаточной вирилизации наружных гениталий и недоразвитию внутренних половых органов у мужчин (семенников, семявыносящих протоков и семенных пузырьков, простаты). Начальные этапы стероидогенеза едины для надпочечников и гонад, тогда как последняя реакция превращения андростендиона в тестостерон под действием фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (17ГСД) происходит только в яичках [1].

Фермент 17ГСД 3-го типа (17ГСД3) представлен только в тестикулярной ткани. Он относится к группе ферментов, являющихся составной частью мембраны эндоплазматической сети, которая использует

НАДФ как кофактор. К этой группе на данный момент относится еще 14 ферментов, кодируемых различными генами, экспрессирующимися в различных тканях [2–5].

Ген *HSD17B3*, кодирующий фермент 17ГСД3, картирован на хромосоме 9q22, охватывает 60 кб и состоит из 11 экзонов. Кодируемый белок состоит из 310 аминокислот молекулярной массой 34,5 кД [6].

Клиническая картина дефицита 17ГСД3 достаточно вариабельна и зависит от остаточной активности фермента. Чаще всего пациенты с дефицитом 17ГСД3 и кариотипом 46XY имеют женские наружные гениталии с клиторомегалией или без таковой, тестикулы чаще располагаются в паховых каналах или губошоночных складках, реже в брюшной полости [7, 8]. Производные вольфовых протоков гипоплазированы, производные мюллеровых протоков (матка, трубы) отсутствуют. Длина слепоза-

канчивающегося влагалища варьирует от 1 до 7 см, может наблюдаться сращение больших половых губ [9]. Существенно реже отмечается двойственное строение наружных гениталий или недоразвитые мужские гениталии [1, 10, 11].

В период пубертата под действием нарастающей концентрации гонадотропинов происходит активация стероидогенеза в яичках, что приводит к резкому повышению концентрации андростендиона. Под действием экстрагонадных изоформ 17ГСД (преимущественно 17ГСД 5-го типа) происходит конверсия андростендиона в тестостерон, что обуславливает вирилизацию пациентов в пубертате [1, 3, 4]. Именно экстрагонадная конверсия андростендиона объясняет низконормальный или нормальный уровень тестостерона у пациентов с дефицитом 17ГСД3. У части пациентов развивается гинекомастия. Андростендион ароматизируется в эстрон, который в свою очередь под действием 17ГСД 1-го и 2-го типов преобразуется в более активный эстрадиол [3—5].

В отечественной литературе описание случаев дефицита 17ГСД3 отсутствует. Мы приводим два клинических случая — пациенты с НФП 46XY, обусловленным дефицитом 17ГСД3. В первом случае технические возможности углубленных гормональных исследований отсутствовали, диагноз был заподозрен клинически и в последующем подтвержден при анализе гена *HSD17B3*. Во втором случае была проведена гормональная (мультистероидный анализ методом тандемной хромато-масс-спектрометрии) и молекулярно-генетическая верификация диагноза.

Материал и методы

Тестостерон (Т), лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Vitros ECI (Ortho-Clinical Diagnostics, «Johnson&Johnson») в гормональной лаборатории ФГУ ЭНЦ. Дигидротестостерон — иммуноферментным методом в лаборатории ООО «Научный Центр ЭфиС». Профиль стероидных гормонов (Т, 21-дезоксикортизол, 17-ОН прегненолон, 17-ОН прогестерон, кортикостерон, прогестерон и 11-дезоксикортизол) исследовался с помощью высокопроизводительной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) в соответствии с уникальной методикой, разработанной в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГУ ЭНЦ.

Система ЖХ-МС/МС состояла из градиентного насоса Agilent 1200 с дегазатором, изократического насоса Agilent 1200 и тандемного масс-спектрометра Agilent 6410, сопряженного с АРРІ (источником фотоионизации при атмосферном давлении). В качестве внутреннего стандарта использовался

17-гидроксипрогестерон-2,2,4,6,6,21,21,21- d_8 . При исследовании стероидных гормонов определялись их базальные уровни.

Рассчитывалось отношение андростендион/тестостерон (А/Т), оба показателя выражались в нмоль/л.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР амплифицировали фрагменты геномной ДНК, охватывающие кодирующую последовательность гена *HSD17B3* с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора Wizard PCR Preps DNA Purification System и затем секвенировали на автоматическом секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 («Applied Biosystems»). Для ПЦР и секвенирования использовались следующие олигонуклеотиды: 1F, 5'-CACCAGCTC-CTCCACAGTAAC-3'; 1R, 5'-GTAACAAGCAG-GAACAACAG-3'; 2F, 5'-GGATGAACCTTTGGAG-TACTG-3'; 2R, 5'-CTAGTGTGTTGGGGTGGAT-GTC-3'; 3F, 5'-CCCAGGTGAAGCAACCATGTC-3'; 4F, 5'-GTCTGCTCAGGTAATAATACAG-3'; 5R, 5'-GTCCAGCATTTTCGGCCAGATG-3'; 6F, 5'-GGG-TACAGAATGACAGAATGG-3'; 6R, 5'-ACANG-GCCTCTCAACTAAGTG-3'; 7F, 5'-CTGAGAA-GATGAGGCTCTTTC-3'; 8F, 5'-GAAGTTCACCT-TACCATTCCTAG-3'; 9R, 5'-CCAGCTCATCTTC-CTGTTGAC-3'; 10F, 5'-TTGGCTAGGTAGGT-TCTCATC-3'; 10R, 5'-CTCGCCACATAGTCCTTG-TAC-3'; 11F, 5'-GGGCTCCACTTTAGTAGTCAG-3'; 11R, 5'-CCCAGAGATATTCAGACTCAAG-3'.

В качестве референсной последовательности гена *HSD17B3* использовалась ссылка Genbank [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez] под номером NM 000197. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями J. den Dunnen и S. Antonarakis [12].

Результаты и обсуждение

Клинический случай №1. Пациентка П., 14 лет, обратилась с жалобами на увеличение размеров клитора, огрубение голоса и отсутствие развития молочных желез. Из анамнеза известно, что она второй ребенок от физиологической беременности, вторых срочных родов; старшая сестра здорова. При рождении имела нормальные женские гениталии, зарегистрирована в женском поле. Родители близкородственный брак отрицают.

С 11-летнего возраста отмечено появление образований в больших половых губах, увеличение клитора и огрубение голоса. При обследовании в возрасте 14 лет: рост 170 см, масса тела 56 кг, телосложение евнухоидное, кожа чистая, гирсутизм отсутствует. Половой статус: наружные половые орга-

ны неправильного строения: гипертрофия клитора до 4 см с хорошо развитыми кавернозными телами, вход во влагалище сформирован правильно, в больших половых губах с обеих сторон пальпируются безболезненные образования по 15 мл, лобковое оволосение по женскому типу, грудные железы отсутствуют, половое развитие по Таннеру РЗВ1. При гинекологическом осмотре: влагалище глубиной до 4 см по зонду, матка и яичники не пальпируются. Низкий тембр голоса.

При обследовании: кариотип: 46XY; гормональный профиль: ЛГ 39 Ед/л (2,5—12,0), ФСГ 20,7 Ед/л (1,9—11,6), Т 22 нмоль/л (11—33,5). Произведена двусторонняя гонадэктомия и феминизирующая пластика. Назначена заместительная терапия эстрогенами в постоянном режиме.

При последующем молекулярно-генетическом исследовании гена *HSD17B3* выявлена гомозиготная мутация донорского сайта сплайсинга в интроне 3, трансверсия А на Т в положении +4 (с.277+4А>Т).

Клинический случай №2. Пациентка К., 17 лет, обратилась с жалобами на отсутствие полового развития (отсутствие увеличения молочных желез, отсутствие менструаций). Из анамнеза известно, что она от четвертой физиологической беременности, третий ребенок в семье, старшие два брата здоровы. Родители не родственники. При рождении ребенок имел правильное женское строение наружных гениталий. В возрасте 5 лет девочка перенесла операцию по поводу ущемления правосторонней паховой грыжи, в грыжевом содержимом обнаружено яичко, которое было удалено. Дополнительное обследование не проводилось.

В возрасте 15 лет у девочки появилось огрубение голоса, примерно с этого же времени отмечалось увеличение клитора. В 16 лет появились жалобы на боли в левой паховой области.

При обследовании в возрасте 17 лет: рост 166 см, масса тела 56 кг; тип телосложения маскулинный, мускулатура хорошо развита. Со стороны сердечно-легочной системы патологии не выявлено; ЧСС 72 уд/в минуту, АД 120/80 мм рт.ст. Отмечалось избыточное оволосение по белой линии живота и на бедрах, отсутствие грудных желез, вирилизация и гипертрофия клитора до 3 см, неизменный вход во влагалище глубиной до 1,5 см. В нижней трети левого пахового канала пальпировалось объемное образование объемом 25 мл.

Кариотип 46XY. При УЗИ органов малого таза матка и яичники не определялись, в нижней трети левого пахового канала визуализировалась гонада размерами 3,9×2,4×1,7 см с четкими контурами.

При гормональном обследовании были выявлены повышенные уровни ЛГ — 29,3 Ед/л (2,5—12,0), ФСГ — 36,2 Ед/л (1,9—11,6). Уровень Т на нижней границе возрастной нормы для мужчин — 9,6 нмоль/л (11—33,5), уровень эстрадиола был уме-

Исследование профиля стероидных гормонов (танDEMная хромато-масс-спектрометрия; нмоль/л)

Показатель	Полученные результаты	Норма
ДГЭА	47,9	15—65
11-Дезоксикортизол	7,8	3,5—16
21-Дезоксикортизол	8,2	0,81—1,24
17-ОН-прегненолон	3,9	0—10,5
17-ОН-прогестерон	10,0	1,5—7,2
Андростендион	59,77	1,4—7,9
Кортизол	616,5	150—650
Кортикостерон	39,7	3,8—66,5
Прогестерон	0,86	0,8—3,9
Тестостерон	5,9	10—20

ренно повышен — 174 пмоль/л (20—240). Уровень дигидротестостерона (ДГТ) составлял 620 пг/мл (240—650).

При хромато-масс-спектрометрии отмечалось значимое повышение уровня андростендиона до 59,77 нмоль/л (1,4—7,9) (см. таблицу).

Отношение А/Т составило 10 (для расчета использованы данные, полученные при мультистероидном анализе), что значительно превышало норму (нормальное соотношение для здоровых мужчин менее 1) и являлось диагностическим критерием дефицита 17ГСД3.

При анализе гена *HSD17B3* выявлены составная гетерозиготность по следующим мутациям: в экзоне 10 — делеция 7 нуклеотидов GATAACC в положении 728—734, приводящая к сдвигу рамки считывания и ее удлинению до 276 а.о. (с.728-734delGATAACC p.I244fsX254); мутация донорского сайта сплайсинга в интроне 3 — трансверсия А на Т в положении +4 (с.277+4А>Т) (рис. 1, 2).

На основании клинической картины (феминного строения гениталий при кариотипе 46XY и вирилизации в пубертате), данных гормонального анализа (А/Т более 1) и данных молекулярно-генетического исследования пациентке был установлен диагноз дефицита 17ГСД3.

Произведена левосторонняя гонадэктомия и феминизирующая пластика. Назначена заместительная терапия эстрогенами в постоянном режиме, на фоне которой отмечалось увеличение грудных желез. Через 3 мес был проведен лапароскопический проктосигмоидальный кольпопоз.

Дефицит 17ГСД — редкое аутоcомно-рецессивное заболевание, впервые описанное J. Saez и соавт. [13] в 1972 г. Авторы наблюдали двух сибсов с редкой формой мужского псевдогермафродитизма, проявляющейся женскими гениталиями при рождении, с последующей выраженной маскулинизацией в пубертате и развитием гинекомастии. Исследование метаболитов стероидов привело к выводу, что причиной данной аномалии являлся дефект 17ГСД в яичках, заболевание первоначально получило название «дефицит 17-кетостероидредуктазы» [1, 13].

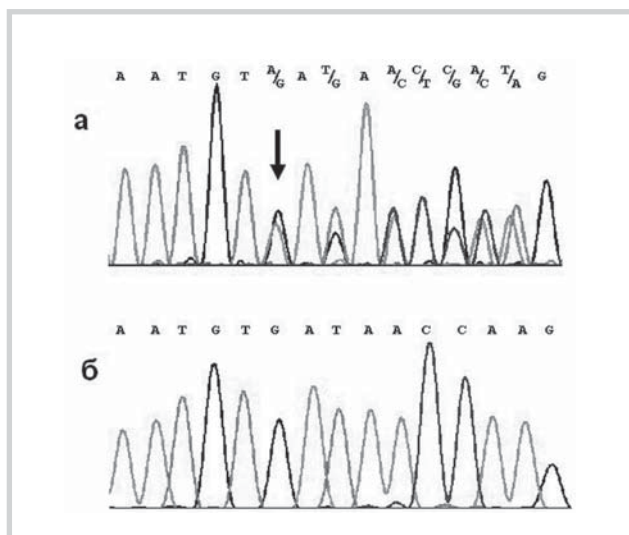


Рис. 1. Фрагмент последовательности экзона 10 гена *HSD17B3* у пациентки К.

а — гетерозиготная делеция оснований GATAACC в позициях с.728–734 (с. 738 отмечена стрелкой); б — норма (соответствующая фрагменту а последовательность дикого типа).

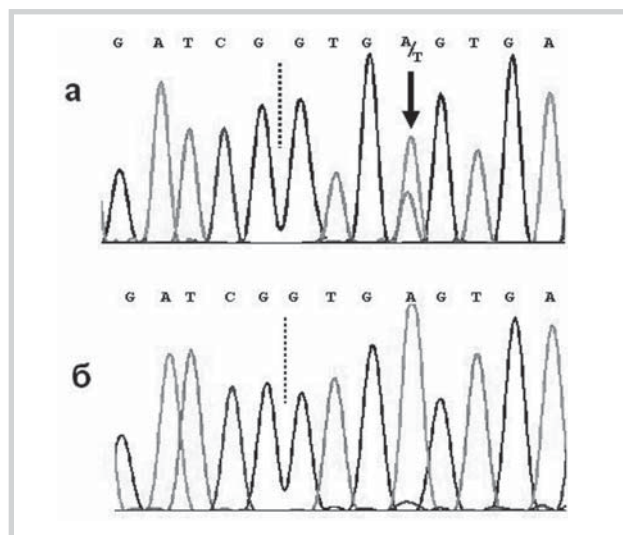


Рис. 2. Фрагмент последовательности экзона 3 и интрона 3 гена *HSD17B3* у пациентки К.

а — гетерозиготная делеция оснований GATAACC в позициях с.728–734 (основание с. 738 отмечено стрелкой). Пунктир — граница между экзонам 3 и интроном 3; б — норма (соответствующая фрагменту а последовательность дикого типа).

В 1981 г. несколько групп исследователей описали часто встречаемую форму НФП 46ХУ в арабской популяции Сектора Газа [14], характеризующейся высокой частотой близкородственных браков. В этой популяции были описаны около 60 пациентов с дефицитом фермента 17ГСД3. У больных при практически женском строении гениталий при рождении отмечалась выраженная вирилизация в период пубертата, размер фаллоса увеличивался до 4–8 см.

Распространенность дефицита 17ГСД3 точно не известна, проведенное в Нидерландах исследование выявило распространенность заболевания 1:147 000 новорожденных мальчиков, а расчетная частота гетерозиготного носительства составила 1:135 [10]. В регионах, где распространены близкородственные браки, например в Секторе Газа, частота выявления дефицита 17ГСД3 очень высока — 1 на 100–300 новорожденных мальчиков [14, 15].

В 1994 г. W. Geissler и соавт. [6] исследовали ген у 5 пациентов с НФП 46ХУ. Обнаружено 4 замещения и 2 сплайсинг-мутации в гене *HSD17B3*. Было проведено исследование функциональной активности данных мутаций и подтверждена их патогенность.

К настоящему времени описано всего 27 мутаций в гене *HSD17B3*, и все они ассоциированы с НФП 46ХУ [16]. Мутации чаще встречаются в экзонах 3, 9 и 10 [17]. Большинство мутаций приводит к полной потере ферментативной активности 17ГСД3. Однако при мутации R80Q, выявленной в гене *HSD17B3* у арабского населения Сектора Газа, сохраняется остаточная ферментативная активность, составляющая 20% [14].

Некоторые мутации распространены во всем мире. Так, мутация с.277+4A>T выявляется в странах Северной Европы, а также у выходцев из Европы в США и Австралии, что может указывать на эффект основателя. Аналогично, мутация R80Q распространена среди арабов, друзов, бразильцев и португальцев. Данная мутация, скорее всего, имеет финикийского основателя [10]. Мутация с.655–1G>A выявляется среди турков, сирийцев и греков, что, по-видимому, исторически связано с правлением Османской империи [10].

У пациентки К. выявлена составная гетерозиготность по двум мутациям: с.728–734delGATAACC p.I244fsX254 и с.277+4A>T. Последняя мутация была также обнаружена в гомозиготном состоянии у пациентки П. Мутация с.728–734delGATAACC p.I244fsX254 ранее не описана, однако ее патогенность не вызывает сомнений, поскольку она приводит к значительному изменению N-концевой части фермента. Впервые мутация с.277+4A>T была описана S. Andersson [8], мутация была выявлена у 4 из 5 обследованных пациентов. Для того чтобы убедиться, что мутация не является генетическим полиморфизмом, были обследованы 20 здоровых мужчин, ни один из которых не являлся носителем мутации с.277+4A>T. В последующем было доказано, что данная мутация действительно приводит к нарушению сплайсинга, в результате чего синтезируется дефектный белок, не обладающий ферментативной активностью [10].

При дефиците 17ГСД3 не было выявлено корреляции между генотипом и фенотипом, что иллюстрируется наличием в одной семье различных фенотипов при одной и той же мутации [9]. Для гомозиготной

мутации с.277+4A>T описан при рождении как женский фенотип, так и двойственное строение гениталий [7]. Для мутации с.655—1G>A в гомозиготе также описаны фенотипические различия от женских гениталий при рождении до смешанного строения гениталий с выраженной маскулинизацией [18, 20].

Дефицит 17ГСДЗ — заболевание, которое чаще других первоначально диагностируется неверно. По данным исследования S. Ahmed и соавт. [21], диагноз был установлен неправильно в 67% случаев, при этом чаще всего пациентам ставился диагноз «синдром резистентности к андрогенам» в допубертатном возрасте и «дефицит 5 α -редуктазы 2-го типа» в период полового созревания. Действительно, у пациентов с правильно сформированными женскими гениталиями дефект очень часто не выявляется до наступления полового созревания, когда начинает прогрессировать вирилизация. До пубертата такие пациенты нередко обследуются в связи с выявлением яичек в содержимом паховых грыж или в губо-мошоночных складках, что типично и для синдрома резистентности к андрогенам. Однако в период полового созревания у пациенток, воспитанных в женском поле, которым не произведена гонадэктомия, на фоне первичной аменореи прогрессирует вирилизация, грубеет голос, отмечается рост волос по мужскому типу. Размеры клитора могут увеличиваться до 5—8 см, но не достигают размера нормального для здоровых мужчин полового члена. Может также отмечаться значительное искривление кавернозных тел за счет хорды [22]. Клиническая картина становится схожей с дефицитом 5 α -редуктазы 2-го типа. У 6% пациентов с дефицитом 17ГСДЗ наблюдается пубертатная гинекомастия, предположительно за счет ароматизации андростендиона в эстрон [9, 23]. Следует однако отметить, что диагноз в случаях гинекомастии подтверждался только гормональными обследованиями и не был подтвержден молекулярно-генетически [23, 24].

Остаются не до конца ясными причины отсутствия маскулинизации в период внутриутробного развития, так же как и ее последующая прогрессия в пубертате. Независимая от 17ГСДЗ конверсия андростендиона в тестостерон может происходить в яичках, простате, надпочечниках и печени под влиянием фермента 17ГСД 5-го типа, который, однако, практически не экспрессирован в период внутриутробного развития, а достигает максимальной активности во второй декаде жизни. Вторым возможным механизмом является ароматизация андростендиона плацентой, предотвращающая экстрагонадную конверсию андростендиона в тестостерон у плода [1].

Критерием гормональной диагностики дефицита 17ГСДЗ в период пубертата является резко повышенный уровень андростендиона, при этом уровень тестостерона обычно низконормальный или нормальный [21]. Для постановки диагноза некоторые авто-

ры [21, 25] используют соотношение А/Т, которое при дефиците 17ГСДЗ должно быть ниже 0,8—1,0. У детей до наступления пубертата данное соотношение нужно оценивать после проведения 3-дневной пробы с чХГ. Следует обратить особое внимание на специфичность используемого метода гормонального анализа. При применении рутинных методик уровень тестостерона может быть завышен из-за его перекреста с андростендионом. Этим, по-видимому, можно объяснить относительно высокий уровень тестостерона (22 нмоль/л) у обследованной нами пациентки Л. Методом выбора анализа стероидных гормонов является тандемная хромато-масс-спектрометрия, которая позволяет определить истинные уровни близких по химической структуре соединений.

Если диагноз не был поставлен до наступления половой зрелости, то пациентам, как правило, воспитываются в женском поле. Сразу после постановки диагноза им рекомендуется гонадэктомия с последующей заместительной терапией эстрогенами. У пациентов с более выраженной маскулинизацией или диагнозом, установленным вскоре после рождения, терапия тестостероном или местное лечение мазью, содержащей тестостерон или дигидротестостерон, способствует приближению к нормальному мужскому фенотипу. В дальнейшем этим мальчикам показана хирургическая коррекция наружных гениталий. Стоит отметить, что, несмотря на рано проведенную орхипексию, у пациентов, воспитывающихся в мужском поле, сперматогенез всегда отсутствует. На данный момент нет ни одного описания пациента с дефицитом 17ГСДЗ и сохранной фертильностью [1, 26].

Пациентке К. диагноз НФП 46ХУ мог быть поставлен при выявлении гонады при грыжесечении, с последующим уточнением формы заболевания. Своевременно поставленный диагноз (в возрасте до пубертата) позволил бы избежать психологических проблем, вызванных маскулинизацией, и уменьшил бы объем оперативной коррекции гениталий.

Выраженная вирилизация в период полового созревания является причиной смены женской гендерной роли на мужскую. Смена половой принадлежности при дефиците 17ГСДЗ происходит относительно часто, по разным данным, у 39—64% пациентов, воспитываемых в женском поле. Сообщения о смене пола с мужского на женский в литературе отсутствуют [27]. Эти данные подчеркивают важную роль андрогенов в мужском гендерном поведении и самоидентификации. Смена пола происходит наиболее часто среди арабской когорты пациентов в Израиле; вероятно, социальные аспекты и культурное влияние играют не последнюю роль в принятии этого решения [15]. Пациентки, которым была произведена гонадэктомия в раннем возрасте с последующей заместительной терапией, в большинстве случаев удовлетворены своей половой принадлежностью.

ЛИТЕРАТУРА

- George M.M., New M.I., Ten S. *et al.* The clinical and molecular heterogeneity of 17βHSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010;74:4:229–240.
- Wu X., Lukacik P., Kavanagh K.L., Oppermann U. SDR-type human hydroxysteroid dehydrogenases involved in steroid hormone activation. *Mol Cell Endocrinol* 2007;265–266:71–76.
- Moeller G., Adamski J. Integrated view on 17β-hydroxysteroid dehydrogenases. *Mol Cell Endocrinol* 2009;30:1–2:7–19.
- Prehn C., Möller G., Adamski J. Recent advances in 17β-hydroxysteroid dehydrogenases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;114:1–2:72–77.
- Lukacik P., Kavanagh K.L., Oppermann U. Structure and function of human 17β-hydroxysteroid dehydrogenases. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248:1–2:61–71.
- Geissler W.M., Davis D.L., Wu L. *et al.* Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17-β-hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat Genet* 1994;7:1:34–39.
- Lee Y.S., Kirk J.M., Stanhope R.G. *et al.* Phenotypic variability in 17β-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:1:20–28.
- Andersson S., Geissler W.M., Wu L. *et al.* Molecular genetics and pathophysiology of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1:130–136.
- Mendonca B.B., Inacio M., Arnhold I.J. *et al.* Male pseudohermaphroditism due to 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:5:299–309.
- Boehmer A.L., Brinkmann A.O., Sandkuijl L.A. *et al.* 17β-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and de novo mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:12:4713–4721.
- Ulloa-Aguirre A., Bassol S., Poo J. *et al.* Endocrine and biochemical studies in a 46,XY phenotypically male infant with 17-ketosteroid reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:4:639–643.
- den Dunnen J.T., Antonarakis S.E. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet* 2001;109:1:121–124.
- Saez J.M., Morera A.M., De Peretti E., Bertrand J. Further in vivo studies in male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17-ketosteroid reductase defect (compared to a case of testicular feminization). *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:3:598–600.
- Kohn G., Lasch E.E., Kosler A. Male pseudohermaphroditism with post-pubertal gender role reversal in a large Arab kindred. 6th International Congress. *Hum Genet (Jerusalem)* 1981;259.
- Rösler A., Silverstein S., Abeliovich D. (R80Q) mutation in 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 gene among Arabs of Israel is associated with pseudohermaphroditism in males and normal asymptomatic females. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:5:1827–1831.
- Rösler A. 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency in the Mediterranean population. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3:Suppl 3:455–461.
- Mains L.M., Vakili B., Lacassie Y. *et al.* 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency in a male pseudohermaphrodite. *Fertil Steril* 2008;89:1:228:e213–e227.
- Yousoufian H. Natural gene therapy and the Darwinian legacy. *Nat Genet* 1996;13:3:255–256.
- Can S., Zhu Y.S., Cai L.Q. *et al.* The identification of 5α-reductase-2 and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase-3 gene defects in male pseudohermaphrodites from a Turkish kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2:560–569.
- Ademola Akesode F., Meyer W.J., Migeon C.J. Male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to testicular 17-ketosteroid reductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1977;7:6:443–452.
- Faisal Ahmed S., Iqbal A., Hughes I.A. The testosterone: androstenedione ratio in male undermasculinization. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2000;53:6:697–702.
- Farkas A., Rösler A. Ten years experience with masculinizing genitoplasty in male pseudohermaphroditism due to 17β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr* 1993;152:Suppl 2:S88–S90.
- Castro-Magana M., Angulo M., Uy J. Male hypogonadism with gynecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-ketosteroid reductase. *N Engl J Med* 1993;328:18:1297–1301.
- Balducci R., Toscano V., Wright F. *et al.* Familial male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to 17β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. A report of 3 cases. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1985;23:4:439–444.
- Bertelloni S., Dati E., Hiort O. Diagnosis of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2009;4:53–65.
- Twosten W., Holterhus P., Sippell W.G. *et al.* Clinical, endocrine, and molecular genetic findings in patients with 17β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Horm Res* 2000;53:1:26–31.
- Hiort O., Reinecke S., Thyen U. *et al.* Puberty in disorders of somatosexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:Suppl 2:297–306.