

## CYP21 유전자의 복잡한 이형접합체 변이에 의한 단순 남성형 선천성 부신 과증식 2예

충남대학교 의과대학 내과학교실, 을지대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>

김군순 · 최윤선 · 배연선 · 나소영 · 조영석<sup>1</sup> · 송민호

### Two Cases of Simple Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia with Compound Heterozygous Mutations of CYP21 Gene

Koon Soon Kim, Yun Sun Choi, Youn Sun Bai, So Young Rha, Young Suk Jo<sup>1</sup>, Minho Shong

Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine,  
Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Eulji University College of Medicine

#### ABSTRACT

Steroid 21-hydroxylase deficiency is the most frequent cause of congenital adrenal hyperplasia (CAH), which is an inherited inability to synthesize cortisol. Actually, CAH is caused by mutations in the CYP21 gene encoding the steroid 21-hydroxylase enzyme. In some cases, discordance has been observed between the genotype and the phenotype. We recently experienced two cases of simple virilizing congenital adrenal hyperplasia with compound heterozygous mutations of the CYP21 gene. The patients had primary amenorrhea and showed virilization. We have described these two cases along with a review of the literature. (J Kor Endocrine Soc 22:299~304, 2007)

**Key Words:** Congenital adrenal hyperplasia, CYP21 gene, Steroid 21-hydroxylase

#### 서론

선천성 부신 과증식(congenital adrenal hyperplasia)은 부신에서 코르티솔 합성에 관여하는 효소들의 결핍에 의해서 발생하는 질환군이고, 상염색체 열성 유전 방식으로 유전된다[1]. 이 질환의 90~95%에서 21-hydroxylase를 부호화하는 CYP21 활성유전자의 돌연변이로 인하여 21-hydroxylase 결핍이 발생한다[2]. 이러한 결핍은 코르티솔과 알도스테론의 생성을 저하시키게 되어 이차적으로 부신피질호르몬유리인과 부신피질자극호르몬의 과분비를 유도하고, 부신피질의 과증식 및 부신 안드로겐의 생성을 촉진시켜서 남성화를 진행시키게 된다[3]. 21-hydroxylase의 결핍으로 인한 임상형은 중증인 염분소실형(salt losing type), 중등증인 단순 남성화형(simple virilizing type), 경증인 비전형형(non-classic

type)으로 분류할 수 있다. 지금까지의 연구들에 의하면 유전형이 이러한 임상형을 상당부분 예측할 수 있다고 알려져 있고[4~8], 다양한 CYP21 유전자의 돌연변이형들이 계속 보고되고 있다[9~11]. 하지만 유전형이 임상형을 항상 예측할 수 있는 것은 아니다[12]. 저자들은 단순 남성화형으로 발현한 선천성 부신피질 과증식 환자들에게서 다발성 CYP21 유전자의 돌연변이를 발견하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다

#### 증례

##### 증례 1

**환자:** 정O영, 23세 여자

**주소:** 원발성 무월경

**현병력:** 출생 시부터 있었던 남성화된 외부 생식기로 사춘기 때 개인의원에서 외부성기 성형술(음핵, 질 성형술)을 시행 받았으며 이후 특별한 치료나 검사 없이 지내던 중 원발성 무월경을 주소로 본원에 내원하였다.

접수일자: 2007년 2월 21일

통과일자: 2007년 4월 30일

책임저자: 송민호, 충남대학교 의과대학 내과학교실

**과거력 및 가족력:** 결핵, 간염, 당뇨병의 과거력은 없었고, 1남 4녀 중 4녀이며 다른 가족들은 특이사항이 없었다. 정상적으로 여학교에 다녔고, 성장과정에서 염분소실에 의한 탈수나 저혈압의 병력은 없었다.

**진찰 소견:** 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 73회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.8℃였고, 키 140.2 cm, 체중 45.5 kg, 체질량지수 23 kg/m<sup>2</sup>이었다. 환자는 진한 갈색의 피부 색깔을 가지고 있었고, 남성화된 근육의 발달이 있었으며 영양 상태는 양호하였다. 유방의 발달은 거의 없었고(Tanner stage I), 겨드랑이와 음부에 다모증이 있었다. 외부성기는 음핵의 비대(4 cm, Prader grade 4)가 있었고, 예전의 성형술로 인하여 대음순은 융합되지 않았으며 질의 길이는 8 cm 정도 되었다(Fig. 1).

**검사실 소견:** 전원 당시 일반혈액 검사, 간기능 검사, 신장기능 검사, 소변 검사, 심전도 검사 모두 정상이었었고, 혈청 전해질 검사는 Na 140 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 103

mEq/L 이었다.

**내분비검사 소견:** 혈청 부신피질자극호르몬 17.1 pg/mL (정상: 9~52), 혈청 코르티솔 18.6 µg/dL (정상: 7~25)으로 정상범위에 있었고, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) 800 µg/dL (정상: 195~507), 테스토스테론 7.44 ng/mL (여성: 0.1~0.8), 프로게스테론 36.91 ng/mL (정상: 0.17~1.56), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) 20940 ng/dL (여성: 40~102), 24시간 소변 17-ketosteroid 30.78 mg (정상: 7~20)으로 증가되어 있었다. 11-deoxycortisol 1.48 ng/mL (여성: 0.11~0.6), 혈장 레닌 활성도 2.75 ng/mL/hr (누운 상태: 0.68~1.36), 혈장 알도스테론 199.9 pg/mL (누운 상태: 29.4~161.5)으로 측정 되었다.

**유전자 검사:** 염색체 검사는 46 XX이었고, 환자의 말초 혈액에서 DNA를 추출하여 Lee와 Wedell 등이 사용한 primer를 이용하여 2차 PCR을 시행하였고, allele specific fragment를 얻은 후 염기서열 분석을 하였다[3,6,13]. P30L

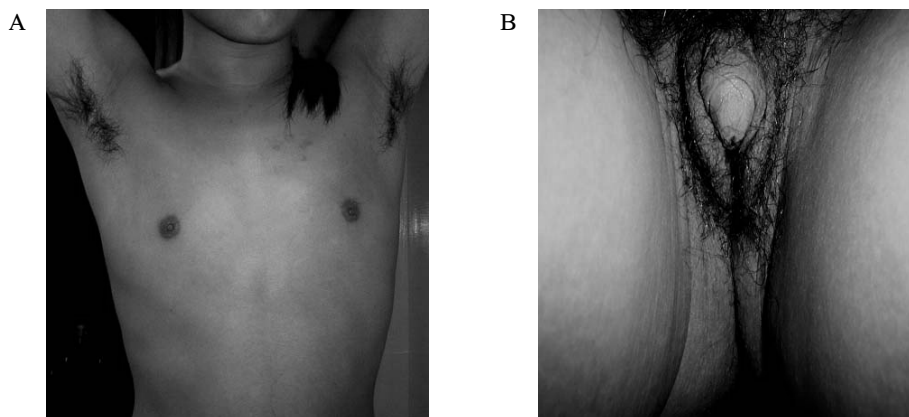


Fig. 1. Pictures of patient 1 showed virilization, brownish skin (A), and external genital ambiguity (B).

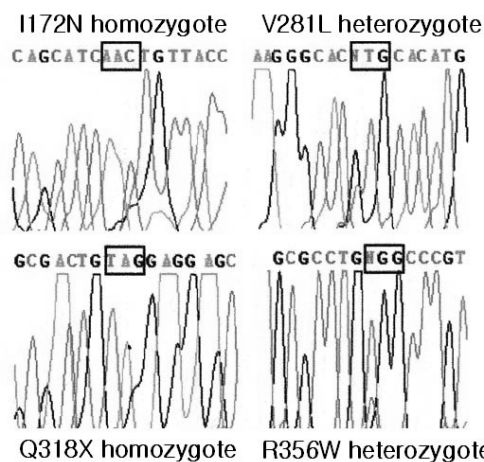


Fig. 2. Sequences of parts of CYP21 genes of patient 1 (amplification of CYP21 and CYP21P genes using allele-specific primer, ref. 3,6,13). Thin boxes show the mutations leading to steroid 21-hydroxylase deficiency.

(exon 1), Intron2 (-13)A > G, I172N (exon 4), V281L (exon 7), Q318X and R356W (exon 8)의 6가지 점돌연변이를 확인하였고, CYP21 활성유전자의 염기서열을 조사한 결과 다발성의 복잡한 점돌연변이인 I172N/I172N, Q318X/Q318X, V281L/R356W가 발견되었고, 활성유전자의 결실은 없었다(Fig. 2).

**방사선 소견:** 흉부 단순 X선 검사에서 특이 소견 없었고, 초음파로 자궁과 양측 난소가 있음을 확인 하였으며, 부신 전산화 단층촬영으로 양측 부신의 과증식을 확인 하였다.

**치료 및 경과:** 환자는 단순 남성화형의 선천성 부신피질 과증식 진단 하에 텍사메타손 0.75 mg/일, 플루드로코르티손 0.05 mg/일을 복용하면서 외래에서 경과관찰 중이다. 약 5개월간 약물요법 후에 시행한 혈액검사에서 17-OHP는 73 ng/dL이었고, 혈장 레닌 활성도는 2.31 ng/mL/hr (기립상태: 0.24~4.7)이었다. 임상적으로는 규칙적인 월경주기를 갖게 되었고, Tanner stage III~IV 단계의 유방발달이 있었다. 이후 텍사메타손은 0.375 mg/일로 감량하여 복용중이다.

## 증례 2

환 자: 오오경, 여자 34세

**주 소:** 성 정체성의 혼란

**현병력:** 출생 당시 모호한 성기가 있었으나 특별한 검사나 치료 없이 남성으로 지내던 중 16세 때 외부생식기의 이상으로 본원에서 선천성 부신 과증식으로 진단을 받았고, 음핵 제거술을 시행받았다. 이후 프레드니솔론 5 mg/일을 1개월 복용하던 중 자의로 복약을 중단하고 지냈으며, 주된등록상 남성으로서의 삶을 위하여 내원하였다.

**과거력 및 가족력:** 결핵, 간염, 당뇨병의 과거력은 없었고, 선천성 매독에 의한 좌측 시력 감소가 있었다. 가족력에서 1남 3녀 중 1녀였고, 월경력도 없었다. 남성의 외모와 행동을 지속해서 보였고, 사회적으로 남성의 역할을 하면서 성장하였다.

**진찰 소견:** 활력징후는 혈압 115/80 mmHg, 맥박 85 회/분, 호흡 22 회/분, 체온 36.2℃였고, 키 147 cm, 체중 70.3 kg, 체질량지수는 32.5 kg/m<sup>2</sup>이었다. 환자는 남성화된 외모와 근육의 발달이 있었다. 유방의 발달은 Tanner stage I-II 이었고, 전신의 다모증이 있었다. 외부성기는 예전의 성형술로 인하여 잔여 음핵이 있었고, 대음순은 융합되지 않았으며 질의 길이는 9 cm 정도였다(Fig. 3).

**검사실 소견:** 내원 당시 일반혈액 검사, 간기능 검사, 혈

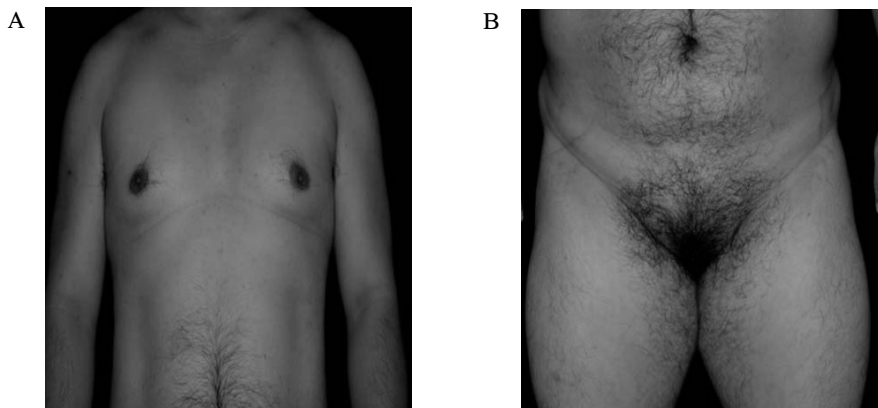


Fig. 3. Pictures of patient 2 showed virilization and hirsutism (A & B).

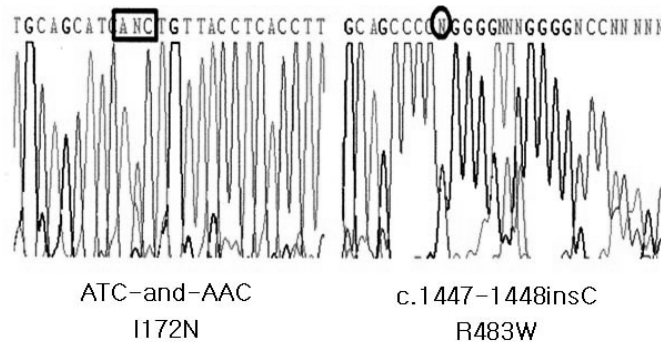


Fig. 4. Sequences of parts of CYP21 genes of patient 2 (amplification of CYP21 and CYP21P genes using same method applied to patient 1). Thin box and circle shows the mutations leading to steroid 21-hydroxylase deficiency.

청 전해질 검사, 신장기능 검사, 소변 검사, 심전도 검사 모두 정상이었다.

**내분비검사 소견:** 부신피질자극호르몬은 117 pg/mL (6~76)로 증가되어 있었고, 코르티솔은 14.7 µg/dL (7~25)로 정상범위에 있었다. dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) 621 µg/dL (195~507), 테스토스테론 8.3 ng/mL (여 0.1~0.8), 프로게스테론 44.5 ng/mL (2~20), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) 33,500 ng/dL (여 40~102), Urine 17-ketosteroid 68 mg/day (7~20)으로 증가되어 있었다. 혈중 레닌활성도 2.6 ng/mL/hr (0.15~2.33), 알도스테론 52.4 ng/dL (1~16)으로 측정되었다.

**유전자 검사:** 염색체 검사는 증례 1에서와 동일한 방법으로 수행하였으며[3,6,13], CYP21 활성유전자의 돌연변이 여부를 조사한 결과 복잡한 이형접합체인 I172N/R483W가 발견되었다(Fig. 4).

**방사선 소견:** 흉부 흉부 단순 X선검사에서 특이 소견 없었고, 초음파로 자궁과 양측 난소가 있음을 확인 하였으며, 부신 전산화 단층촬영으로 양측 부신의 과증식을 확인하였다.

**치료 및 경과:** 환자는 단순 남성화형의 선천성 부신 과증식 진단 하에 프레드니솔론 5 mg/일을 복용하면서 외래로 경과관찰을 계획하였으나 사회적으로 남성의 삶을 살아왔고, 지속적인 남성의 삶을 위하여 약물치료를 거부하고 있으며, 정신과에서 성 정체성의 혼란 및 적응장애로 상담을 받았으나 이 역시 치료에 순응적이지 않은 상태이다.

## 고 찰

21-hydroxylase (P450c21, CYP21)는 17-hydroxyprogesterone을 11-deoxycortisol로 전환시키고, progesterone을 deoxycorticosterone으로 전환시킨다[1]. 21-hydroxylase의 결핍으로 인한 임상양상은 크게 세 가지로 알려져 있다. 첫째, 염분소실형(salt-losing type)은 효소 활성도가 완전히 없고, 알도스테론 합성의 결핍으로 인해 염분 보존 효과가 없어지게 되어서 적절한 치료가 없으면 생후 수주 안에 저혈압과 중증의 전해질 장애가 발생하여 사망에 이르게 된다. 둘째, 본 증례 보고와 같이 단순 남성화형(simple virilizing type)은 적어도 정상 1~2% 효소 활성도가 있고, 일부 알도스테론 합성의 기능이 남아 있어서 염분 소실의 위기는 없지만, 과도하게 분비되는 부신 안드로겐으로 인해서 여아는 외부성기의 남성화가 진행되어 음핵의 비대, 대음순의 융합으로 인한 모호한 성기로 발견된다. 남아에게도 부신 안드로겐에 의해서 저신장, 성조숙증이 나타난다. 셋째, 임상양상이 가장 약한 것으로 알려진 비전형형(non-classic type)은 정상 20~60% 효소 활성도가 있고, 다모증, 저신장, 월경주기 이상, 불임 등이 나타나게 되며, 일부는 다낭난소증후군,

특발성 음모 조기 발육증 등으로 오인되기도 한다[1,2,4].

진 등[3]에 의하면 선천성 부신 과증식으로 진단된 한국인 환자 55예를 대상으로 임상형을 분석한 결과, 염분소실형이 43예(78%), 단순 남성화형이 12예(22%)였고 비전형형은 없었다. 또한 유전자형과 임상형과의 관계를 보았을 때, 염분소실형의 경우 83%에서 i2 (intron 2, 41%)나 CYP21 유전자의 결손(42%)에 의해서 초래되었고, 단순 남성화형은 I172N (21%)이나 P30L 유전자형과 다른 유전자형의 조합에 의해서 발생한다고 하였다. 일본의 Asanuma 등에 의하면 진 등의 보고와 유사하게 염분소실형은 IVS2-13A/C > G (i2)가 가장 많았고, 단순 남성형은 I172N이 가장 많았다고 하였다. 또한 중국의 Liao 등[11]도 염분 소실형은 I2g (i2, 45.7%), Q318X (26%)이 많았고, 단순 남성형은 I172N (40.7%), I2g (18.5%)로 보고하고 있다. 그러나 증례 1과 같이 다발성의 복잡한 유전형형을 가진 증례 보고는 국내에서 보고된 바가 없으며 외국의 예에서도 매우 드물다. 또한, 증례 2의 경우에도 R483W (c.1447\_1448insC, exon 10)은 최근에 외국에서 보고된 바가 있으나, 유전형이 염분소실형임에도 I172N과 이형접합체로 발현되어서 단순남성형의 임상형을 보인 예는 없었다.

진 등[3]의 연구는 유전자의 돌연변이형의 분석이 임상형의 예측을 어느 정도 가능하게 하는 연구 결과들과 일치한다[4~8]. 그러나 항상 유전형이 임상형을 예측할 수 있는 것은 아니다. 증례 1은 다발성의 복잡한 과오 돌연변이(missense mutation)인 I172N/I172N, V281L/R356W와 무의미 돌연변이(nonsense mutation)인 Q318X/Q318X가 있었으나, 임상형은 단순 남성형이었다. 증례 2는 복잡한 이형접합체인 I172N/R483W가 있었고, 단순 남성형의 임상형이었다. 이 중 R483W (c.1447\_1448insC, exon 10)는 Kharrat 등에 의해 R483W/R483W 유전형이고, 염분소실형의 임상형으로 보고된 바 있다[20]. 동·서양의 연구들을 살펴보면 단순 남성형의 임상형 중에서 가장 흔한 돌연변이는 I172N이고[1,3,11], 두 증례 모두 I172N을 가지고 있었다. 하지만 증례 1에서는 염분소실형의 유전형인 Q318X, R356W, 비전형형의 유전형인 V281L이 같이 있었고, 증례 2에서도 염분소실형의 유전형인 R483W와 같이 있었다. 이와 같이 치명적인 염분소실형의 유전형들이 함께 있는데도 단순 남성형의 표현형을 보이고 있는 이유는 비교적 효소 활성도가 남아있는 CYP 21 유전자 결핍이 함께 있을 때 덜한 임상형으로 발현되는 것으로 설명되고 있다[1,4].

CYP 21 유전자는 단일 염기 다양성이 매우 높은 유전자 중 하나로 알려져 있다[14]. 또한, CYP 21 유전자는 활성 유전자와 가성 유전자가 있는데, 둘의 염기배열이 거의 대부분 일치되며(엑손의 98%, 인트론의 96%), 가성 유전자에 많은 유전적 결함 및 돌연변이가 포함되어 있어서 체세포 분열이나 감수 분열 시 활성 유전자와의 변환이 자주 일어

나게 된다[1,2,6]. 따라서 증례 1의 경우는 가성 유전자의 삽입에 의해서 복잡한 유전형을 보이는 것으로 추측된다. 또한 보다 명확한 분석을 위해서는 환자의 HLA 분석, 환자 부모들의 유전자 분석, 새로 발견된 점돌연변이가 있는 CYP21 효소 활성도 연구 등의 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다[15]. 그 밖에 CYP21 유전자의 돌연변이에 의한 21-hydroxylase 효소 활성 저하 이외에 환경적인 요인과 또 다른 유전적인 요인들에 의해서 변화가 있는 경우도 고려해 볼 수 있다. 즉 유전형과 임상형의 불일치가 되는 다른 예들은 염분 소실형의 유전형임에도 시간이 경과함에 따라서 염분소실의 정도가 향상되기도 하였고[16], HLA가 일치하는 형제들 사이에서도 염분소실의 심한 정도가 다른 경우도 있다[17,18].

본 증례들은 신생아 때부터 진단 및 치료가 이루어지지 않았고, 성 정체성이 확립이 되어야 할 사춘기 때에도 지속적인 진료 및 치료가 적절하게 시행되지 못 하였다. 이는 곧 성장 후 증례 2와 같이 심각한 성 정체성의 불완전을 초래하여 남성의 삶을 지속하고 싶은 의지를 갖게 하였다. Zucker 등[19]에 의하면 성인이 된 선천성 부신 과증식을 가진 여성들과 일반 여성들 사이의 성적인 활동에는 대체로 차이가 없다고 하였다. 하지만 염분소실형이 단순 남성형보다 더욱 남성의 역할을 하게 되고, 성적인 활동도 현저히 떨어짐을 확인하였다. 심지어 소수이지만 남성으로의 삶을 살아가는 환자를 소개하고 있다. 이러한 결과들을 토대로 정신성적인 분화에 태아기에 남성 호르몬의 영향성을 제거 하고 있다.

조기에 치료를 지속하지 않은 증례 1의 경우에도 텍사메타손 치료 후에 여성의 외모와 생식기능을 갖게 되었으나 저신장과 외부생식기의 성형, 결혼, 임신 등과 같은 문제점들이 남아 있는 상태이다. 따라서 선천성 부신 과증식을 가진 환자들이 육체적, 정신적으로 건강한 사회의 구성원으로 역할을 하게 하기 위해서는 신생아 때 적극적인 조기 발견과 동시에 지속적인 추적 및 관리가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

저자들은 원발성 무월경, 다모증, 저신장, 남성의 외모를 보이는 2명의 환자에서 내분비 호르몬 검사, 방사선검사 소견, 유전자 검사 등을 통하여 전형적인 단순 남성형 선천성 부신 과증식으로 확진을 하였다. 각각의 환자에서 CYP21 유전자의 점돌연변이 I172N을 포함하는 두 군데 이상의 복잡한 이형접합체 돌연변이의 유전형 2례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 349:776-788, 2003
2. White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21:245-291, 2000
3. Jin DK, Kim JS, Song SM, Park SJ, Hwang HZ, Oh HY, Oh PS, Koh SW, Uhm MR, Lee DH, Shin JH, Han HS, Kim HS, Ko CW, Yoo HW, Lee JS, Kim DH: A study on the relationship between genotype and phenotype in Korean patients with congenital adrenogenital syndrome caused by 21-hydroxylase deficiency. *J Korean Soc Endocrinol* 15:237-247, 2000
4. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, Lesser M, New MI, White PC: Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 90:584-595, 1992
5. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP: Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1059-1065, 2000
6. Lee H: CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet* 59:293-301, 2001
7. Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fekete C, Morel Y, Brauner R: Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2624-2633, 2003
8. Dolzan V, Solyom J, Fekete G, Kovacs J, Rakosnikova V, Votava F, Lebl J, Pribilincova Z, Baumgartner-Parzer SM, Riedl S, Waldhauser F, Frisch H, Stopar-Obreza M, Krzysnik C, Battelino T: Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 153:99-106, 2005
9. Jun Heo, Jae Hong Yu, Dong Ki Jeong: Three cases of congenital adrenal hyperplasia owing to multiple mutations of CYP21 Gene. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 6:176-181, 2001
10. Stikkelbroeck NM, Hoefsloot LH, de Wijs II, Otten BJ, Hermus AR, Sistermans EA: CYP21 gene

- mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in the Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3852-3859, 2003
11. Liao XY, Zhang YF, Gu XF: CYP21 gene point mutations study in 21-hydroxylase deficiency patients. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 41:670-674, 2003
12. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI: Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2322-2329, 1995
13. Wedell A, Ritzen EM, Haglund-Stengler B, Luthman H: Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:7232-7236, 1992
14. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, Shaw N, Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Nemesh J, Ziaugra L, Friedland L, Rolfe A, Warrington J, Lipshutz R, Daley GQ, Lander ES: Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 22:231-238, 1999
15. Bojunga J, Welsch C, Antes I, Albrecht M, Lengauer T, Zeuzem S: Structural and functional analysis of a novel mutation of CYP21B in a heterozygote carrier of 21-hydroxylase deficiency. *Hum Genet* 117:558-564, 2005
16. Speiser PW, Agdere L, Ueshiba H, White PC, New MI: Aldosterone synthesis in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia with complete absence of adrenal 21-hydroxylase. *N Engl J Med* 324:145-149, 1991
17. Chemaitilly W, Betensky BP, Marshall I, Wei JQ, Wilson RC, New MI: The natural history and genotype-phenotype nonconcordance of HLA identical siblings with the same mutations of the 21-hydroxylase gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:143-153, 2005
18. Porzio O, Cunsolo V, Malaponti M, De Nisco E, Acquafredda A, Cavallo L, Andreani M, Giardina E, Testi M, Cappa M, Federici G: Divergent phenotype of two siblings human leukocyte antigen identical, affected by nonclassical and classical congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4510-4513, 2006
19. Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J: Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 30:300-318, 1996
20. Kharrat M, Tardy V, M'Rad R, Maazoul F, Jemaa LB, Refai M, Morel Y, Chaabouni H: Molecular genetic analysis of Tunisian patients with a classic form of 21-hydroxylase deficiency: identification of four novel mutations and high prevalence of Q318X mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 89:368-374, 2004