

알도스테론 분비 부신 선종에 의한 고알도스테론증으로 오인된 17알파 수산화효소 결핍증 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

조윤경 · 오혜선 · 강선명 · 안수종 · 허진영 · 이지향 · 이우제

17 α -hydroxylase Deficiency Mimicking Hyperaldosteronism by Aldosterone-producing Adrenal Adenoma

Yun Kyung Cho, Hyeseon Oh, Sun-myoungh Kang, Sujong An, Jin-Young Huh, Ji-Hyang Lee, and Woo Je Lee

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

17 α -hydroxylase deficiency is a rare cause of congenital adrenal hyperplasia and is characterized by primary amenorrhea, delayed puberty and hypertension. Although 17 α -hydroxylase deficiency mimics mineralocorticoid-induced hypertension, impaired sexual development can aid in the differential diagnosis of this disease. A 32-year-old woman, who had a history of testicular feminization syndrome, presented with hypertension. Her aldosterone level was elevated whereas plasma renin activity was reduced, and her computed tomography scan showed a left adrenal adenoma, which was thought to be an aldosterone producing adenoma. A left adrenalectomy was performed to treat hypertension; however, the condition did not improve. The hormonal tests revealed high levels of plasma progesterone, mineralocorticoid and adrenocorticotrophic hormone, and low levels of 17 α hydroxyprogesterone, cortisol and sex hormones. The patient was diagnosed with 17 α -hydroxylase deficiency and commenced on prednisolone, which controlled hypertension. Here, we report a case of 17 α -hydroxylase deficiency mimicking hyperaldosteronism via aldosterone-producing adrenal adenoma. (Korean J Med 2016;91:191-196)

Keywords: 17-alpha-hydroxylase deficiency; Adrenocortical adenoma; Adrenal hyperplasia, Congenital; Hyperaldosteronism

서 론

17알파 수산화효소 결핍증은 선천부신과다형성(congenital adrenal hyperplasia)의 드문 원인으로, 부신의 스테로이드호

르몬 합성 경로 중 17번 탄소의 수산화 과정 장애로 인하여 코르티솔과 안드로겐은 감소하며, 17알파 수산화효소의 작용을 받지 않는 프로게스테론, 코르티코스테론, 디옥시코르티코스테론 등의 염류 코르티코이드는 증가하게 된다. 또한

Received: 2016. 4. 9

Revised: 2016. 7. 18

Accepted: 2016. 7. 25

Correspondence to Woo Je Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-5882, Fax: +82-2-3010-6962, E-mail: lwjatlas@amc.seoul.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

코르티솔의 부족으로 인해 부신피질자극호르몬 분비가 증가하여 선천부신과다형성으로 발현하며, 임상적으로는 염류코르티코이드의 증가에 의한 고혈압과 저칼륨혈증 및 성호르몬의 합성 장애로 인한 남성의 여성남녀한몸증과 여성의 일차무월경 및 성적 유치증이 나타나는 질환이다. 1966년 Biglieri 등[1]이 처음으로 17알파 수산화효소 결핍에 의한 일차무월경, 고혈압 그리고 저칼륨혈증의 증례를 보고한 이래 이 질환에 대한 많은 보고가 있었고, 국내에서도 1993년 Park 등이 남성 남녀한몸증 증례 1건을 보고한 이후로 다양한 증상으로 발현한 17알파 수산화효소 결핍증이 보고된 바 있다 [2].

저자들은 무월경으로 고환여성화증후군을 진단받고 에스트로겐을 투약하던 환자에서 고혈압이 발견되어 시행한 검사상 알도스테론이 높고, 혈장 레닌활성도가 감소되어 있고 복부 컴퓨터단층촬영에서 좌측 부신 선종이 동반되어 있어 알도스테론 분비선종으로 의심하고 좌측 부신 절제술을 시행하였으나 이후에도 고혈압이 지속되어 추가 호르몬 검사 결과 17알파 수산화효소 결핍증이 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 32세 여자

주 소: 조절되지 않는 고혈압

현병력: 16세까지 월경이 없고 이차 성징이 발현되지 않아, 산부인과 내원하였고 염색체 검사에서 46 XY male로 남성 남녀한몸증, 고환여성화증후군으로 진단받았다. 복강내 잠복고환에 대해 복강경 성선절제술을 시행하였고, 이후 에스트로겐을 투약하며 산부인과와 비뇨기과 외래 추적 관찰하였다. 대학입학 후 시행한 신체 검사상 고혈압(수축기 178 mmHg, 이완기 118 mmHg)이 발견되었다. 이차 고혈압을 의심하고 시행한 호르몬 검사상 알도스테론 141 pg/mL (35.7-240 pg/mL), 혈장 레닌활성도 0.10 ng/mL/hr (0.68-1.36 ng/mL/hr)로 확인되었으며, 복부 컴퓨터단층촬영에서 좌측 부신에 1.6 cm 가량의 선종이 확인되어(Fig. 1) 알도스테론 분비 선종으로 생각하고 내원 5년 전 복강경 부신 절제술(좌측)을 시행하였으며, 병리 검사 결과에서 부신 선종으로 확인되었다. 그러나 이후에도 고혈압이 조절되지 않아 내분비 내과로 의뢰되었다. 외래에서 시행한 혈액 검사에서 혈장 레닌활성도 0.37 ng/mL/hr (0.68-1.36 ng/mL/hr), 알도스테론 169



Figure 1. There is 1.6 cm sized adenoma (arrow) in the left adrenal gland.

pg/mL (35.7-240 pg/mL), 부신피질자극호르몬 1422 pg/mL (0-60 pg/mL), 코르티솔 1.5 µg/dL (5-25 µg/dL)로 확인되어 입원하여 추가적인 검사를 시행하였다.

과거력: 현병력에 기술된 것 이외의 다른 특이한 병력은 없었다.

진찰 소견: 외견상 여성이었으며, 신장 167 cm, 체중 48 kg이었다. 혈압은 수축기 150 mmHg, 이완기 84 mmHg였으며, 심박수 81회/분, 체온 36.2°C였다. 신체 진찰에서 유방은 발육되지 않았고 액모와 음모도 없었다(Tanner stage I).

검사 소견: 혈청 생화학 검사에서 혈청 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 3.9 mEq/L, 혈액요소질소 15 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL였다. 일반 혈액 검사, 요 검사, 간기능 검사, 혈액 응고 검사, 단순 흉부 방사선사진, 심전도는 모두 정상이었다. 내분비 검사에서, 에스트로겐 복용 중으로 에스트라디올은 41.1 pg/mL (30-120 pg/mL)였다. 테스토스테론은 0.04 ng/mL (0.1-0.8 ng/dL), 디히드로에피안드로스테론황산염(dehydroepiandrosterone sulfate)은 5 µg/dL (35-430 µg/mL)였으며, 황체형성호르몬 35.2 mIU/mL (2-20 mIU/mL), 난포자극호르몬 73.0 mIU/mL (2-20 mIU/mL)였다. 17-히드록시프로게스테론 (17-hydroxyprogesterone) 1 ng/mL (< 12 ng/mL), 코르티솔 1.0 µg/dL (5-25 µg/dL)였으며, 부신피질자극호르몬 150 pg/mL (0-60 pg/mL)였다. 프로게스테론 12.1 ng/mL (0.2-1.4 ng/mL), 11-디옥시코르티코스테론(11-deoxycorticosterone) 0.75 ng/mL (0.03-0.33 ng/mL), 코르티코스테론 30.8 ng/mL (0.21-8.48 ng/mL)였다. 혈장 알도스테론은 236 pg/mL (35.7-240 pg/mL)

Table 1. Hormonal level before and after prednisolone treatment

	Baseline	After treatment	Reference range
ACTH, pg/mL	173	23.7	0-60
Cortisol, ug/dL	1.0	9.4	5-25
PRA, ng/mL/hr	0.21	0.34	0.68-1.36
Aldosterone, pg/mL	236	73.5	35.7-240
Progesterone, ng/dL	12.1	5.5	0.2-1.4

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; PRA, plasma renin activity.

Table 2. Saline loading test

	Basal	After saline loading	Reference range
PRA, ng/mL/hr	0.21	0.1	0.68-1.36
Aldosterone, pg/mL	236	143	35.7-240

PRA, plasma renin activity.

였으며 혈장레닌활성도 0.21 ng/mL/hr (0.68-1.36 ng/mL/hr)였다(Table 1).

생리식염수 부하 검사를 시행하였고 생리식염수 부하 후에도 알도스테론이 억제되지 않았으며(Table 2), 부신피질자극호르몬(cosyntropine 250 ug) 정맥 주사 1시간 후 상기한 호르몬들을 채혈하여 측정하였을 때, 코르티솔 및 성호르몬의 증가 소견이 없었으며, 프로게스테론은 증가하였으나 17-히드록시프로게스테론은 증가하지 않아 17알파 수산화효소의 장애를 시사하였다(Table 3). 10번 염색체에 위치한 CYP17A1 유전자의 돌연변이 여부를 확인하기 위해 환자의 말초 혈액으로부터 분리한 DNA를 이용하여 중합효소연쇄반응 염기서열 분석(polymerase chain reaction sequencing)을 시행하였다. CYP17A1 유전자의 8개 엑손(exon) 및 엑손-인트론 경계부위(exon-intron boundary)에 대한 염기서열은 정상이었으며 돌연변이는 확인되지 않았으나, 임상상 및 호르몬 검사 결과를 바탕으로 17알파 수산화효소 결핍증으로 진단하여 prednisolone 복용(7.5 mg 하루 1회)을 시작하였다.

치료 후 경과: 환자는 prednisolone 복용 후 혈압이 정상화되었으며, 호르몬 수치도 정상화되었다(Table 1). 현재는 외래에서 prednisolone 7.5 mg 매일 1회, estradiol valerate 2 mg 매일 2회 경구 복용하며 통원 치료 중이다.

고 찰

본 증례는 과거에 고환여성화증후군으로 진단되었던 환자에서 알도스테론 분비 부신 선종에 의한 고혈압이 발생한 것으로 판단하여 부신 절제술을 시행하였으나, 고혈압이 지속되어 추가적인 호르몬 검사를 시행한 결과 최종적으로 17

Table 3. ACTH stimulation test

	Basal	60 min
ACTH, pg/mL	173	129
Cortisol, μ g/dL	2	2.4
Testosterone, ng/mL	0.04	0.04
DHEA-S, ug/dL	5	5
Progesterone, ng/mL	18.4	25.4
17-OHP, ng/mL	1	1
Aldosterone, pg/mL	269	349
PRA, ng/mL/hr	0.1	0.15

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; DHEA-S, dehydroepiandrosteronesulfate; 17-OHP, 17-hydroxyprogesterone; PRA, plasma renin activity.

알파 수산화효소 결핍증이 진단된 경우이다. 17알파 수산화효소 결핍증은 상염색체 열성 유전으로, 50,000예 중 1예에서 발생하는 매우 드문 질환으로 알려져 있으며, 선천부신과 다형성의 1%를 차지한다[2]. 이 질환은 코르티솔의 합성에 관여하는 부신피질호르몬 수산화효소 중 P450_{17 α} 의 결핍에 의한 것으로, 이 효소는 프레그네놀론, 프로게스테론의 17알파 수산화 반응 및 17히드록시프레그네놀론(17-hydroxyprogesterone)을 테스토스테론, 에스트로겐의 전구 물질로 전환하는 17, 20-분해효소(17, 20-lyase) 반응 두 가지를 매개한다. 이 효소의 결핍은 17알파 수산화효소와 17, 20-분해효소의 복합 결핍, 17알파 수산화효소의 단독 결핍, 17, 20-분해효소의 단독 결핍의 3가지 형태로 나타나는데, 이 중 복합 결핍의 빈도가 가장 흔한 것으로 보고되어 있다[2].

17알파 수산화효소 결핍증의 임상 양상은 크게 두 가지 양상으로 나눌 수 있다. 첫 번째로, 17알파 수산화효소 결핍증에서는 코르티솔의 생성 장애로 인하여 부신피질자극호르몬이 상승하고, 이로 인해 17알파 수산화효소에 영향을 받지

않는 코르티코스테론, 11-디옥시코르티코스테론을 증가시키는데 이 두 가지는 염류 코르티코이드로서 고혈압, 저칼륨혈증을 일으키며 체액량의 증가를 야기한다[1,3]. 두 번째로, 이 효소의 결핍은 부신피질뿐 아니라 성선에도 영향을 주어 성호르몬의 생산을 저하시키므로, 남성에서는 외부 성기가 여성화되어 남성 가성남녀한몸증으로 나타나며, 여성에서는 일차무월경 및 성적 유치증으로 발현되게 된다[2].

이 질환은 대부분 일차무월경과 성발달 장애를 주소로 내원하여 진단되므로 사춘기 이후에 진단이 되며, 성인의 경우 고혈압, 저칼륨혈증 및 성호르몬의 생성 장애로 인한 성적 유치증이 나타날 수 있다. 내분비 검사에서는 17알파 수산화효소의 작용을 받는 17히드록시프로게스테론, 코르티솔 및 성호르몬은 감소하며, 코르티솔의 생성 장애로 인하여 부신피질자극호르몬은 상승 소견을 보인다. 상승된 부신피질자극호르몬에 의해 프로게스테론, 코르티코스테론, 11-디옥시코르티코스테론의 농도는 상승하게 된다. 본 증례에서는 17히드록시프로게스테론, 코르티솔, 테스토스테론과 디히드로

에피안드로스테론황산염이 모두 감소하고, 프로게스테론, 11-디옥시코르티코스테론과 코르티코스테론은 증가해 있어 17알파 수산화효소 결핍증의 특징적인 호르몬 이상을 보여 주었다. 에스트로겐을 복용 중이었으므로 에스트라디올은 참고치 내에 있었다(Fig. 2).

17알파 수산화효소결핍증에서는 일반적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system)가 억제되는 것으로 알려져 있으나, 알도스테론의 수치는 매우 다양하게 나타날 수 있다. 염류 코르티코이드의 증가는 체액량의 증가를 가져와 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제시키므로 이와 같은 기전에 따르면, 알도스테론은 감소하게 되며, 초반의 17알파 수산화효소 결핍증 증례들은 대부분 저알도스테론증을 보고하였다[1]. 그러나 국내를 포함하여, 주로 동양인 환자들에게서 알도스테론이 증가되어 있는 보고들이 있었는데[2,4], 본 증례에서도 알도스테론 수치가 증가되어 있었다. 일본의 Yamakita 등[4]은 31명의 17알파 수산화효소 결핍증 환자 중 9명에서 알도스테론 수치가 높은 것을 보고

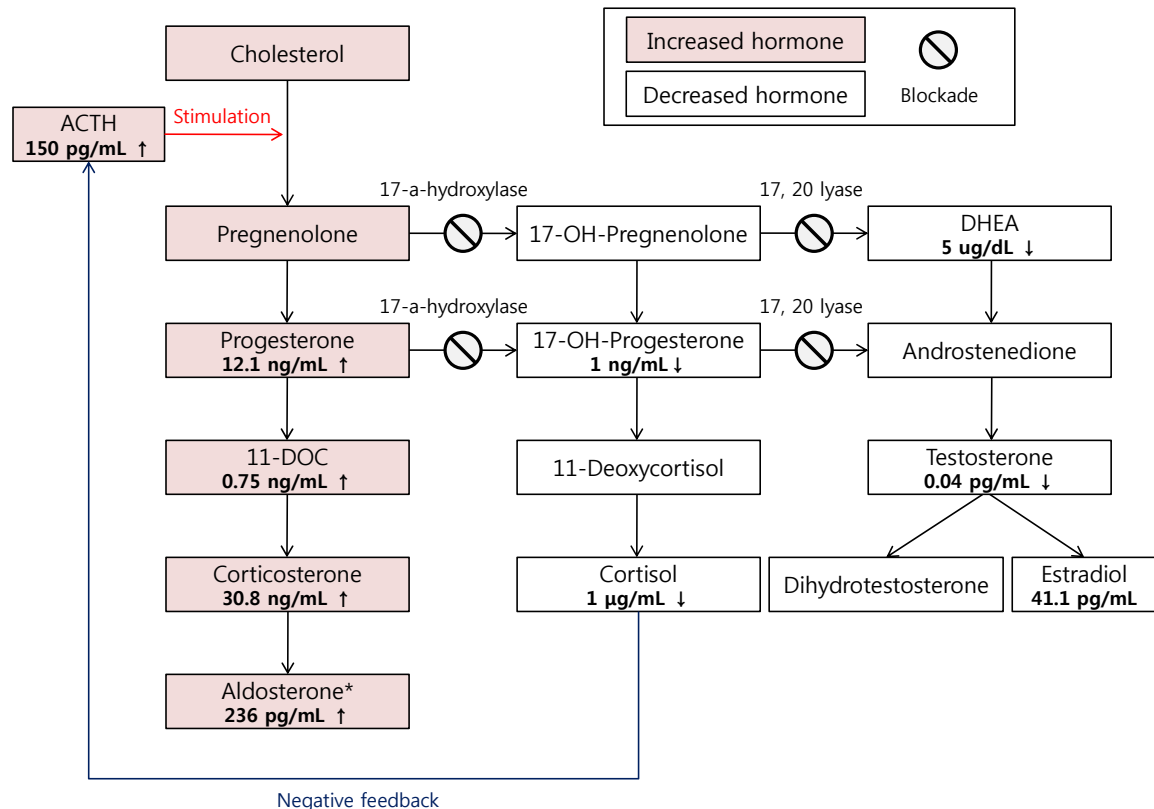


Figure 2. Pathogenesis in 17 α -hydroxylase deficiency and baseline hormonal levels of the patient. ACTH, adrenocorticotrophic hormone; 11-DOC, 11-deoxycorticosterone; DHEA, dehydroepiandrosterone.

하였고, 이에 대해 부신의 17알파 수산화효소 결핍이 매우 현저한 경우 부신의 속상대(fasciculate zone)에서 corticosteroid methyl-oxidase의 활성이 증가하여 부신에서의 알도스테론 합성이 증가할 수 있으며, 부신과 성선에서의 17알파 수산화효소의 결핍 정도가 다를 수 있다는 가설을 제시한 바 있다. 또한, 높은 알도스테론 수치를 보인 환자들에게서 외인성 부신피질자극호르몬 투약 후 알도스테론이 증가하였으나, 안지오텐신 투약에는 반응이 없었다는 것을 통해, 이러한 환자들에게서는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 아니라, 부신피질자극호르몬이 알도스테론 수치를 결정한다고 설명하였다[5].

17알파 수산화효소 유전자(CYP17A1)는 10번 염색체의 장완(10q24.3)에 위치하는 유전자로, 다양한 돌연변이(single base substitution, small duplications and large deletions)에 의해 질환이 발병할 수 있으며, 돌연변이의 형태에 따라 임상적, 생화학적 양상이 다양하게 나타날 수 있다[6]. 국내 환자의 경우, Kim 등[6]이 일차무월경과 고혈압을 주소로 내원하여 17알파 수산화효소 결핍증을 진단받은 6명의 국내 환자들에서 CYP17A1의 유전자 분석을 시행하였고, 다양한 종류의 복합 이형접합돌연변이(p.H373L, p.W406L, p.A174E, and p.Y329fs) 및 동형접합돌연변이(p.H373L)를 보고하였다. 또한, 2015년 Lee 등[7]은 고혈압과 거대한 부신 종양으로 내원한 36세 여자에서 좌측 부신 절제술을 시행하였음에도 불구하고 고혈압이 지속되어 호르몬 검사를 시행한 결과, 17알파 수산화효소 결핍증이 의심되어 유전자 검사에서 CYP17A1 엑손 6의 복합 이형접합돌연변이(p.Y329fs) 및 착오돌연변이(p.H373L)를 확인하여 보고한 바 있다. 그러나, 본 증례는 CYP17A1의 부호화 부위(coding region)와 엑손-인트론 경계 부위(exon-intron boundary)의 모든 염기서열이 정상으로 확인되었는데, 이와 같이 17알파 수산화효소 결핍증 환자에서 정상 염기서열이 확인된 경우는 국내에서는 현재까지는 보고된 바가 없다. 외국의 문헌을 살펴보면, 1999년 Adachi 등[8]이 사춘기 지연을 주소로 내원한 17세 남아에서 17알파 수산화효소 결핍증의 호르몬 양상을 보였으나 유전자는 정상이었던 1예를 보고하였고, 2002년 Wolthers 등[9]은 성장 저하를 주소로 내원한 14세 여아(46 XX)에서 가족 구성원들을 검사하였고, 9세 여동생(46 XY)에게서 안드로젠무감응증후군(androgen insensitivity syndrome)을 발견하여 두 환자의 호르몬 결과를 바탕으로 가족성 17알파 수산화효소 및 17, 20-분해효소 결핍증을 진단하였으나, 환자들의 17알파 수산화효소 유전자

에서 돌연변이가 발견되지 않았던 1예를 보고한 바 있다.

본 증례에서도 유전자 검사에서 이상은 확인되지 않았으나, 임상적인 특징과 호르몬 검사 결과를 바탕으로 17알파 수산화효소 결핍이 의심되어 치료를 시작하였고 치료 후 임상상과 호르몬 검사가 17알파 수산화효소 결핍증에 해당하였다. 임상상과 호르몬 검사는 17알파 수산화효소 결핍증에 해당하지만 유전자 검사는 정상인 이유로 효소의 기능 이상이 촉진자 부위(promoter region) 혹은 인트론 부위(intronic region)의 이상으로 인한 것이거나, 전사 단계의 조절(transcriptional regulation)의 이상에서 기인하여 유전자 검사에서 확인되지 못했을 가능성을 생각해 볼 수 있다[9]. 또한, 이전의 연구들에서 troglitazone 등의 약물이나 abiraterone acetate와 같은 호르몬 유사체를 포함한 다양한 약제들이 이 효소의 작용을 방해하는 것이 보고된 바가 있다[10]. 따라서, 아직 밝혀지지 않은 내인성 억제제의 존재에 의해 17알파 수산화효소의 기능이 저해되었을 수 있다. 마지막으로 본 환자의 소견이 17알파 수산화효소 유전자 자체의 문제가 아니라, 반응을 매개하는 보조 인자(cofactor)의 이상에 의해 나타났을 가능성이 있다[3,10]. 하지만 17알파 수산화효소 유전자의 돌연변이 없이 나타나는 17알파 수산화효소 결핍증의 기전에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀진 것은 없어 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

17알파 수산화효소 결핍증의 치료는 스테로이드 보충으로 부신피질자극호르몬의 분비를 억제하여 11-디옥시코르티코스테론, 코르티코스테론을 감소시켜 혈압을 정상화시키는 것이며, 성별과 관계 없이 여성호르몬의 투약을 통해 남성 환자에서는 여성 표현형을 유지시키고 여성 환자에서도 성적 유지증을 치료할 수 있다. 남성 가성남녀한몸증에서는 복강내 고환조직에 암 발생 가능성이 있으므로 제거하여야 한다. 본 증례의 환자에서는 이전에 고환여성화증후군으로 진단되었을 당시 복강내 잠복고환에 대해 복강경 성선절제술을 시행한 바 있었으며, 프레드니솔론 투약 후 호르몬 수치가 정상화되고 고혈압 약제 투약 및 부신 절제술로도 조절되지 않던 고혈압이 호전되는 것을 확인할 수 있었다.

요 약

17알파 수산화효소 결핍증은 고혈압, 남성 환자에서의 가성남녀한몸증 및 여성 환자에서의 성적 유지증 및 일차무월경을 유발하는 드문 질환이다. 염류 코르티코이드에 의한 고

혈압과 감별하여야 하며, 특히 알도스테론 수치가 높은 17알파 수산화효소 결핍증 환자에서는 성호르몬과 11-디옥시코르티코스테론, 코르티코스테론을 포함한 부신히르몬에 대한 검사를 통해 진단에 도움을 받을 수 있다. 저자들은 혈압이 조절되지 않아 내원한 32세 여자에서 부신 선종 절제술 이후에도 고혈압이 지속되어, 남성 남녀한몸증의 병력을 고려하여 추가적인 호르몬 검사를 시행한 결과 17알파 수산화효소 결핍증이 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 17알파 수산화효소 결핍증; 고알도스테론증; 부신 선종; 선천부신과다형성

REFERENCES

1. Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 1966;45:1946-1954.
2. Shin DH, Yu SH, Choi YM, et al. Six cases of congenital adrenal hyperplasia that were due to 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *J Korean Endocr Soc* 2009;24:109-115.
3. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20:1-7.
4. Yamakita N, Murase H, Yasuda K, Noritake N, Mercado-Asis LB, Miura K. Possible hyperaldosteronism and discrepancy in enzyme activity deficiency in adrenal and gonadal glands in Japanese patients with 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Jpn* 1989;36:515-536.
5. Monno S, Takasu N. A new variant of 17 alpha-hydroxylase deficiency with hyperaldosteronism in two Japanese sisters. *Endocrinol Jpn* 1989;36:315-323.
6. Kim YM, Kang M, Choi JH, et al. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. *Metabolism* 2014;63:42-49.
7. Lee SJ, Song JE, Hwang S, et al. Untreated congenital adrenal hyperplasia with 17-alpha hydroxylase/17,20-lyase deficiency presenting as massive adrenocortical tumor. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:408-413.
8. Adachi M, Tachibana K, Asakura Y, Suwa S, Nishimura G. A male patient presenting with major clinical symptoms of glucocorticoid deficiency and skeletal dysplasia, showing a steroid pattern compatible with 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency, but without obvious CYP17 gene mutations. *Endocr J* 1999;46:285-292.
9. Wolthers OD, Rumsby G, Techatraisak K, Honour JW, Hindmarsh PC. 17-Hydroxylase/17,20 lyase deficiency diagnosed during childhood. *Horm Res* 2002;57:133-136.
10. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32:81-151.