



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Análisis de la frecuencia de Diferencias del  
Desarrollo Sexual en una cohorte de 10 años en el  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A:

Dra. Mariana Zamora Ángeles

TUTORES:

Dra. Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa.  
M. en C.

Dr. Rodrigo Moreno Salgado

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2024





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.

Hoja de firmas

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de enseñanza y desarrollo académico

Dr. Rodrigo Moreno Salgado

Jefe de departamento de Genética Médica

Tutor académico



Dra. Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa M. en C.

Tutora metodológica

Dra. Mariana Zamora Ángeles

Sustentante

## Dedicatorias

A mis amados padres Marta y Arturo, por darme tanto amor como les ha sido posible, por su apoyo, entrega y sobre todo ejemplo,

A mi hija Fernanda, por hacerme la persona más feliz y dichosa desde el momento que llego a mi vida, por la paciencia, haber escuchado innumerables clases, compartir los días conmigo, ser mi orgullo e inspiración,

A mis hermanas Victoria y Andrea, por ser mis compañeras en este viaje llamado vida, por escucharme, alentarme y enseñarme, no existe nada más maravilloso que ustedes,

A la Dra. Alejandra Reyes, por ser un ejemplo profesional, personal y humano para mí. Por acompañarme y enseñarme en cada paso, es un honor para mí ser su alumna,

Al Dr. Rodrigo Moreno, por ser un gran maestro y haber visto un pequeño potencial en mi cuando yo no podía verlo,

A los Médicos adscritos del departamento de genética del HIMFG por enseñarme cada día,

A mis hermanas de residencia Vero y Yanen, por estar conmigo en esta aventura desde el día 1, nada hubiera sido lo mismo sin ustedes,

A todos mis compañeros y amigos residentes, por las risas, momentos de catarsis y compañía en estos años. Ha sido un placer trabajar y aprender con ustedes,

A mis amigas Itzel, Yetzel y Valeria, por darme el lugar seguro para siempre ser yo misma,

A las biólogas del laboratorio de citogenética y molecular: Linda, Ari, Ida y Romi por su paciencia, cariño y enseñanzas,

A mi familia en Ario de Rosales y Morelia, por siempre creer en mí y darme ánimos,

A mi querido HIMFG por abrirme las puertas y ser mi casa,

A la niñez mexicana, todo el esfuerzo es por ustedes.

Análisis de la frecuencia de Diferencias del Desarrollo Sexual en una cohorte de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

\*Esta tesis forma parte de un protocolo mayor ya aprobado por el comité de investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez, el cual tiene el título de: “Caracterización molecular en pacientes con desordenes de la diferenciación sexual” con número HIM-2019-058

Esta tesis se presentó en el 9º Simposio internacional de diferencias de desarrollo sexual (I-DSD) 2022 Berna, Suiza, Hospital Universitario de Berna y en el congreso XLVII Congreso Nacional de Genética Humana de la Asociación Mexicana de Genética Humana (AMGH) Acapulco, Guerrero 2022

# Contenido

## Tabla de contenido

<b>Hoja de firmas .....</b>	<b>2</b>
<b>Dedicatorias .....</b>	<b>3</b>
<b>Contenido .....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>7</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>10</b>
<b>Desarrollo sexual .....</b>	<b>10</b>
Etapa Indiferenciada .....	10
Etapa de determinación sexual.....	11
Etapa de diferenciación sexual .....	13
<b>Diferencias del desarrollo sexual .....</b>	<b>15</b>
<b>Causas de diferencias de desarrollo sexual por alteraciones en los cromosomas sexuales .....</b>	<b>15</b>
Síndrome de Turner y sus variantes citogenéticas .....	15
Síndrome de Klinefelter y sus variantes citogenéticas .....	16
Mosaicos de cromosomas sexuales .....	16
<b>Causas de diferencias de desarrollo sexual 46,XY .....</b>	<b>17</b>
Alteraciones en el desarrollo gonadal.....	17
Alteraciones en la síntesis o acción de los andrógenos .....	18
Persistencia de conductos Mülllerianos .....	23
No clasificados.....	23
<b>Causas de diferencias de desarrollo sexual 46,XX .....</b>	<b>23</b>
Alteraciones en el desarrollo gonadal.....	23
Alteraciones por exceso de andrógenos.....	25
No clasificados.....	28
<b>Diferencias de desarrollo sexual de causa sindrómica. ....</b>	<b>28</b>
<b>Frecuencia de DDS. ....</b>	<b>30</b>
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>31</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>32</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>33</b>
<b>Hipotesis .....</b>	<b>34</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>35</b>
<b>Generales .....</b>	<b>35</b>
<b>Específicos .....</b>	<b>35</b>

<b>Metodología.....</b>	<b>36</b>
<b>Plan estadístico .....</b>	<b>37</b>
<b>Descripción de variables.....</b>	<b>37</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>40</b>
<b>Pacientes con diferencias del desarrollo sexual por alteraciones cromosómicas.....</b>	<b>40</b>
<b>Pacientes 46,XY.....</b>	<b>44</b>
<b>Pacientes 46,XX .....</b>	<b>45</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>50</b>
<b>Limitaciones del estudio .....</b>	<b>51</b>
<b>Cronograma de actividades.....</b>	<b>51</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>52</b>
<b>Agradecimientos .....</b>	<b>72</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>73</b>

## Antecedentes

De manera histórica se han descrito estas condiciones médicas con términos que se han ido modificando al profundizar en su análisis.

Secundario a esto en 2005 La Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins (LWPES) y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) realizaron una revisión con 50 expertos internacionales en el tema, lo cual culminó con la Declaración de Consenso de Chicago de 2006 sobre diferencias de desarrollo sexual. [1]

En dicho consenso se replanteó la nomenclatura de esas entidades teniendo en cuenta cuestiones éticas y la consideración que ciertos términos son potencialmente peyorativos. [1]. Estos fueron los términos sustituidos:

<b>Previo</b>	<b>Propuesto</b>
Intersexo	Transtorno del desarrollo sexual (DSD)
Pseudohermafrodita masculino Subvirilización de un varón XY Submasculinización de un varón XY	DSD 46,XY
Mujer pseudohermafrodita Sobrevirilización de una mujer XX Masculinización de una mujer XX	DSD 46,XX
Hermafrodita verdadero	DSD Ovotesticular
Inversión de sexo XX masculino o XX	DSD 46,XX testicular

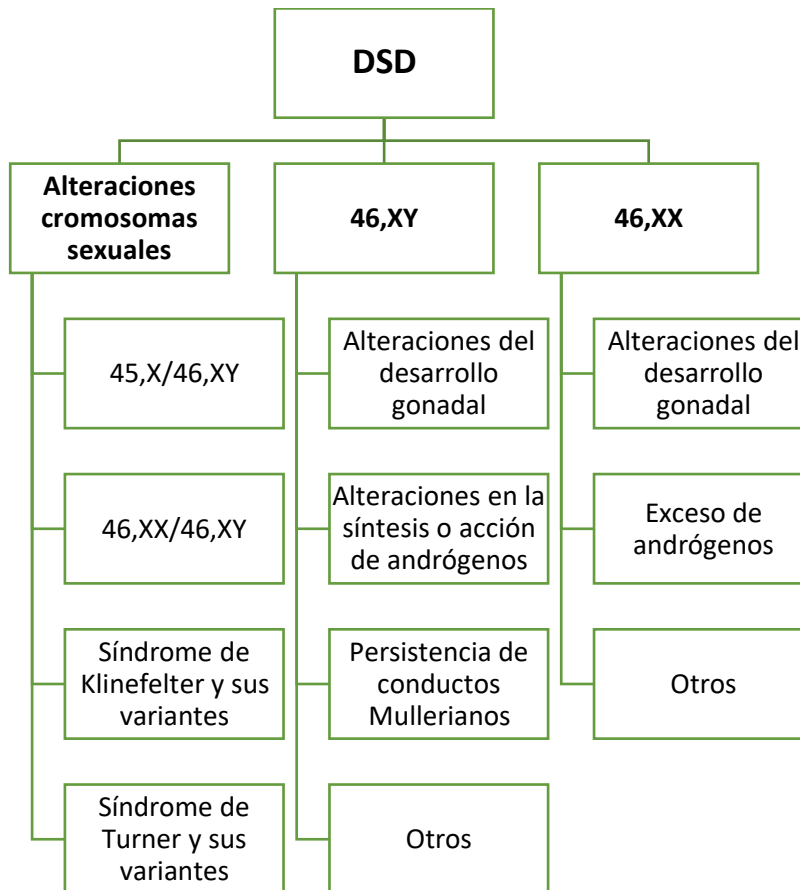


Reversión sexual XY

46,XY disgenesia gonadal completa

**Tabla 1. Términos actualmente utilizados.** Modificado de: Consensus statement on management of intersex disorders. Archives of Disease in Childhood. (2006) DSD: Disorder of sex development.

En la Declaración del Consenso de Chicago de 2006 se propone dividir las diferencias del desarrollo sexual (DSD) en 3 grupos dependiendo del resultado de cariotipo.



**Figura 1: Clasificación de DSD.** Modificado de: Consensus statement on management of intersex disorders. Archives of Disease in Childhood. (2006) DSD: Disorder of sex development.

Se han continuado realizando consensos internacionales entre los que destaca la Guía de la Sociedad de Endocrinología del Reino Unido en 2021 sobre la evaluación inicial ante una sospecha de diferencia o trastorno del desarrollo sexual, en esta guía sobresale la recomendación sobre la terminología idónea. Ejemplos: Uso del término diferencias del desarrollo sexual como sinónimo de trastornos del desarrollo sexual. Sustituir el término genitales ambiguos por genitales atípicos. En esta revisión se menciona la importancia sobre el Consenso de Chicago de 2006 como evento histórico y punto de partida para el estudio de las diferencias del desarrollo sexual. [2]

## Marco teórico

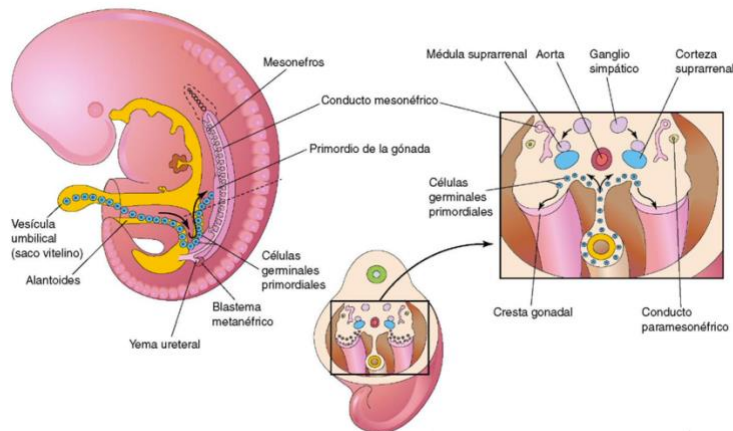
### Desarrollo sexual

El desarrollo sexual es el proceso seriado mediante el que ocurre la formación de las gónadas y de acuerdo con su función y producción de hormonas se definirá la formación de caracteres sexuales internos y externos. Ocurre durante la gestación [4].

Consta de tres etapas: Indiferenciada, de diferenciación y de determinación.

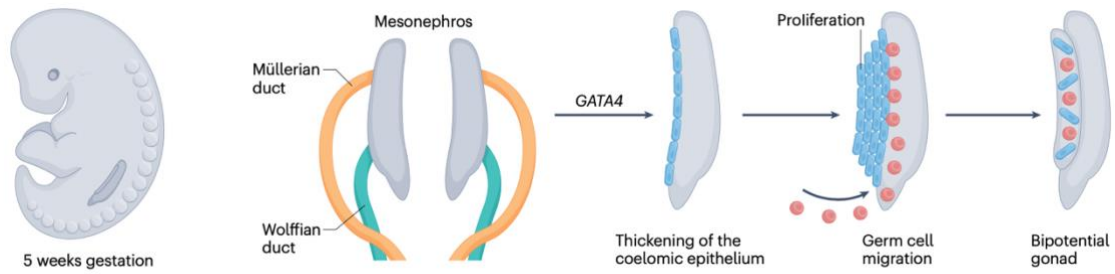
#### Etapa Indiferenciada

La etapa indiferenciada ocurre desde la fecundación a la quinta a sexta semana de gestación. Durante esta etapa, las células germinales migran de la base del alantoides a la cresta gonadal, donde hay engrosamiento del epitelio celómico del mesonefros.



**Imagen1. Migración de células germinales.** Modificado de Moore. K. Embriología clínica. 9a edición. Cap. 12 p.265

En la superficie del mesonefros, *GATA4* inicia el engrosamiento del epitelio celómico, formando la cresta gonadal. Al mismo tiempo, las células germinales migran hacia la cresta gonadal e interactúan con las células de la cresta gonadal para formar la gónada bipotencial. [4]



**Imagen 2. Proceso de formación de gónada bipotencial.** Indistinto en embriones con complemento sexual XX y XY. Tomado de: Reyes, A.P. *et al.* (2023) 'Genetic control of typical and atypical sex development', Nature Reviews Urology

En esta etapa se tiene a la gónada bipotencial que está formada por 3 tipos de células, que darán origen a células productoras de hormonas

Gónada bipotencial	Ovario	Testículo
<b>Células Germinales</b>	Ovogonias	Espermatogonias
<b>Células Soporte</b>	Células de la granulosa	Células de Sertoli
<b>Células Esteroidogénicas</b>	Células de la Teca	Células de Leidig

**Tabla 2.** Células de la gónada bipotencial

En la etapa indiferenciada embriones con complemento sexual XX o XY son indistinguibles morfológicamente.

### Etapa de determinación sexual

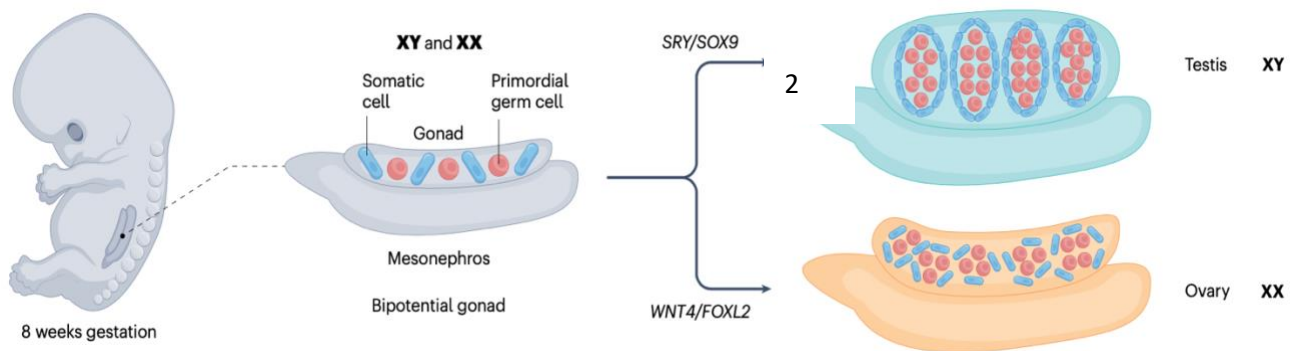
La siguiente etapa es la de determinación sexual. La determinación sexual es el proceso en el que la gónada bipotencial forma testículos u ovarios dependiendo de la expresión e inhibición de genes.

Típicamente, en individuos XY, la presencia del gen *SRY*, en el cromosoma Y (Yp13), inicia la activación de múltiples genes, entre los que destaca *SOX9*, el cual se expresa en las células de soporte y es responsable de la diferenciación de células de soporte a células de Sertoli, que

producirán hormona Antimullerina (AMH), inhibina B y se encargarán de la formación de cordones sexuales, por lo que es conocido como el gran organizador. Ambos genes son factores de transcripción. Otro de los genes relevantes en esta etapa es *WT1*, que también se encarga de activar *SRY*. *WT1* tiene varias isoformas dadas por el corte y empalme alternativo, estas isoformas están involucradas en la determinación testicular y el desarrollo gonadal. [3,4]

Anteriormente, en los individuos XX, se creía que la determinación ovárica era un proceso pasivo, en el que la ausencia de *SRY* condiciona que niveles de *WT1* y *NR5A1* disminuyan. Actualmente se sabe que se necesita de la expresión de genes pro-ováricos y la inhibición de genes pro-testículos. Entre los genes pro-ováricos se encuentran *WNT4*, *RSPO1* y *FOXL2*, este último actúa estabilizando a B catenina. Entre las funciones de *FOXL2* es mantener la diferenciación de células de la granulosa y la foliculogénesis.

1

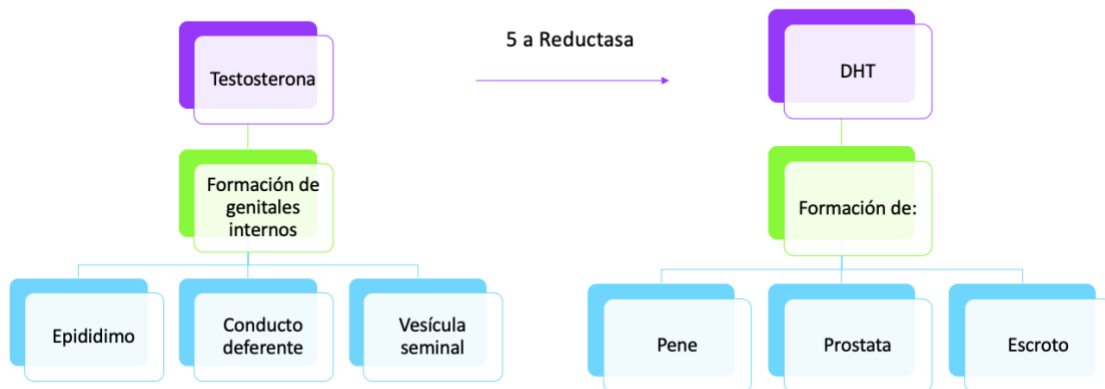


**Imagen 3. Determinación gonadal.** 1. En testículo se disponen las células de Sertoli en la periferia de las células germinales. Dando lugar a los cordones sexuales. Las células de Sertoli contribuyen a la diferenciación de células de Leydig dispersas en el estroma testicular. 2. En el ovario se localizan las células germinales en el centro, en la periferia de estas las células de la granulosa y en la periferia de estas las células de la teca, formando los folículos. Modificado de: Reyes, A.P. *et al.* (2023) 'Genetic control of typical and atypical sex development', Nature Reviews Urology

## Etapa de diferenciación sexual

En esta etapa se da la formación de los genitales internos y externos. Las estructuras que conforman los genitales externos no diferenciados son: el tubérculo genital, los pliegues labioescrotales, los pliegues uretrales y el seno urogenital.

En el primer trimestre de la gestación la placenta produce hormona Gonadotropina coriónica humana, (hGCH) la cual estimulara a las células de Leydig, que producen testosterona que se encarga de la formación de genitales internos. Posteriormente la Hormona Luteinizante (LH) secretada por la adenohipófisis, estimulará las células de Leydig. La AMH secretada por las células de Sertoli, induce la regresión de conductos Mullerianos. [3,4]



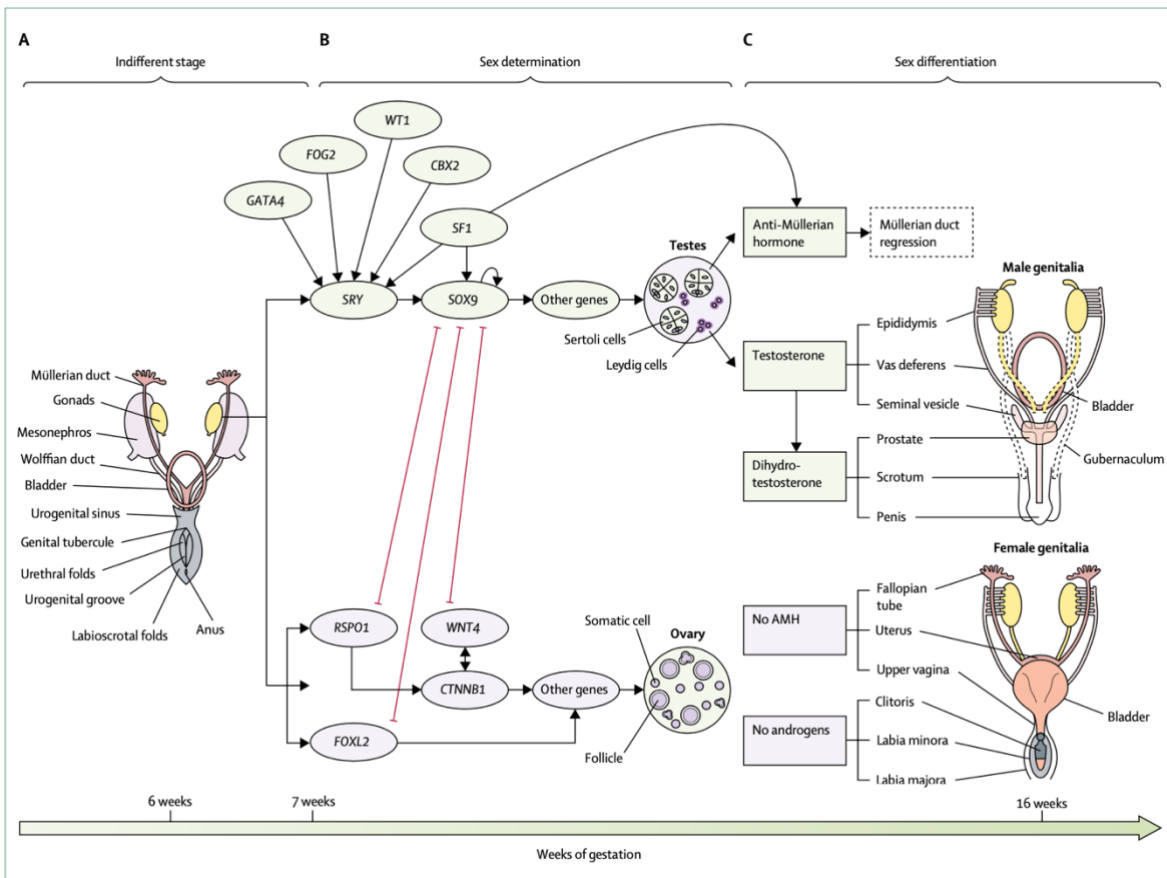
**Figura 2.** Acción de andrógenos durante la diferenciación sexual en individuos XY.

Generalmente, en individuos XX, la ausencia de células de Sertoli que producen AMH, permite el desarrollo de conductos Mullerianos y la ausencia de células de Leydig, con niveles disminuidos de testosterona, ocasiona la regresión de conductos Wolfianos.

La ausencia de AMH permite que se desarrollen los conductos Mullerianos, de los que se derivan las siguientes estructuras.



**Figura3.** Formación de conductos Müllerianos.



**Imagen 4.** Esquema de las 3 etapas que conforman el desarrollo sexual. Tomado de: NY León *et. al*/ Lancet Diabetes Endocrinol (2019)

## Diferencias del desarrollo sexual

Las diferencias del desarrollo sexual son condiciones médicas en las que el sexo cromosómico, las hormonas secretadas por las gónadas o los genitales externos son diferentes, se presentan con mayor frecuencia en los recién nacidos con genitales atípicos, estas entidades pueden ser complejas de evaluar al ser clínicamente muy heterogéneas.

La prevalencia internacional de recién nacidos con genitales atípicos es de 1 en 4,500. En quienes la asignación de sexo se retrasa después del nacimiento en uno de cada 11,000 nacimientos. El 25% de todas las causas de diferencias de desarrollo sexual son sindrómicas.

## Causas de diferencias de desarrollo sexual por alteraciones en los cromosomas sexuales

### Síndrome de Turner y sus variantes citogenéticas

El síndrome de Turner (TS) se define como la ausencia total o parcial del segundo cromosoma sexual, asociado con una o más manifestaciones clínicas típicas de TS, como baja estatura, hipogonadismo hipergonadotrópico, amenorrea primaria, malformaciones congénitas u otros estigmas frecuentes. [6] Esta definición ha evolucionado con el tiempo estudiando las características clínicas y fenotípicas de estas pacientes. Establecer la incidencia a nivel mundial ha sido un reto, debido al diagnóstico tardío y los casos no diagnosticados, de acuerdo con literatura internacional (Claus H. *et al.* 2023) Se estima que la prevalencia internacional es de 64 por cada 100,000 recién nacidos vivos. Se estima que la proporción de casos en mosaico es mayor a lo que se conoce. El cariotipo más frecuente entre los pacientes con TS es 45,X presentándose entre el 40%-50% de los casos.

### Variantes citogenéticas del síndrome de Turner

El cariotipo mosaico 45,X/46,XX se encuentra en 15% a 25% de los casos, y otros cariotipos incluyen varias formas de mosaicismo como 45,X/47,XXX, mosaicismo con tres o más líneas celulares diferentes. Los cariotipos con variantes estructurales del cromosoma X como el isocromosoma Xq se encuentran en un 10% de los casos y las deleciones parciales de Xp o Xq y mosaicismo de los



mismos, y anillo X y mosaicismo del mismo. El complemento cromosómico Y está presente en el 10% al 12% de los pacientes con ST, incluidos los pacientes con el cariotipo mosaico 45,X/46,XY.

Síndrome de Klinefelter y sus variantes citogenéticas

Mosaicos de cromosomas sexuales

### **45,X/46,XY**

El cariotipo 45,X/46,XY y sus variantes son poco frecuentes, con una incidencia reportada previamente de uno de cada 15,000 nacidos vivos [7]. El fenotipo resultante abarca una amplia gama de efectos, que incluyen anomalías genitales, deterioro del crecimiento, alteración de la función e histología gonadal e infertilidad. La línea celular 45,X en estos pacientes probablemente proviene de la pérdida de un cromosoma Y normal o estructuralmente anormal que puede ocurrir a partir de la primera división mitótica, entre más temprano ocurra en la divisiones mitóticas en la embriogénesis más alta puede ser la proporción del mosaico.

El espectro fenotípico de los pacientes 45,X/46,XY varía mucho, desde mujeres con síndrome de Turner hasta hombres con androgenización normal, por lo que es importante tener en cuenta la definición de síndrome de Turner para evitar confusiones diagnósticas.

En literatura internacional se reporta que del 80 - 95 % de los casos diagnosticados prenatalmente con un cariotipo 45,X/46,XY nacen como varones normalmente androgenizados, mientras que los casos pediátricos diagnosticados posnatalmente presentan una evolución más variada. fenotipos, incluidos los genitales atípicos. [7]

El cariotipo 45,X/46,XY frecuentemente se utiliza como sinónimo de disgenesia gonadal mixta, sin embargo hay diferentes reportes que refutan usarlos como sinónimo.

Hay poca estandarización sobre la nomenclatura de los pacientes con disgenesia gonadal. Los trastornos del desarrollo gonadal tienen un amplio espectro clínico, citogenético e histopatológico.

Las alteraciones en el desarrollo gonadal pueden resultar en gónadas hipoplásicas y disfuncionales compuestas principalmente de tejido fibroso, a esto se le denomina estría gonadal, o puede llevar a un desarrollo testicular incompleto (gónadas disgenéticas).

El cariotipo para identificar el mosaicismo 45,X/46,XY se realiza habitualmente en sangre periférica, el cariotipo en gónada puede ser muy orientativo para establecer la variación clínica entre los

pacientes con mosaico. Las variaciones en la diferenciación gonadal varían desde estrías bilaterales hasta testículos disgenéticos bilaterales y testículos bien diferenciados, principalmente como resultado de la composición celular en mosaico en las gónadas durante el desarrollo embrionario, y puede haber un desarrollo asimétrico como: estría gonadal en un lado y un testículo disgenético o, en raras ocasiones, un testículo normal del otro lado. Para establecer que un testículo es bien diferenciado se tiene que identificar de forma histológica las células de Sertoli en la periferia de las células germinales y células de Leydig dispersas en el estroma testicular.

Secundario a esto el término disgenesia gonadal mixta es un término histológico, refiriéndose al hallazgo de un testículo disgenético y una estría gonadal. [8]

### **46,XX/46,XY**

Al igual que en los pacientes con cariotipo en sangre periférica 45,X/46,XY las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables dependiendo de la proporción del mosaico y línea celular expresada en gónada, cabe resaltar que en las diferentes variantes citogenéticas de mosaicos con líneas celulares que involucran al cromosoma X y X pueden presentar una clínica heterogénea y para establecer el diagnóstico de disgenesia gonadal es necesario análisis histológico de las gónadas.

### Causas de diferencias de desarrollo sexual 46,XY

#### Alteraciones en el desarrollo gonadal

El desarrollo gonadal está coordinado por diversos genes, e inicia desde la etapa indeterminada con el inicio de la formación de la gónada bipotencial. Cuando ocurre una alteración en la gónada bipotencial, que condicione no ocurra una determinación típica se denomina disgenesia gonadal (GD).

Existen 3 tipos de Disgenesia Gonadal

<b>Tipo</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Disgenesia gonadal pura o completa</b>	Tejido gonadal disgenético en su totalidad  Anteriormente conocida como síndrome de Swyer

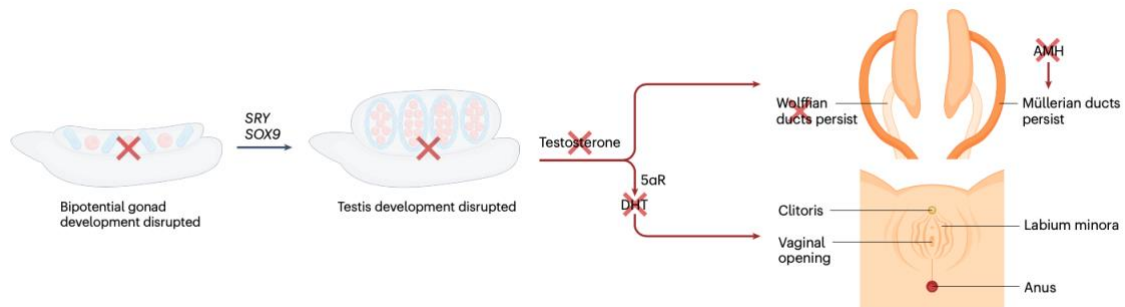
<b>Disgenesia gonadal parcial o incompleta</b>	Puede variar dependiendo de cantidad de tejido funcional
<b>Disgenesia gonadal mixta</b>	Estría gonadal y gónada disgenética

**Tabla 3.** Clasificación de disgenesia gonadal. [4]

En la actualidad se conoce la incidencia de la disgenesia gonadal.

Se han descrito por lo menos 20 genes involucrados en el desarrollo gonadal, las variantes patogénicas en estos genes, pueden estar relacionadas con el desarrollo de algún tipo de disgenesia gonadal aislada o de algún síndrome que curse con disgenesia gonadal y alteraciones extragenitales.

Los genes frecuentemente relacionados con disgenesia gonadal no sindrómica son: *SRY*, *NR5A1*, *MAP3K1*, *DMRT1* entre otros y los más clásicamente son *WT1*, *SOX9*, entre otros. El desarrollo sexual se ve comprometido desde la formación de la gónada bipotencial.



**Imagen 5.** Esquema de diferencias del desarrollo sexual secundario a alteraciones en el desarrollo gonadal. Tomado de: Reyes, A.P. *et al.* (2023) 'Genetic control of typical and atypical sex development', Nature Reviews Urology.

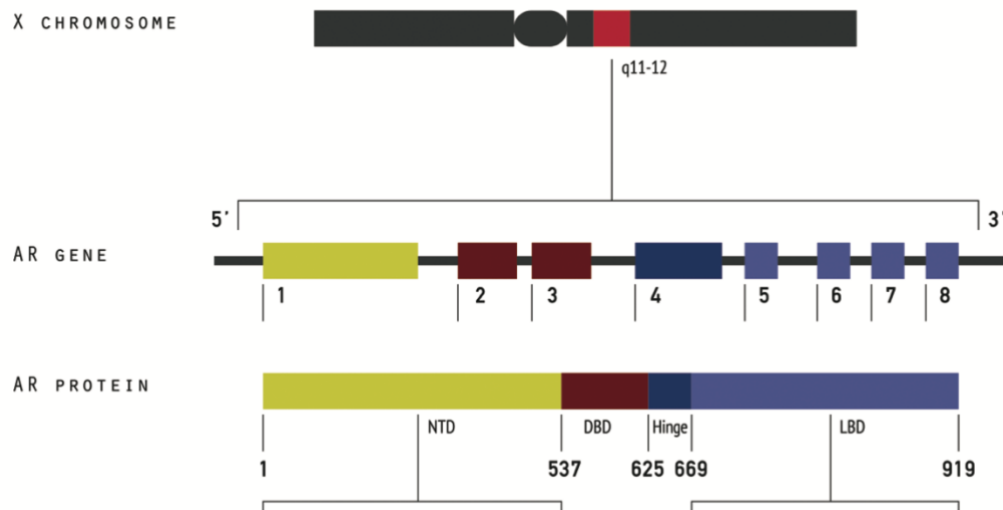
### Alteraciones en la síntesis o acción de los andrógenos

Los pacientes pertenecientes a este grupo presentan un desarrollo de la gónada bipotencial y determinación sin alteraciones, la etapa de la diferenciación es la que está alterada, en esta categoría se encuentran 2 entidades las cuales se describen a continuación.

#### Alteraciones en la acción de los andrógenos

##### Insensibilidad a los andrógenos

Es la causa más común de DDS 46,XY y se debe a variantes patogénicas en el gen del receptor de andrógenos (AR). Tiene una incidencia estimada de 1 en 100,000.

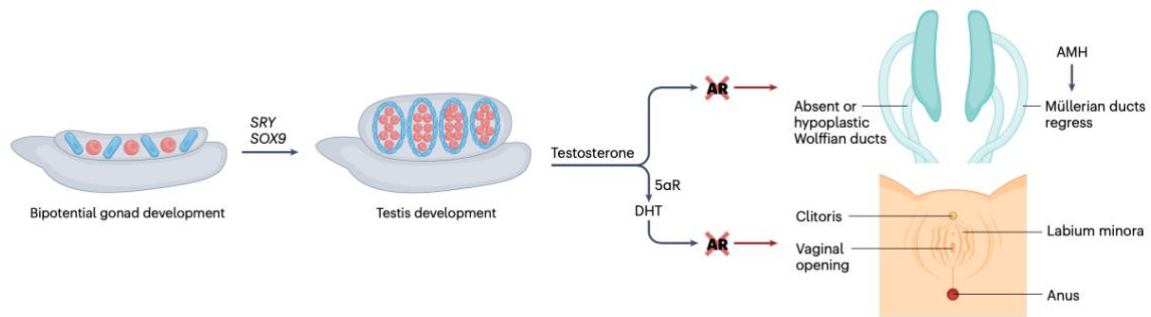


**Imagen 6.** Representación esquemática de la localización del gen *AR* en el cromosoma X, los exones del gen y los dominios de la proteína para los que codifica. Dominio N-terminal representado en amarillo. Dominio de unión a DNA, representado en rojo, un dominio de bisagra en azul marino y un dominio de unión al ligando C-terminal. Tomado de: Batista, *et al.* Androgen insensitivity syndrome: a review (2018)

El gen *AR* tiene 8 exones, codifica para una proteína de 3 dominios. La proteína funciona como un factor de transcripción activado por hormonas esteroideas. [10]

Los 3 dominios de la proteína son:

Las variantes patogénicas resultan en alteraciones en el receptor de andrógenos y pueden ocurrir en cualquiera de los 8 exones y pueden causar una insensibilidad completa (CAIS), parcial (PAIS) o moderada (MAIS). Las manifestaciones clínicas son variables, pueden abarcar desde fenotipo femenino, en la infancia con hernia inguinal, en la pubertad con amenorrea primaria, genitales atípicos y talla alta. [4]



**Imagen 7.** Esquema que ilustra alteraciones secundarias a alteraciones en el receptor de los andrógenos. Tomado de: Reyes, A.P. *et al.* (2023) 'Genetic control of typical and atypical sex development', *Nature Reviews Urology*.

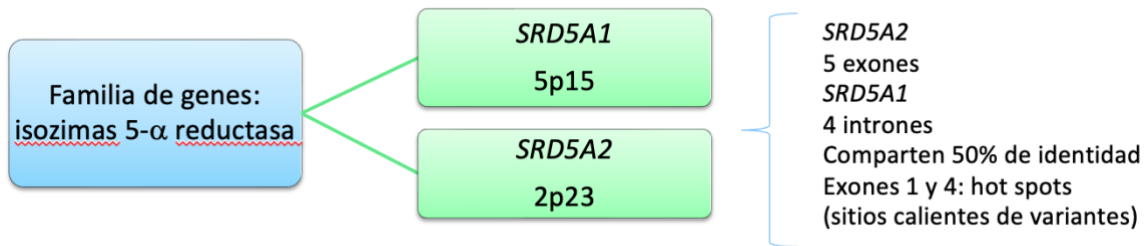
En la insensibilidad a los andrógenos, la gónada bipotencial y los testículos se desarrollan sin alteraciones ya que la testosterona está implicada en la diferenciación de caracteres sexuales primarios y secundarios, el funcionamiento anormal del receptor de los andrógenos puede generar: conductos de Wolffianos hipoplásicos y el desarrollo de genitales externos femeninos en los casos de CAIS y un espectro de manifestaciones genitales variables entre PAIS y MAIS. [10]

#### Deficiencia de 5 a reductasa

La 5-alfa reductasa es una enzima responsable de la conversión de testosterona en DHT, esta es responsable de llevar a cabo la diferenciación de genitales externos masculinos. Está relacionada con la diferenciación típica de pene, escroto y próstata.

La deficiencia de 5-alfa reductasa afecta la correcta síntesis de andrógenos ocasionando genitales atípicos, con un desarrollo de gónada bipotencial y determinación gonadal típica. Es causada por variantes patogénicas en estado homocigoto en el gen *SRD5A2*. [13] No existe incidencia reportada para esta condición. Presenta heterogeneidad mutacional, se ha propuesto que no existe una correlación genotipo-fenotipo, incluso en pacientes portadores de la misma mutación.

El gen *SRD5A2* está localizado en 2p23



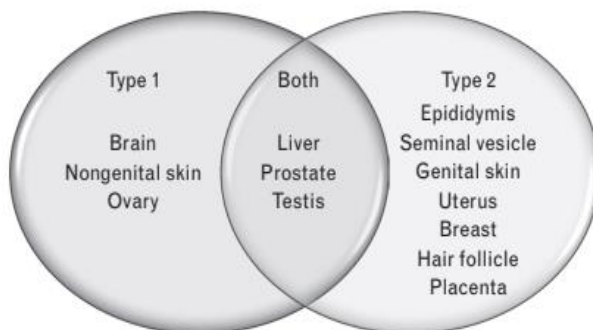
**Figura 4.** Isozima relacionada con DDS 46,XY síntesis de andrógenos *SRD5A2*

5-alfa reductasa: 2 isozimas

Tipo 1	Tipo 2
<input type="checkbox"/> 259 aminoácidos	<input type="checkbox"/> Asociada a la deficiencia
<input type="checkbox"/> Peso: 29.5 <u>Kda</u>	<input type="checkbox"/> 254 aminoácidos
<input type="checkbox"/> pH optimo: 6-8.5	<input type="checkbox"/> Peso 28.5 <u>Kda</u>
	<input type="checkbox"/> pH optimo: ~5.5
	<input type="checkbox"/> > afinidad a Testosterona

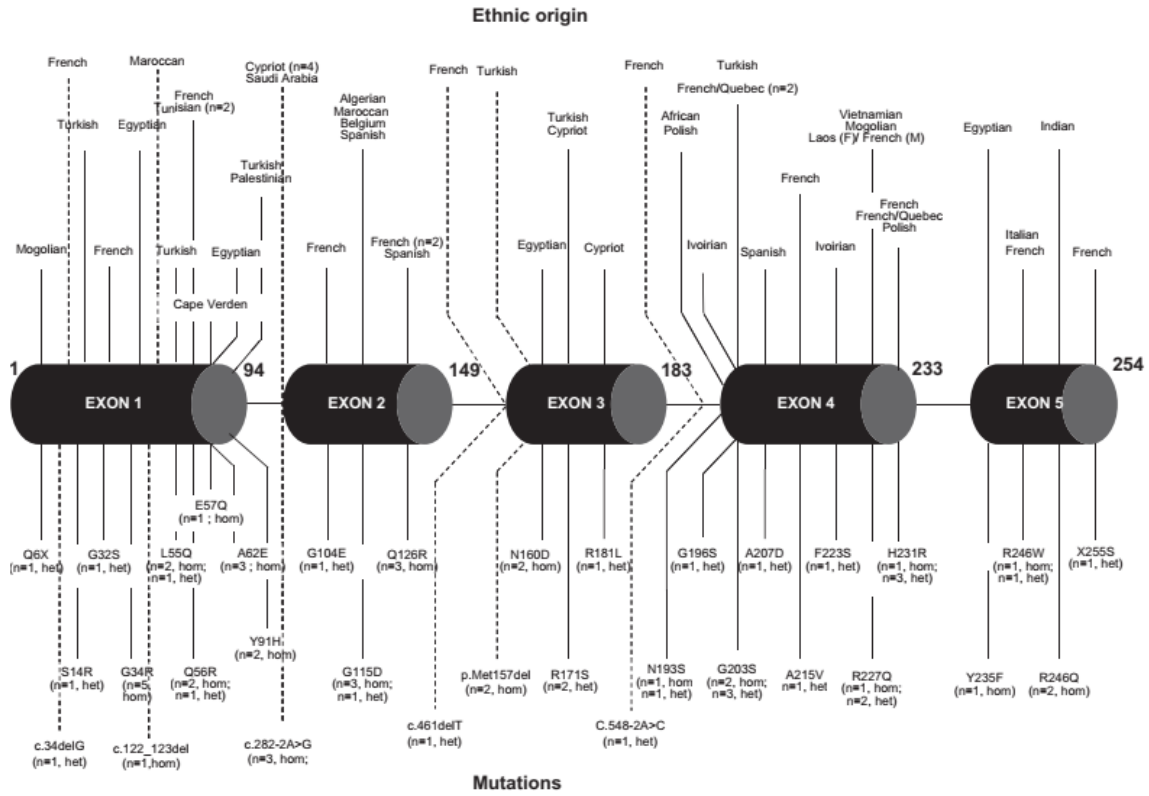
**Tabla 4.** Características de *SRD5A1* y *SRD5A2*

Acción de isozimas isozimas de 5-alfa reductasa de acuerdo al tejido



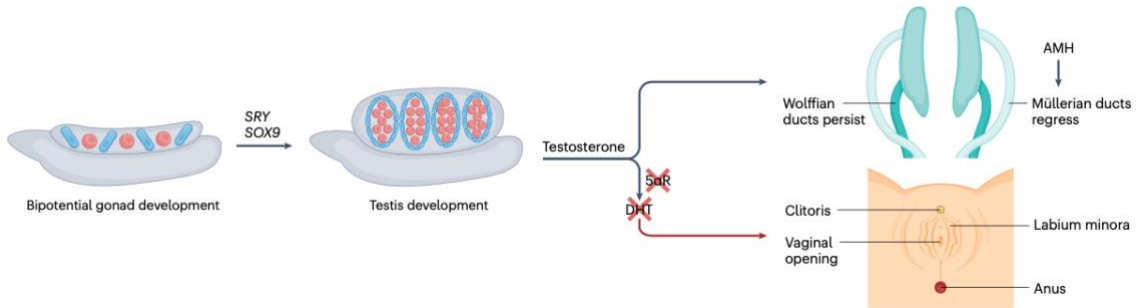
**Imagen 8.** Acción de isozimas de 5-alfa reductasa. Tomado de: Okeigwe, *et. al.* 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review (2014)

Gen *SRD5A2*



**Imagen 9.** Representación esquemática del gen *SRD5A2*, y variantes reportadas en el gen en diferentes países. Tomado de: Maimoun *et al.* (2011). doi: 10.1210/jc.2010-1024

Se han reportado más de 100 variantes en el gen *SRD5A2*, dispersas en los cinco exones del gen y son más comunes en los exones 4 y 1.



**Imagen 10.** Tomado de: Reyes, A.P. *et al.* (2023) 'Genetic control of typical and atypical sex development', Nature Reviews Urology.

Las manifestaciones clínicas secundarias a la deficiencia de 5 pueden ser variables, al nacimiento se puede identificar hipovirilización, puede ir desde; hipospadias, criptorquidia, micropene hasta pacientes fenotípicamente femeninos. [13]. Los pacientes con deficiencia de 5-alfa reductasa pueden presentar virilización en la pubertad por acción de la isozima tipo 1. Ya que en la etapa neonatal puede ser clínicamente indistinguible, el diagnóstico se puede orientar con pruebas bioquímicas como la estimulación con hGCH, se obtiene una relación T:DHT, esta medición puede ser sensible, pero no específica, por lo que se recomienda establecer el diagnóstico definitivo con análisis molecular.

#### Persistencia de conductos Mülllerianos

En este grupo pueden englobarse alteraciones en la determinación gonadal que ocasiona funcionamiento atípico de células de Sertoli productoras de AMH, la cual está encargada de la regresión de conductos Mullerianos.

#### No clasificados

Se engloban en esta categoría todas las DDS 46,XY que no se pueden incluir ni por características clínicas, bioquímicas, histológicas o moleculares en ninguno de los grupos previos, como: hipospadias proximal o cualquier tipo de hipospadias familiar de causa desconocida, anomalías de cloaca como el complejo OEIS, síndrome de regresión caudal y siringomielia.

#### Causas de diferencias de desarrollo sexual 46,XX

##### Alteraciones en el desarrollo gonadal

Al igual que en los pacientes 46,XY las alteraciones gonadales pueden ocurrir desde la gónada bipotencial. De acuerdo con la determinación y diferenciación gonadal puede dividirse de la siguiente manera:

##### **46,XX Testicular**



Generalmente tienen un fenotipo masculino y estructuras Müllerianas ausentes. En el 80% de los casos se presentan genitales masculinos. La causa en el 90% de los casos es translocación de *SRY* durante la espermatogénesis al cromosoma X o a autosoma. En el 10 % restante se han descrito duplicaciones que involucran genes reguladores, *SOX9*, *SOX3*, *NR5A1* y *NR2F2*, *RSPO1*, *WNT4* y *WT1*

#### 46,XX Ovotesticular

Ocurre cuando se presenta desarrollo testicular y ovárico en un mismo individuo. Se pueden presentar cariotipos variables, el más frecuente en un 60 – 90% de los casos es 46,XX. El fenotipo puede ser variable, se ha descrito que puede ocurrir:

Gonada izquierda	Gonada derecha
Ovotestes	Ovotestes
Ovotestes	Testículo
Ovotestes	Ovario
Ovario	Testículo

**Tabla 5.** Distribución de ovotestes. [14]

Se presenta al nacer con genitales atípicos y puede presentar virilización progresiva durante la pubertad. Las bases moleculares son en el 10% de los casos translocación de *SRY*.

En el 90% de los casos restante se han descrito variantes patogénicas en: *NR5A1* y *NR2F2*, *RSPO1*,

En estas entidades se tiene una prevalencia estimada de 1 en 20,000

Ovary determination				
<i>BMP15</i>	Xp11.22	Bone morphogenetic protein 15	XL	Ovarian dysgenesis and premature ovarian failure type 4
<i>CTNNB1</i>	3p22.1	Catenin β-1	Not reported	No gonadal phenotype reported
<i>FOXL2</i>	3q22.3	Forkhead box L2	AD	Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome Premature ovarian failure type 3
<i>WNT4</i>	1p36.12	Wnt family member 4	AD or AR	SERKAL syndrome (46,XX ovotesticular DSD with dysgenesis of kidney, adrenal glands, and lungs, AR), Müllerian aplasia and hyperandrogenism (AD), XX ovotesticular DSD (AD)
<i>RSPO1</i>	1p34.3	R-spondin 1	AR	XX ovotesticular DSD with palmoplantar hyperkeratosis and squamous cell carcinoma of the skin

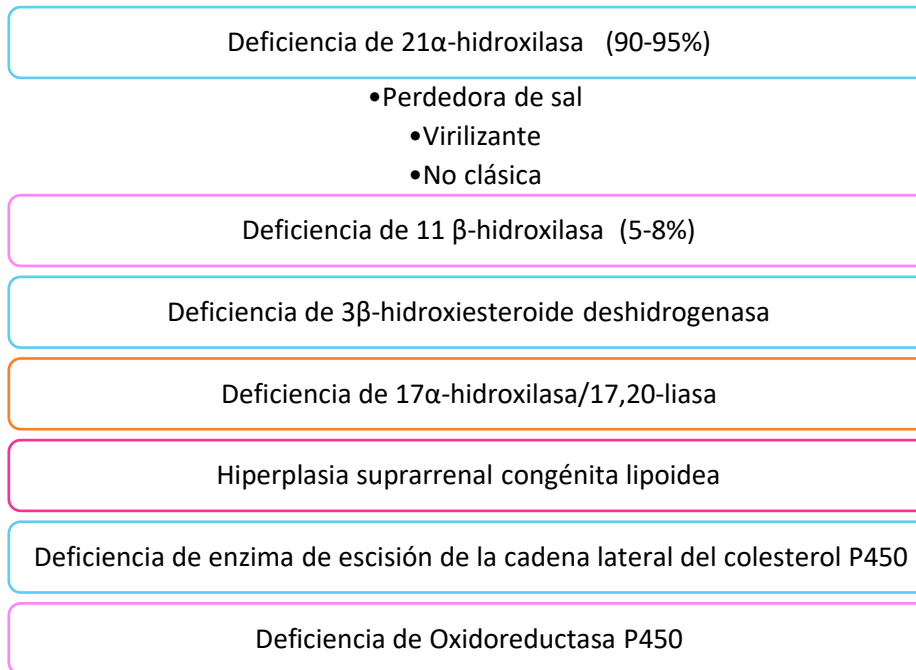
**Imagen 11.** Genes involucrados en la determinación ovárica. Tomado de: NY León *et. al* Lancet Diabetes Endocrinol (2019)

Alteraciones por exceso de andrógenos.

La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) abarca un conjunto de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas causadas por deficiencias enzimáticas en la vía de la esteroidogénesis suprarrenal

Lo más frecuente es la CAH por deficiencia de 21 $\alpha$ -hidroxilasa, causada por variantes en estado homocigoto en el gen *CYP21A2*. La hiperplasia suprarrenal congénita en el 90% de los casos es causada por deficiencia de 21 $\alpha$  Hidroxilasa, que genera elevación de metabólico precursor 17 OH, esta se subdivide en perdedora de sal, virilizante simple y no clásica. En estos pacientes las características pueden ser variadas, ocurre virilización femenina y virilización incrementada en pacientes XY, como escroto hiperpigmentado o pubertad anticipada en varones.

Se tiene una prevalencia estimada en EUA de 1 en 14,000 a 18,000. Sin embargo, se cree puede estar infradiagnosticado. En el 10% de los casos restantes el más frecuente es Deficiencia de 11  $\beta$ -hidroxilasa y pueden estar implicadas otras enzimas que participan en la esteroidogénesis, de las enzimas que se encuentran en la figura 5 no existen datos epidemiológicos y se desconoce el porcentaje certero de CAH representan. [16]



**Figura 5.** Enzimas afectadas en CAH

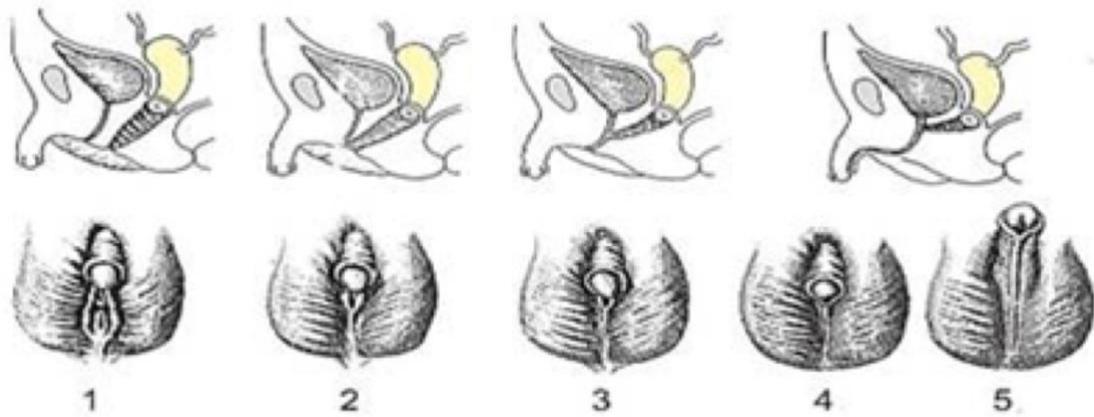
Dependiendo el nivel de la vía simplificada de la esteroidogénesis se encuentre las alteraciones las manifestaciones pueden ser variables en pacientes XY, en los que se puede presentar subvirilización si está comprometida la acción de las enzimas:

17 $\alpha$ -Hidroxilasa

3 $\beta$ -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo II

Estas son poco frecuentes y aunque se desconoce la prevalencia hay literaturas que describen pueden tratarse de menos del 1% de los casos [16]

La virilización puede medirse en la escala de Prader:



**Imagen 12. Escala de Prader.** Tomado de: Clemente M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Cruz- Hernández M, editor. Tratado de Pediatría. 10a ed. Madrid: Ergon

Prader tipo 1. Hipertrofia simple del clítoris.

Prader tipo 2. Hipertrofia del clítoris, mínima fusión de labios menores.

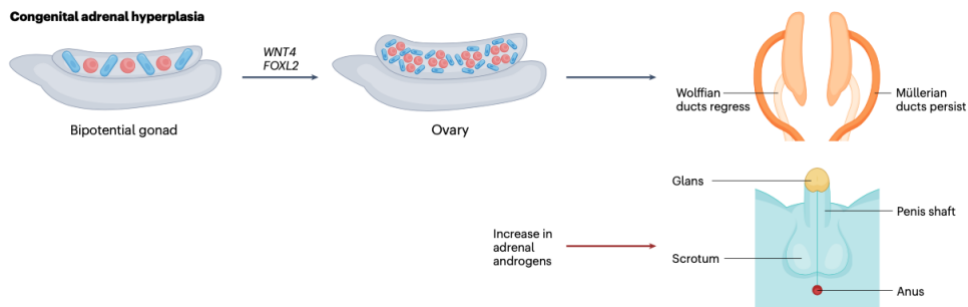
Prader tipo 3. Hipertrofia de clítoris, fusión de labios, un solo orificio en el periné.

Prader tipo 4. Hipertrofia de clítoris con apariencia de micropene, fusión total de labios mayores con apariencia

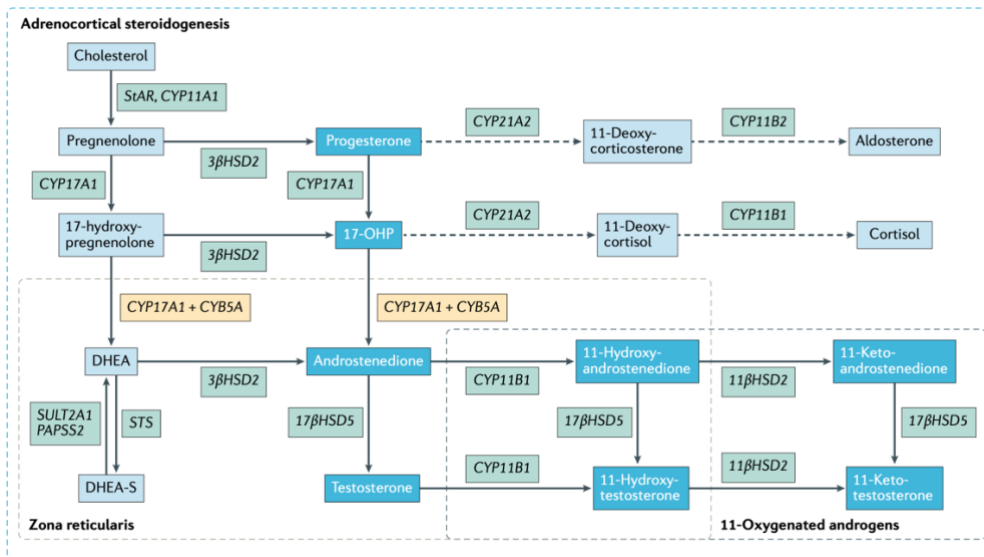
escrotal, hipospadias penescrotal.

Prader tipo 5. Gran hipertrofia de clítoris, con meato uretral en la punta del clítoris, Apariencia completa de genitales masculinos. Sin testículos. [15]

Las manifestaciones en CAH pueden ser variables



**Imagen 13.** Tomado de: Reyes, A.P. *et al.* (2023) 'Genetic control of typical and atypical sex development', Nature Reviews Urology.



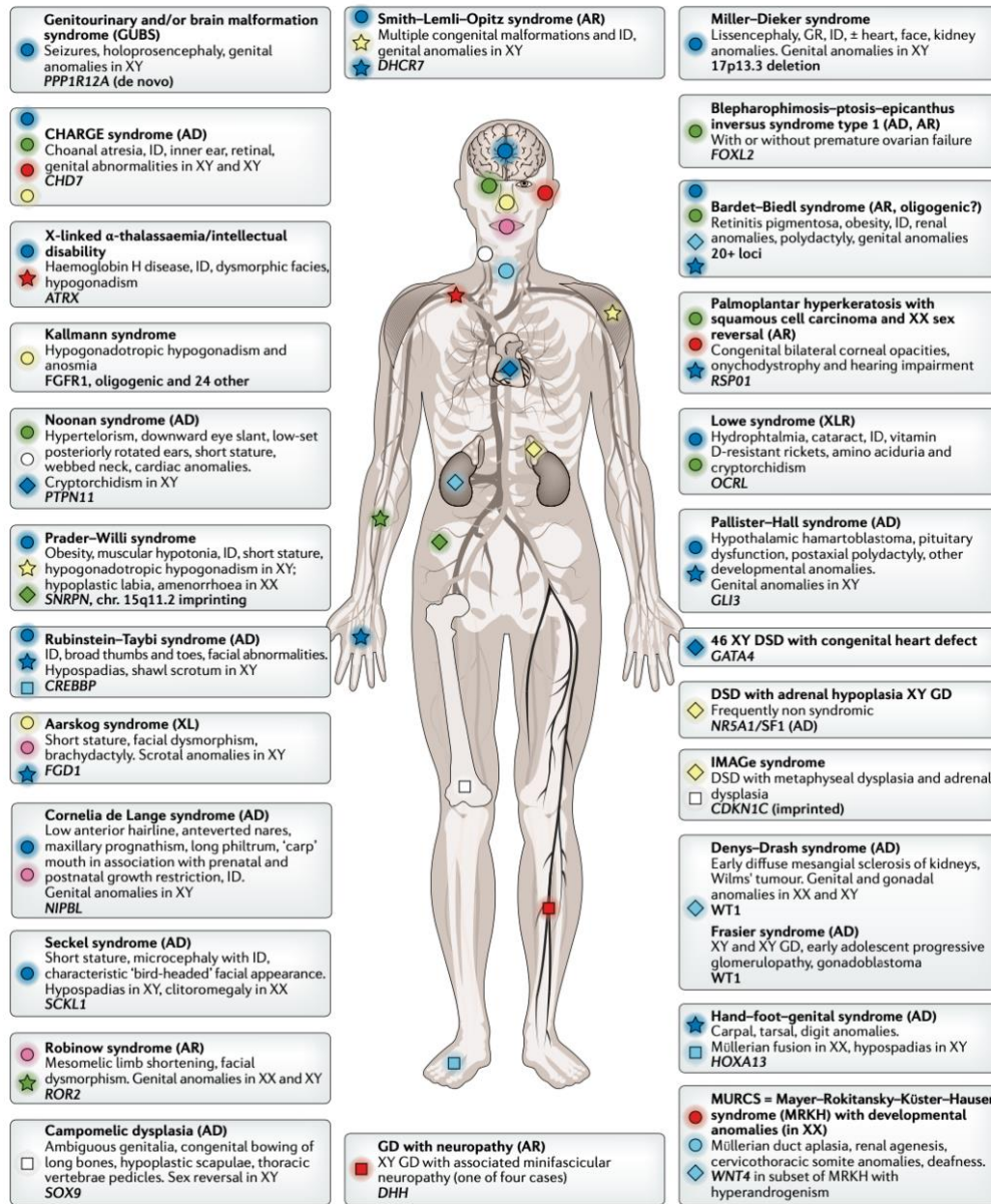
**Imagen 14.** Vía de la esteroidogenesis. Tomado de: Ashwini. M Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia

No clasificados

Se engloban en esta categoría todas las DDS 46,XX que no se pueden incluir ni por características clínicas, bioquímicas o moleculares en ninguno de los grupos previos, como: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

Diferencias de desarrollo sexual de causa sindrómica.

El 25% de los casos de diferencias de desarrollo sexual puede ser de causa sindrómica, debido a esto es que diversas guías internacionales que indican un abordaje multidisciplinario en el que se recomienda que el 100% de los pacientes sean evaluados por genética para la evaluación de dismorfias sugerentes de entidad sindrómica. [2,3,9]



**Imagen 15.** Tomado de: Délot *et. al.* Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. (2019)

Principales síndromes asociados con diferencias del desarrollo sexual y otras manifestaciones sistémicas se encuentran representados en la imagen 5. Lo más frecuente de manifestaciones sistémicas extragenitales son manifestaciones en sistema nervioso central, seguido de alteraciones en extremidades y oculares.

## Frecuencia de DDS.

En el año 2000 se revisó literatura publicada entre 1955 y 2000 para determinar la frecuencia general de las condiciones que varían masculinas y femeninas, debido a que esto ocurrió antes de la Clasificación de Chicago de 2005 se han ido añadiendo conceptos para poder clasificar y subclasificar las DDS, pese a esto se describió en el año 2000 que pueden afectar al 1.7% de los recién nacidos vivos. Es importante saber que la frecuencia de genitales atípicos es variable y depende de la región étnica, esto puede ser secundario a regiones endogámicas y efectos fundadores. A partir de las últimas 2 décadas se han propuesto estrategias para un mayor conocimiento epidemiológico, diagnóstico y de seguimiento. Estos esfuerzos de deben a que escasa información sobre estas condiciones limita la caracterización clínica y molecular en los pacientes. [4]

En la actualidad existe una red de registro internacional, cuyo objetivo es trabajar de manera conjunta para tener información, mejorar estrategias diagnósticas, manejo y seguimiento. [21]

## Planteamiento del problema

La literatura internacional refiere que las diferencias de desarrollo sexual afectan al 1% de la población. Sin embargo, se ha reportado que este porcentaje puede variar dependiendo del grupo étnico.

Si bien, se encuentra en la literatura publicaciones mexicanas, estas son reportes de casos aislados o se centran en un tipo de diferencia del desarrollo sexual en particular. Actualmente, se desconoce la frecuencia global de este grupo de condiciones en nuestro país.



## Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de diferencias de desarrollo sexual en 10 años en el HIMFG?

## Justificación

El conocer la frecuencia de las diferencias de desarrollo sexual en un hospital de 3er nivel que puede reflejar epidemiología nacional al ser un centro de referencia nacional y de concentración puede permitir el desarrollo de estrategias para el diagnóstico temprano y manejo oportuno de estas condiciones.

## Hipotesis

Se encontrarán una frecuencia similar a lo reportado en la literatura internacional.

Se encontrara el grupos más prevalente de diferendias de desarrollo sexual es 46,XY, seguido del 46,XX y el encontrado en menor proporción serán las diferecnias de desarrollo sexual por alteraciones cromosómicas.

## Objetivos

### Generales:

Analizar la frecuencia de DDS en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) en 10 años.

### Específicos:

Identificar grupo más prevalente de acuerdo a la clasificación por cariotipo.

Identificar características clínicas más frecuentes en cada grupo.

Comparar frecuencia de diferencias desarrollo sexual en nuestra población con literatura internacional.

## Metodología

### **Tipo de estudio**

- Descriptivo
- Retrospectivo
- Observacional
- Transversal

### **Diseño de estudio**

Se realizó un estudio observacional transversal retrospectivo en el que se identificaron pacientes a través de las Bitácoras de resultados de cariotipo de 2011-2021 del HIMFG. Se clasificaron con base en resultado de cariotipo en los 3 grupos propuestos en el consenso de Chicago. Se realizó subclasificación de las características clínicas/diagnóstico clínico.

Se realizó la digitalización de la información recabada en una base de datos en un documento de Excel para el posterior análisis de dichos datos.

### **Población y variables a estudiar.**

Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México con diagnóstico de envío para realizar cariotipo sugerente de diferencias del desarrollo sexual en un periodo de tiempo de 2011 a 2021.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con:

- Genitales atípicos
- Criptorquidia bilateral
- Micropene
- Hipospadias proximal
- Diagnóstico clínico de hiperplasia suprarrenal congénita
- Mujeres fenotípicamente con gónadas palpables

### Criterios de exclusión

- Pacientes con síndrome de Turner
- Pacientes con síndrome de Klinefelter

### Tamaño de la muestra

No probabilístico por conveniencia y de forma consecutiva.

### Plan estadístico

Análisis y métodos estadísticos de los datos: descripción de frecuencias.

### Descripción de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medición
Sexo	Condición de un individuo que lo distingue entre masculino y femenino.  Se otorga con la visualización de genitales externos, este puede ser: masculino, femenino o indeterminado.	Cualitativa, nominal policotómica	Hombre  Mujer  Indeterminado
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cualitativa nominal policotómica	Años
Cariotipo en sangre periférica	Complemento cromosómico de un ser humano, se cuentan con 2 copias de 22 cromosomas denominados autosomas y complemento sexual XX y XY, denominados cromosomas sexuales	Cualitativa nominal policotómica	46,XY  46,XX  Mosaicos de cromosomas sexuales

Mosaico de cromosomas sexuales	Individuo con 2 líneas celulares con complemento cromosómico diferente provenientes del mismo cigoto.	Cualitativa policotómica	nominal	Cualquier combinación de líneas celulares que involucre 2 o más líneas celulares.
Genitales atípicos	Apariencia física de genitales diferente a lo conocido en varones y mujeres, pudiendo tener características de ambos sexos	Cualitativa policotómica	nominal	Micropene Cliteromegalia Estructuras labioescrotales hipoplásicas Estructuras labioescrotales anormalmente fusionadas
Criptorquidia bilateral	Testículos no descendidos a bolsa escrotal, ya sea en canal inguinal o cavidad abdominal.	Cualitativa dicotómica	nominal	Presente/ausente
Criptorquidia unilateral	Testículo no descendido a bolsa escrotal, ya sea en canal inguinal o cavidad abdominal puede ser izquierdo o derecho.	Cualitativa dicotómica	nominal	Presente/ausente
Micropene	Longitud del pene estirado de menos de 2,5 DE de la media poblacional o longitud de pene estirado menor a 2 cm	Cualitativa dicotómica	nominal	Presente/ausente
Hipospadias proximal	Posición anormal del meato urinario, localizado en unión pene-escrotal	Cualitativa dicotómica	nominal	Presente/ausente

Hiperplasia suprarrenal congénita	Condición médica en la que en sus formas más comunes hay exceso de andrógenos condicionan mayor virilización. Existen formas virilizantes simples y de pérdida salina	Cualitativa policotómica	nominal	Crisis adrenal al nacimiento  17 OH progesterona elevada en tamiz y corroborado bioquímicamente  Pacientes con exceso de virilización
Fenotípicamente mujeres con gonadas palpables.	Pacientes en quienes se haya asignado sexo femenino por características de genitales externos al nacimiento y a la exploración física se palpen gonadas	Cualitativa dicotómica	nominal	Presente/ausente
Fenotípicamente mujeres con hernia inguinal uni o bilateral	Pacientes en quienes se haya asignado sexo femenino por características de genitales externos al nacimiento y a la exploración física presenten hernia inguinal	Cualitativa dicotómica	nominal	Presente/ausente



## Resultados

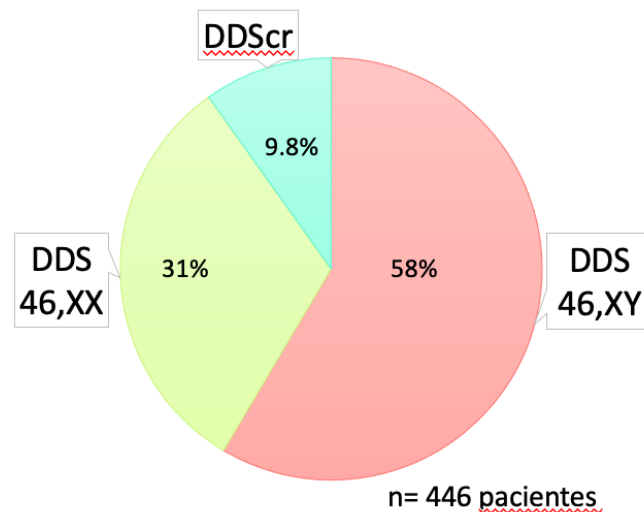
Se obtuvo un total de 446 pacientes con diagnóstico de DDS de enero de 2011 a diciembre de 2021, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los pacientes fueron agrupados en 3 categorías de acuerdo con la clasificación de Chicago 2005 (Tabla 4).

Clasificación	Pacientes
DDS 46,XY	261 pacientes
DDS 46,XX	141 pacientes
DDS por alteraciones cromosómicas (DDScr)	44 pacientes
<b>Total</b>	<b>446</b>

**Tabla 6 .** Total de pacientes con DDS agrupados de acuerdo con la Clasificación de Chicago.

El grupo con mayor número de pacientes fue DDS 46,XY con un 58%, seguido por los individuos con DDS 46,XX, y en tercer lugar con un 9.8% los DDS cromosómicos (Gráfica 1).

Porcentaje de pacientes pertenecientes a los 3 grupos de la clasificación



**Gráfica 1.** Porcentaje de pacientes pertenecientes a los 3 grupos de la clasificación de Chicago 2005.

Pacientes con diferencias del desarrollo sexual por alteraciones cromosómicas

Se identificaron 44 pacientes con diferencia del desarrollo sexual por alteraciones cromosómicas, de los cuales la alteración más frecuente fue el mosaico 45,X/46,XY, en 12 pacientes (27%).

En segundo lugar se encontraron siete pacientes 47,XXY.

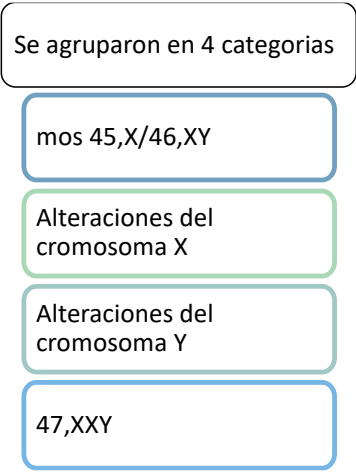
El promedio de edad al momento de la solicitud del cariotipo fue de 3.7 años (Rango de edad 1 día-16 años)

Se encontraron las siguientes líneas celulares en los pacientes con DDSr:

Variante citogenética	Frecuencia
	No Pacientes
mos 45,X/46,XY	19
mos 45,X/46,XX/47,XXX	2
46,X,add(X)	3
47,XY,i(X)	1
mos 46,XY/47,XXY	2
mos 46,XX/48,XXX	1
mos 45,X/46,X,idic(Y)	4
46,X,inv(Y)	2
47,XY,i(Y)	1
47,XXY	9

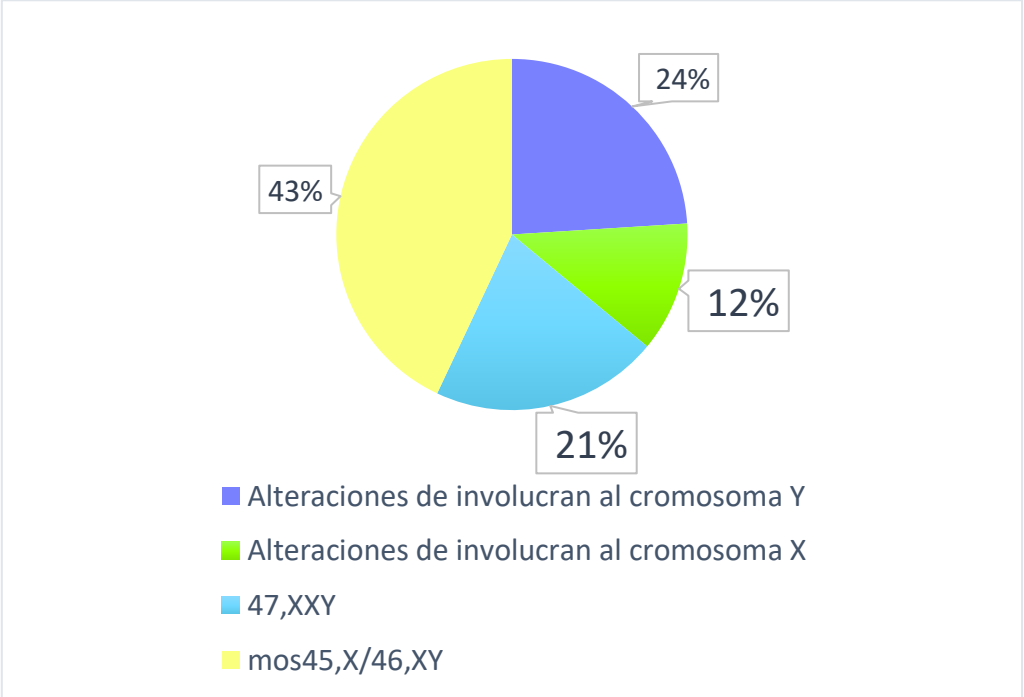
**Tabla 7. Cariotipos encontrados en pacientes con DDS por alteraciones cromosómicas.**

El cariotipo principal de los pacientes con DDSr fue 45,X/46,XY



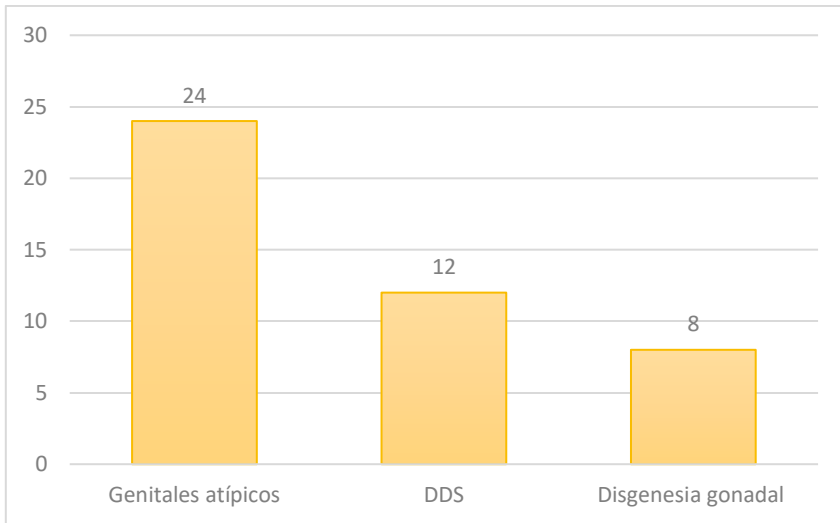
**Figura 6. Categorías de variantes citogenéticas**

Porcentajes encontrados en pacientes con diferencias de desarrollo sexual por alteraciones cromosómicas agrupadas en 4 categorías (Gráfica 2)



**Grafica 2.** Porcentaje de DDSr dividido en 4 subgrupos.

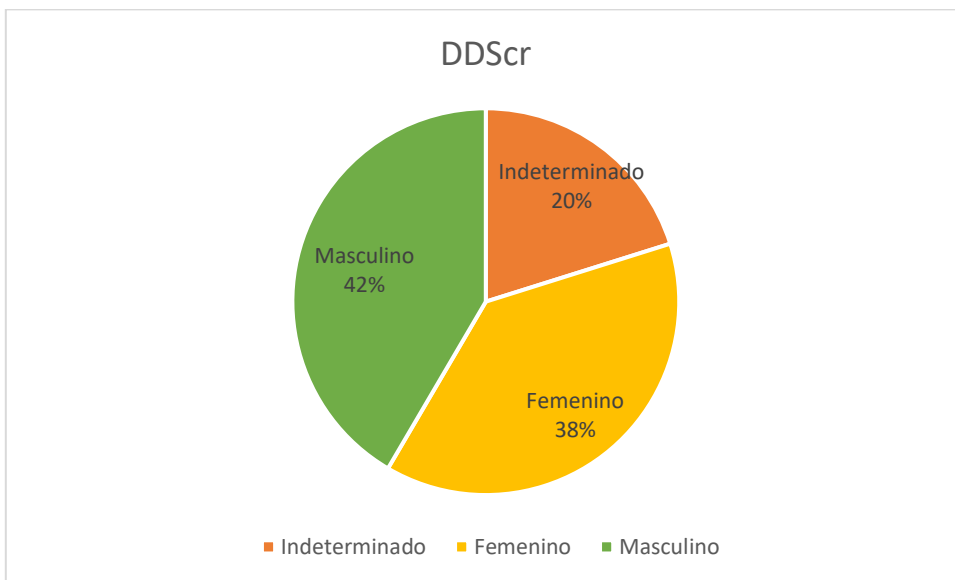
Características y diagnósticos clínicos en pacientes con DDSr



**Grafica 3. Motivos de envío más frecuente**

Separando los motivos de envío en cada uno de los grupos de las variantes citogenéticas se encontró que el motivo de envío más frecuente en pacientes 45,X/46,XX fue sospecha de disgenesia gonadal mixta, pacientes con cariotipo 46,XXY el motivo de envío más frecuente fue genitales atípicos. En alteraciones que involucran al cromosoma Y fue genitales atípicos y sospecha de disgenesia gonadal.

De los 44 pacientes identificados 19 pacientes (46.3%) se encontraban en rol masculino, 16 pacientes (39.0%) se encontraba en rol femenino y 9 pacientes (21%) en rol indeterminado. (Gráfica 4)



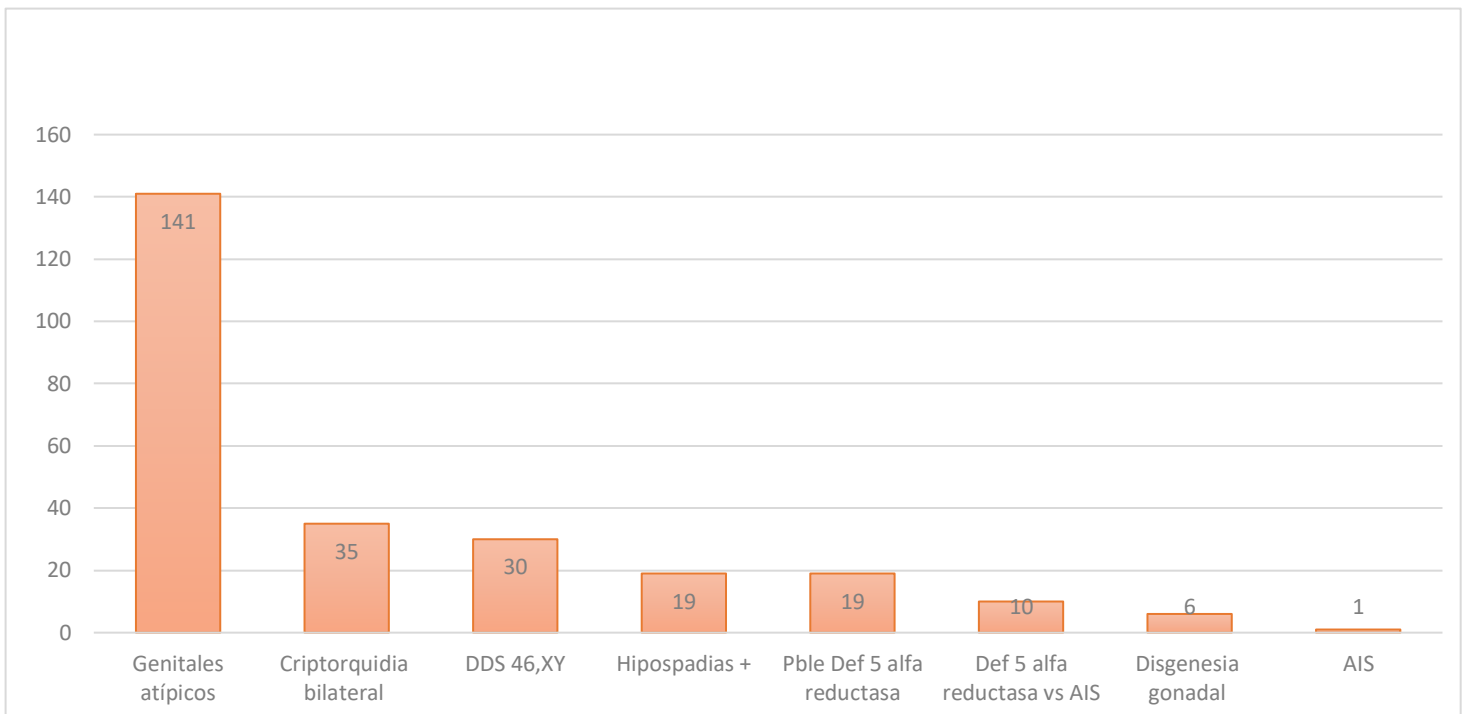
**Gráfica 4.** Porcentaje de pacientes identificados en rol de género de Masculino, femenino o indeterminado en DDScr

#### Pacientes 46,XY

Se obtuvo un total de 261 pacientes, que corresponde al 58% de la cohorte y al grupo más frecuente de DDS.

Los motivos de envío para iniciar el estudio fueron variados, el más frecuente fue genitales atípicos, seguido de criptorquidia bilateral.

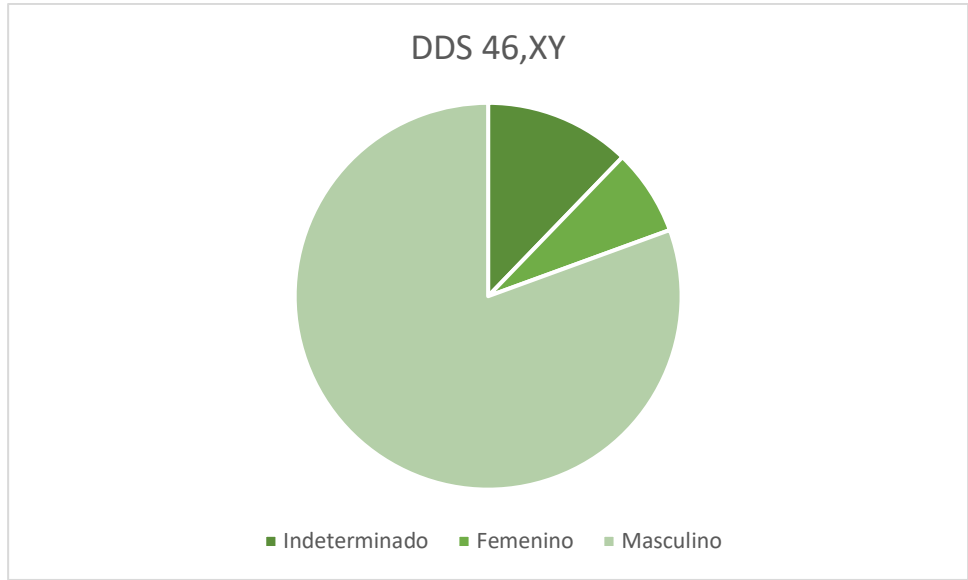
El promedio de la edad de envío para realizar cariotipo fue de 4.9 años (Rango de edades 6 días 16 años)



**Gráfica 5 . Motivo de envío en el grupo de pacientes 46,XY .**

Las principales motivos de envío de los pacientes 46,XY fueron genitales atípicos en 98 casos, lo que representa el 38% de los 46,XY DDS y 33 pacientes (12,6%) con criptorquidia bilateral.

Sobre el total de los pacientes de este grupo 210 pacientes (80.4%) se encontraban en rol masculino, 32 pacientes (12.2%) sin asignación de género y en 19 pacientes (7.2%) en rol femenino. (Gráfica 6)



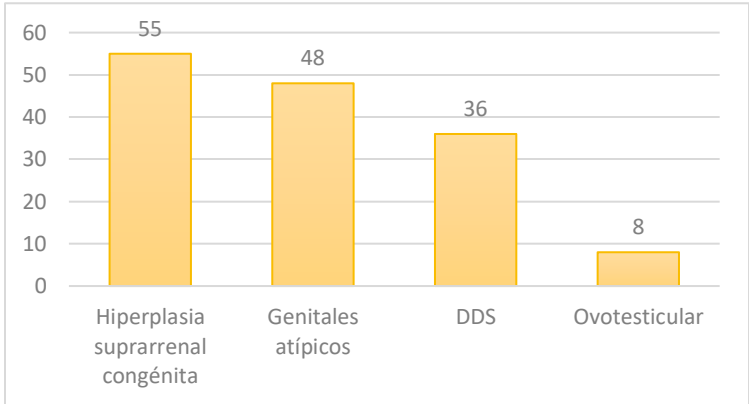
**Gráfica 6:** Porcentaje de pacientes identificados en rol de género de Masculino, femenino o indeterminado en DDS 46,XY

Pacientes 46,XX

Se identificó

El motivo de envío más frecuente fue la hiperplasia suprarrenal congénita, seguido de genitales atípicos en pacientes con cariotipo 46,XX. (Gráfica 5)

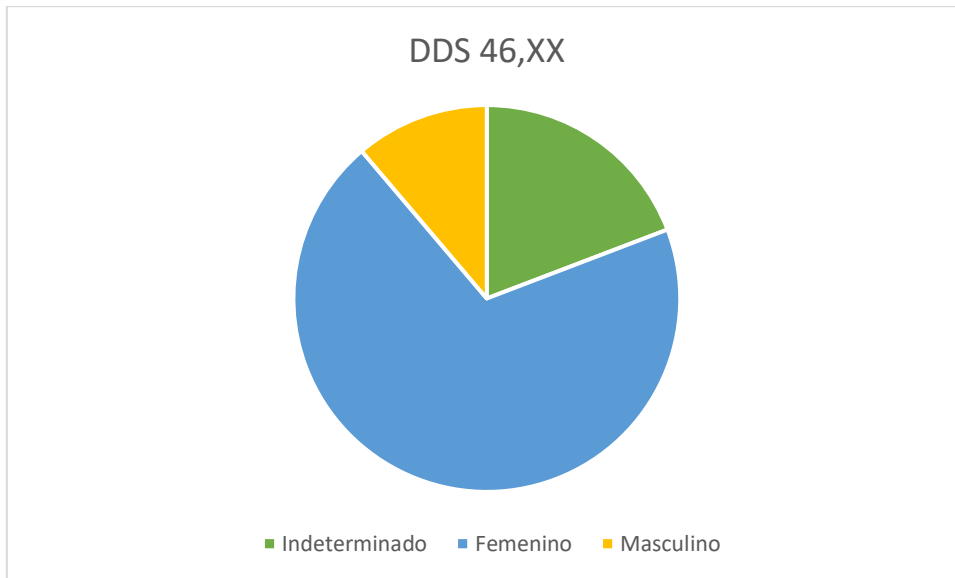
El promedio de la edad de envío para los pacientes 46,XX fue de 4.8 años. (Rango de edad 0.4 días – 17 años).



**Gráfica 7. Motivo de envío en el grupo de pacientes 46,XX**

Como se reporta en la literatura, el motivo de envío más frecuente en pacientes con DDS 46,XX fue hiperplasia suprarrenal congénita en 55 pacientes. Ocho pacientes se enviaron por de DDS ovotesticular XX y un paciente de DDS testicular. (Gráfica 5)

El rol de género observado en estos pacientes fue, 87 pacientes (61%) se encontraban en rol femenino, 34 pacientes (24.0%) se encontraba en rol indeterminado y 20 pacientes (14%) en rol masculino. (Gráfica 8)



**Gráfica 8:** Porcentaje de pacientes identificados en rol de género de Masculino, femenino o indeterminado en DDS 46,XX

## Discusión.

Se comparo la cohorte de este proyecto con cohortes reportas en países con características sociodemograficas similares. Las 3 cochortes pertenecen a hospitales de concentración, por lo que puede esto reflejar la epidemiología nacional en cada uno de ellos.

En India se obtuvo un total de 183 pacientes en un periodo de tiempo de 19 años, al igual que en nuestra cohorte y lo reportado en la lietratura internacional el grupo más frecuente es el de DDS 46,XY. En Egipto en 3 años se obtuvo un total de 221 pacientes en 3 años, al igual que en la cohorte de India, la causa más frecuente es DDS 46,XY. En las 3 cohortes se presenta un porcentaje similar de DDS 46,XY respecto al total de la cohorte, siendo la media de 53%. Es importante recalcar en nuestra cohorte únicamente se tomaron en cuenta características clínicas, no se realizó estudio molecular para confirmar las sospechas diagnósticas de acuerdo a las características clínicas. En la cohorte de India al igual que lo reportado en la literatura internacional sobre DDS 46,XY la causa más frecuente fue insensibilidad a andrógenos. Tanto en nuestra cohorte como en la cohorte de Egipto la característica clínica más prevalente de DDS 46,XY fue genitales atípicos.

En cuento a las DDS 46,XX, la casua más frecuente a nivel mundial es la CAH, lo que se observo en el análisis de las 3 cochortes, siendo la CAH la causa más frecuente reportada en las cohortes de los 3 países. Llama la atención que en la cohorte de Egipto las DDScr se encontrarón más frecuente que las DDS 46,XX , ya que lo reportado internacionalmente y en las 2 cohortes Mexinaca e Indú es mayor frecuencia de DDS 46,XX que DDScr. La accesibilidad de pruebas bioquímicas endocrinológicas en la CAH sobre los estudios moleculares permite porder confirmar esta entidad, el análisis molecular de *CYP21A2* el gen causante involucrado en CAH resulta complejo por la presencia de un pseudogen *CYP11B2* [19] Al ser una secuencia altamente homóloga el análisis molecular puede ser retardador.

En cuanto a las DDScr no se especifica en las 2 cohortes variantes citogenéticas encontradas, lo que se conoce acerca de estas entidades es pueden ser la causa menos frecuente de DDS, sin embargo, por la alta heterogeneidad clínica, alta prevalencia de mosaicos y que el análisis más frecuentemente realizado para identificar el complemento cromosómico sea únicamente de linfocitos de sangre periférica, se sospecha que pueda estar infradiagnosticado. Secundario a esto la frecuencia de DDScr en las 3 cohortes resulta tan variable.



En la cohorte actual la casusa más frecuente de DDSr es presentar la variante citogenética: mos 45,X/46,XY y que como se ha mencionado anteriormente no es sinónimo de disgenesia gonadal mixta, esto tiene mucha relevancia, ya que al sospechar que una gónada es disgenética se debe tener en mente el riesgo de malignidad en el manejo y seguimiento, por lo que se ameritan pruebas endocrinológicas, histológicas y de citogenética molecular, así como en casos necesarios el análisis del complemento cromosómico en gonada para realizar intervenciones adecuadas.

Llama la atención que en nuestra cohorte se encontraron 9 pacientes con diagnóstico de síndrome de Klinefelter y genitales atípicos. Pese a el síndrome de Klinefelter ser una DDS, no se espera, ni se ha reportado la presencia de genitales atípicos, se tiene conocimiento de que el síndrome de Klinefelter puede purcar con hipogonadismo, ya que en la puebertad cuando se inicia la espermatogenesis al presentar un cromosoma X adicional, no permite a las celulas pasar el control de paquiteno, ya que no se puede dar de manera correcta el apareamiento de cromosomas homólogos, por lo que las celulas germinales van a apoptosis, cabe resaltar que el hospital donde se obtuvo nuestra cohorte exclusivamente da atención a pacientes pediatricos y que ningun paciente con síndrome de Klinefer incluido en este trabajo habia iniciado pubertad. Por lo que hacemos incapié en que no se atribuyan genitales atípicos a sindrome de Klinefelter como parte de su fisiopatología y se deben considerar causas adicionales.

**Autores**                      **Walia R. et. al<sup>2</sup>**                      **Mazen S. et. al<sup>3</sup>**                      **Reporte actual**

<b>País</b>	India	Egipto	<b>México</b>
<b>Años</b>	1995 - 2014	3 años	<b>2011 - 2021</b>
<b>Total pacientes</b>	183	221	<b>446</b>
<b>46,XY</b>	102 pacientes (55.7%) Insensibilida a andrógenos (25%)	100 pacientes (45.2%) > Frec genitales atípicos (53%)	<b>261 pacientes (58.5%) &gt; Frec genitales atípicos (38%)</b>

<b>46,XX</b>	74 pacientes (40.4%) HSC (70%)	46 pacientes (20.8%) HSC (23%)	<b>141 pacientes</b> <b>(31.6%)</b> <b>HSC (40%)</b>
<b>DDScr</b>	7 pacientes (3.8%)	75 pacientes (33.9%)	<b>44 pacientes</b> <b>(9.9%)</b>

**Tabla 8.** Comparación de reporte actual con cohortes similares.

Comparando nuestra cohorte con cohortes de países desarrollados, se realizó una comparación con reporte de un cohorte de 24 años, realizada en Reino Unido por Elim M. *et. al*. En la que también se incluyen únicamente pacientes pediátricos. Al igual que lo reportado en la literatura internacional, la cohorte de India y nuestro reporte las DDS más frecuentes son las 46,XY. Seguidas de las XX y por último las DDScr. Estos autores también separaron por sexo asignado independiente del cariotipo.

En 2008 se inició el registro de International Difference of Sex Development, al cual se agregaron años más tarde para diferenciar estas condiciones el International Congenital Adrenal Hyperplasia y International Turner Syndrome. Este registro tiene como fin, reportar la frecuencia internacional de DDS para beneficio de los pacientes, alrededor de los 6 continentes cuentan con 260 centros en los que se lleva a cabo este registro, que en los últimos 10 años ha cobrado auge, en este registro se observa que las entidades más frecuentes con 46,XY, seguidas de las XX y por último las DDScr.

<b>Autores</b>	<b>Elim M. <i>et. al</i></b>	<b>Lucas-Herald</b>	<b>Reporte actual</b>
		<b>A. <i>et. al</i></b>	
		<b>I-DSD/I-CAH/I-TS*</b>	

<b>País</b>	Reino Unido	Registro Internacional 63 países 260 centros **	<b>México</b>
-------------	-------------	---	---------------

<b>Años</b>	1995 - 2019	2008 - 2021	<b>2011 - 2021</b>
<b>Total pacientes</b>	607	5,500	<b>446</b>
<b>46,XY</b>	370 pacientes (61.1%) Hipospadias proximal (20.6%)	(~60%) Alteraciones del desarrollo gonadal (~18%) Alteración en acción de androgenos (15)	<b>261 pacientes</b> <b>(58.5%)</b> <b>&gt; Frec genitales atípicos (38%)</b>
<b>46,XX</b>	168 pacientes (27.7%) CAH (16.8%)	(~35%) CAH 1,507 (28.4%)	<b>141 pacientes</b> <b>(31.6%)</b> <b>CAH (40%)</b>
<b>DDScr</b>	68 pacientes 45,X/46,XX (11.1%)	46,XX (~20%)	<b>44 pacientes</b> <b>45,X/46,XX</b> <b>(9.9%)</b>

**Tabla 9.** Cohorte actual comparada con cohorte de Reino Unido y datos obtenidos de registro internacional

\*I-DSD/I-CAH/I-TS: International Difference of Sex Development/ International Congenital Adrenal Hyperplasia/ International Turner Syndrome.

\*\* No todos los centros comparten sus datos

## Conclusiones

Cohorte de reporte actual presenta las mismas características reportadas en frecuencia internacional de DDS

Conocer la frecuencia en esta población puede reflejar el número de pacientes con DDS en México. Esto ayudará a desarrollar estrategias de diagnóstico clínico y resaltará la importancia de diagnóstico molecular.

La identificación de la causa molecular de DDS ocurre en el 40% de los casos, el mayor conocimiento, entendimiento de estas condiciones y el auge de las pruebas moleculares permitirá incrementar la tasa diagnóstica.

Todavía quedan algunas cuestiones sin resolver sobre el diagnóstico, el desarrollo de malignidad y el sexo de crianza en estos pacientes.

## Limitaciones del estudio

Pacientes con motivo de envío no detallado, en los que no especifican las características clínicas por las que solicitan el cariotipo.

Pacientes en quien el cariotipo no tuvo la calidad suficiente para que la muestra fuera analizada

Cariotipo es operador dependiente, la detección de alteraciones cromosómicas estructurales depende de la experiencia del citogenetista.

## Cronograma de actividades

Actividad	Meses						
	Nov-Dic 2021	Ene-Febr 2022	Mar-Abr 2022	May-Jun 2022	Ago-Sept 2022	Oct-Dic 2022	Ene-Mayo 2023
Revisión de diagnósticos de envío en registro de cariotipos de 2011 a 2021	■						
Creación de base de datos	■	■					
Obtención de resultados			■	■	■		
Comparación de cohorte actual con literatura internacional					■	■	

Análisis de datos					■	■	■
Redacción de tesis				■	■	■	■

## Anexos

Base de datos realizada en Microsoft Excel.

### DDS 46,XY

Num Cario	Registro	Edad	Sexo	Dx	Cariotipo
062.1-11	817633	28d	I	Ambigüedad de genitales	46,XY,9qht [25]
066.1-11	19903-10	10a	M	HSC perdedrora de sal	46,XY
068.1-12	784473	6a8m	M	Pb. Disgenesia gonadal mixta	46,XY [50]
121.1-21	10263-11	7a	M	Hipospadias pene escrotal	46,XY [25]
125.1-11	SD	15a	F	TDS 46,XY	46,XY
126.1-11	SD	12a	F	TDS 46,XY	46,XYqht+,21pstk+
186.1-11	818198	1a4m	I	TDS	46,XY
204.1-11	818367	3m	I	Ambigüedad de genitales	46,XY [25]
208.1-11	16889-09	7a8m	M	Criporquidia bilateal	46,XY [25]
220.1-11	11261-11	11a7m	M	Retraso puberal, micropene	46,XY [25]
466.2-11	766997	8a11m	M	Disgenesia gonadal mixta	46,XY,16qht[25]
522.1-11	748091	12a8m	M	HSC	46,XY [25]
523.1-11	25864-11	17d	I	Ambigüedad de genitales	46,XY [25]
664.1-11	21195-11	3a10m	M	Pb def 5 alfa reductasa	46,XY, 21ps+ [25]

767.1-11	820248	5a9m	M	Criptorquidia bilateal, crisis de ausencia	46,XY [30]
771.1-11	795932	7d	I	Ambigüedad de genitales , tumoración abdominal en estudio	46,XY [25]
772.1-11	810322	3a10m	M	Pb deficiencia de 5 alfa reductasa	46,XY [32]
814.1-11	768205	9a	M	Pb deficiencia de 5 alfa reductasa / hipospadias	46,XY [25]
003.1-12	821509	11m	M	TDS	46,XY[25]
005.1-12	804623	7a2m	M	Criptorquidia bilateral, Pb deficiencia de 5 alfa reductasa / hipospadias	46,XY[25]
011.2-12	810322	4a	M	Pb deficiencia de 5 alfa reductasa	46,XY[100]
049.1-12	817335	2a5m	M	Ambigüedad de genitales	46,XY[106]
052.2-12	870752	2a6m	M	Criptorquidia bilateal	46,XY[82]
077.1-12	821635	3m	M	Criptorquidia, micropene, hipospadias pene escrotal	46,XY[30]
113.1-12	50705-11	2m	I	Ambigüedad de genitales	46,XY[30]
142.1-12	821839	3m	M	Ambigüedad de genitales	46,XY[26]
257.1-12	796626	9d	M	HSC	46,XY[25]
284.1-12	741755	14a	M	TDS, MAR, micropene, escroto bifido	46,XY[25]
309.1-12	11703-11	2a	M	TDS	46,XYqh+[25]
330.1-12	14842-12	4m	M	TDS 46,XY	46,XY,9qh+[25]
350.2-12	SD	4a	M	TDS	46,XY,13p-
368.1-12	823649	5m	M	TDS	46,XY[25]
377.1-12	820765	7m	M	TDS	46,XY[30]
382.1-12	14389-12	3a1m	M	Criptorquidia bilateal, micropene, TDS	46,XY[26]
385.1-12	814265	4a6m	M	Hipospadias, criptorquidia bilateral, TDS	46,XY[30]
386.1-12	796849	3m	M	Pb deficiencia de 5 alfa reductasa	46,XY[26]

394.1-12	796828	10d	M	Gastrosquisis. Criptorquidia bilateal	46,XY[25]
396.1-12	823824	9a4m	M	DDS en estudio, Pb XY	46,XY[26]
408.2.12	822258	11a1m	M	RDPM, DDS, Anomalia Klippel Feil, micropene, talla baja, CIV, LPH	46,XY[30]
424.1-12	823049	10a5m	M	Hipogonadismo micropene, TDS	46,XY[25]
447.3-12	811191	16a	M	Hipogonadismo	46,XY[15]
458.2.12	824322	3a9m	F	TDS	46,XY[50]
459.1.12	18937-12	28d	I	TDS, hipertrofia de piloro	46,XY[50]
471.2-12	821948	5a	M	Criptorquidia bilateal	46,XY[25]
477.1-12	18134-12	10m	I	Ambigüedad de genitales	46,XY[30]
489.1-12	15121-12	1a5m	M	TDS, hipospadias	46,XY[26]
500.1-12	806271	10a5m	M	TDS, descartar quimerismo	46,XY[90]
511.2-12	822988	3a11m	M	Hipospadias, pbe HSC	46,XY[30]
549.1-12	28580-12	12a8m	M	TDS, descartar Klinefelter	46,XY[30]
555.1-12	797169	15d	I	HSC	46,XY[30]
616.1-12	18765-12	11a	M	TDS, hipogonadismo	46,XY[25]
645.1-12	27663-12	1a10m	I	TDS, cliteromegalia, Pb HSC	46,XY[50]
648.2-12	812165	3a	M	DDS	46,XY[30]
660.1-12	13549-12	8m	M	TDS, hipospadias pene-escrotal	46,XY[30]
004.1-13	29292-13	2m	I	TDS	46,XY[30]
010.1-13	30179-12	8m	M	Hipospadias, criptorquidia bilateral, TDS	46,XY[25]
027.1-13	26204-12	10a3m	M	Hipospadias, obesidad, MAR fístula	46,XY[25]
148.2-13	825577	13a	M	Obesidad , micropene	46,XY[25]
207.1-13	815558	3a10m	M	Criptorquidia bilateal, dismorfias	46,XY[25]

208.1-13	18524-12	8a1m	M	Obesidad, micropene	46,XYqht+[30]
241.1-13	23072-13	10d	I	DDS	46,XY[30]
288.1-13	23707-13	9a10m	M	TDS	46,XY[25]
297.1-13	824787	13a	M	Criporquidia bilateal	46,XY[30]
302.1-13	22863-13	2m	I	Pb deficiencia de 5 alfa reductasa	46,XY[25]
331.1-13	784792	9a1m	M	DDS, pbe. Disgenesia gonadal mixta	46,XY[100]
333.1-13	823267	5a	M	Micropene, hipospadias	46,XY[25]
336.1-13	22540-13	6a8m	M	Micropene, obesidad	46,XYqh-[25]
356.1-13	825470	6a5m	M	Sx. Prune Belly, criporquidia bilateral	46,XY,1qh+[30]
366.1-13	810968	4a	M	Sx Waanderburg, micropene	46,XY[25]
383.2-13	769971	13a4m	M	Microcefalia, dismorfias, hipoacusia, criporquidia bilateral	46,XY[25]
457.1-13	26268-13	2a	M	Hipospadias	46,XY[25]
486.1-13	783486	13a	M	Criporquidia bilateal	46,XY,9qh+[20]
488.1-13	27951-13	4a	M	DDS	46,XY[30]
493.1-13	821423	3a	F	HSC	46,XYqht+[25]
494.1-13	828413	3a8m	M	Hipospadias, criporquidia bilateral, TDS	46,XY[25]
502.1-13	809448	6a	M	Hipospadias , micropene	46,XY[25]
528.1-13	783271	14a	M	Micropene, criporquidia	46,XY[25]
561.1-13	828237	11a11m	M	TDS cariotipo previo 46,XY	46,XY[30]
619.1-13	28642-13	8m	M	TDS	46,XY[25]
643.1-13	818828	3a4m	M	Criporquidia bilateal, dismorfias menores, retraso del lenguaje	46,XY[25]
670.1-13	31010-13	3m	M	DDS	46,XY[25]



698.1-13	829032	1a3m	M	Hipospadias, criptorquidia izquierda, agenesia de sacro	46,XY[25]
715.1-13	801048	9a5m	M	Criptorquidia bilateal, orquidopexia, orquiectomía izq.	46,XY[25]
004.1-14	31127-13	23d	I	Pb deficiencia de 5 alfa reductasa	46,XY[30]
009.1-14	828670	15a	M	Hipogonadismo, criptorquidíea bilateral	46,XY[25]
016.1-14	23581-13	11m	M	Criptorquidia bilateal	46,XY[25]
039.1-14	825840	1a5m	M	Talla baja, criptorquidia bilateral	46,XY[30]
073.1-14	816477	4a6m	M	Criptorquidia bilateal, apendice preauricular	46,XY[25]
077.1-14	826810	10a7m	M	Hipospadias escrotal	46,XY[25]
079.1-14	799033	31d	M	Criptorquidia bilateal	46,XY[25]
125.1-14	824426	10a5m	M	Criptorquidia bilateal	46,XY[25]
136.1-14	13104-14	11a4m	F	Hiperplasia suprarrenal tardía	46,XY[25]
147.1-14	13342-14	1a	M	TDS 46,XY, criptorquidia bilateral	46,XY[30]
148.1-14	821877	11a9m	M	Criptorquidia bilateal, PO orquidopexia, micropene	46,XY[25]
149.2-14	779834	6a	M	HSC, cariotipo previo 46,XY	46,XY[25]
224.1-14	814872	9a1m	M	Criptorquidia bilateral	46,XY[25]
226.1-14	831667	2a	M	Criptorquidia bilateral	46,XY[25]
227.1-14	12331-14	3a	M	TDS	46,XY[25]
256.1-14	15110-14	5a10m	M	Ambigüedad de genitales, HSC	46,XY[30]
304.1-14	13332-14	6a5m	M	DDS, micropene	46,XY[25]
368.1-14	799505	13d	I	TDS	46,XY[19]
375.1-14	17141-14	9a	M	HSC	46,XY [25]
384.1-14	831162	6m	M	HSC perdedrora de sal	46,XY [25]

389.2-14	832250	11a11m	F	DDS		46,XY[50]
395.2-14	799505	27d	M	TDS		46,XY[31]
398.1-14	16152-14	1a6m	M	Micropene, dismorfias		46,XY[25]
410.1-14	791644	5a9m	M	DDS		46,XY[30]
416.2-14	831575	8m	M	Escroto bífido, hipospadias penescrotal		46,XY [25]
443.1-14	833351	1m	I	Escroto en dona, hipospadias		46,XY[30]
468.1-14	SD	6d	I	TDS		46,XY[30]
514.1-14	19260-14	2a	F	TDS		46,XY[30]
544.1-14	19994-14	7a7m	I	TDS 46,XY		46,XY [25]
565.1-14	20279-14	10a10m	F	TDS		46,XY [70]
583.1-14	20452-14	1m	M	TDS, polidactilia, hemivertebras		46,XY[30]
591.1-14	765092	16a5m	M	Pb def 5 alfa reductasa		46,XY [25]
598.3-14	831469	2a8m	M	Testículo derecho retráctil		46,XY [25]
602.1-14	790867	6a7m	M	Talla baja, criptorquidia bilateral, PCA		46,XY[17]
663.1-14	831713	10m	M	Obesidad, polidactilia, criptorquidia bilateral, micropene, escroto hipoplásico		46,XY [25]
671.1-14	833836	3m	M	DDS, agenesia de pene		46,XY [25]
672.2-14	825271	5a6m	M	DDS		46,XY[100]
674.1-14	798684	2a3m	M	Agenesia de pene con testículos presentes		46,XY [25]
707.1-14	832418	2a1m	I	Hipospadias pene escrotal		46,XY[25]
725.1-14	822768	3a11m	M	Hipogonadismo micropene, testículo izquierdo retráctil		46,XY [25]
	856008	6años 5 meses		Genitales ambiguos, probable disgenesia gonadal, macrocefalia e hiperplasia gingival		306.1-17: 46,XY[30]
	24239-17	5años 7 meses		Hipospadias y criptorquidia bilateral, transposición pene-escrotal		374.1-17: 46,XY[25]

843869	3años 8 meses	Hipospadias penoescrotal	039.1-16:46,XY
855127		ADS XY	166.2-17:46,XY[30]
854699	1año 1mes	Micropene, criptorquidia, déficit de 5 alfa reductasa clínico	028.1-17:46,XY[25]
854733	7 meses	Antecedente de oligohidramnios, crisis convulsivas, pble insensibilidad a los andrógenos	160.1-17:46,XY[30]
	6meses	Ambigüedad de genitales, probable disgenesia gonadal	184.1-17:46,XY[30]
843626	2 meses	Hipospadias y criptorquidia bilateral, MAR	177.1-17:46,XY[25]
20865-17	9 meses	Pble disgenesia gonadal, trisomía 21	115.1-17:47,XY,+21[25]
21704-17	10años 4meses	Obesidad, resistencia a la insulina, ginecomastia, lipomastia, déficit intelectual y microcefalia relativa, hipogonadismo	147.1-17:46,XY[30]
855127	1año 3meses	Hipospadias perineal, bolsas escrotales	166.2-17:46,XY[30]
853506	2 años 8 meses	Hipospadias y criptorquidia bilateral, pble deficiencia de 5 alfa reductasa	662.1-16:46,XY[25]
30321-16	2años	ADS XY	46,XY[130]
821423	2 años 8 meses	ADS XY, PO sinequiectomía labios menores, uretrocistoscopia más plastía de labios, seno urogenital, gónadas palpables en canal inguinal	493.1-13:46,XYqh+[25]
824651	14años	Probable déficit de hormona antimülleriana, OP orquidopexia izquierda, orquiectomía derecha	297.1-13:46,XY
821825	4años	Hipertelosimo, criptorquidia bilateral, se descartó síndrome de Aarskog	088.1-12:46,XY
833171	4 meses	Probalbe deficiencia de 5 alfa reductasa (gónadas palpables en bolsas escrotales e hipospadias proximal)	285.1-14:46,XY[30]
760435	13años 5 meses	ADS XY, PO orquidopexia derecha, hernioplastía inguinal izquierda, hipospadias, escrotoplastía, resección de ginecomastia, acantosis en cuello, insensibilidad parcial a andrógenos por estudio molecular	326/01:46,XY
822988	6años 5 meses	Situs inversus, hipospadias, criptorquidia y PO orquidopexia bilateral	511.2-12:46,XY[30]
852676	6años	Seno urogenital, escoliosis, MAR, probable CAIS	552.1-16:46,XY[30] 615.1-16:46,XY[50]
834596	10años 11meses	ADS XY	565.1-14:46,XY[30]
839033	2años 7meses	MAR con fístula corregida, hipospadias penoescrotal, criptorquidia canalicular derecha	46,XY[20]
842528	6 meses	Hipospadias penoescrotal, micropene, pble def 5 alfa reductasa vs insensibilid parcial a andrógenos	620.1-16:46,XY,16qh+[30]
816199	5 años	ADS XY, ambigüedad de genitales, hipospadias con cuerda, PO uretroplastía con hallazgo de meato penoescrotal, criptorquidia bilateral con escroto bifido, antecedente de primo materno con ambigüedad de genitales	589.1-10:46,XY
817176	7 años	Ambigüedad de genitales, probable def 5 alfa reductasa, hipospadias proximal, transposición penoescrotal, obesidad, criptorquidia bilateral, PO escrotoplastía y cistostomía	539.1-10:46,XYqh+[25]

801364	10 años 10 meses	PO PCA, CIA, PO hernioplastia inguinal derecha, hipospadias coronal, testículos hipotróficos	054.1-16:46,XY[25]
841621	11 meses	Afalia, hernia diafragmática izquierda, MAR estenosis anal	774.2-15:46,XY[25]
811225	1 año 5 días	ADS XY, antecedente de diabetes gestacional, antecedente de asfixia perinatal, hipospadias coronal, criptorquidia, hernia inguinal derecha, PO plastia inguinal derecha (extra-HIM), pble deficiencia de hormona antiMülleriana	264.1-09:46,XY[25] 350.2-12:46,XY,13p-[107]
779895	8 años	Pble CHARGE, criptorquidia, micropene, hipospadias y RDPM, falo 0.5, Prader 2	46,XY
814297	5 años	ADS XY, ambigüedad de genitales, micropene, hipospadias, PO escrotoplastia, transposición penoescrotal, escroto bífido	047.1-09:46,XY
851670		Hipospadias, doble meato, obesidad, pene de 2x4cm al año 5 meses. Antecedente de 2 tios segundos maternos con hipospadias.	084.1-16:46,XY[30]
828094	10 años 3 meses	Hipospadias interesrotal, estructuras labioescrotales, agenesia renal derecha, antecedente familiar de papá y abuelo paterno con hipospadias y agenesia renal, falo de 3.5cm, gónadas palpables de aproximadamente 2cc	077.1-14:46,XY,15cenh+[25]
827260	1 año 7 meses	Criptorquidia derecha, micropene (2.5cm) no se visualiza meato uretral, testículo izquierdo en bolsa escrotal, pble deficiencia de 5 alfa reductasa	46,XY[25]
776208		Ambigüedad de genitales, falo 1.5 cm, hipospadias perineoescrotal, Prader 2 (?), pble def de 5 alfa reductasa	46,XY
765092	16 años	Ginecomastia, PO orquidopexia bilateral, pene 4x5 cm, genitales masculinos Tanner 5	46,XY[30]
807502		MAR + micropene	619.1-08:46,XY[25]
759077	15 años 9 meses	ADS XY, ginecomastia (perfil hormonal no concuerda con insensibilidad a andrógenos, a descartar ovotesticular	500/00:46,XY[25]
19141-16	14 años 9 meses	Hipospadias y ginecomastia, probable insensibilidad a andrógenos	149.1-16:46,XYqh-[25]
12331-14	3 años 2 meses	Anorquia	227.1-14:46,XY
846311	1 año 6 meses	Deficiencia de 5 alfa reductasa vs Insensibilidad a andrógenos. Antecedente de tío materno con hipospadias y criptorquidia bilateral.	283.1-19:46,XY
829147	9 años 10 meses	Talla baja secundaria a RCIU no recuperado, micropene, hipospadias mediopeneana y criptorquidia, discapacidad intelectual leve, pble def 5 alfa reductasa vs insensibilidad a andrógenos	343.1-13:46,XY[25] 562.2-14:46,XY[50]
836222		Hipogonadismo hipogonadotrófico	100.1-15:46,XY[25]
812165	4 años 8 meses	Ambigüedad de genitales, dismorfias, retraso global del desarrollo, hemangioma parietal izquierdo, PO de orquidopexia, hipospadias distal, talla alta, camptodactia, edad ósea avanzada. Pble sx Weaver	648.2-12:46,XY[30]
819274		Probable deficiencia de 5 alfa reductasa	46,XY
829286	4 años 6 meses	DDC, pie equino varo, rol masculino, criptorquidia bilateral, talla baja, obesidad, PO orquidopexia extra-HIM, antecedente de diabetes gestacional, falo 3.5cmx4cm, hipospadias subcoronal, escroto hipoplásico, testículo izquierdo en canal inguinal, gónada derecha no palpable	488.1-13:46,XY[30]
830581	1 año 2 meses	ADS, RDPM, hipospadias, criptorquidia	358.1-14:46,XY[25]
833485	11 meses	Hipospadias proximal, estructuras labioescrotales rugosas, gónadas en canal inguinal, pble def 5 alfa reductasa	345.1-14:46,XY[25]

779834	5 años	ADS XY, trastorno de la identidad sexual no especificada, falo de 4.5cm, no se palpan gónadas en canal inguinal, seno urogenital	297.1-07:46,XY[25] 149.2-14:46,XYqh+,1qh+[25]
836503	8 meses	Síndrome de hipogenesia oromandibular y extremidades, ADS XY, hipospadias, agenesia de peroné, hipoplasia de tibia	128.1-15:46,XY[25]
831667	2 años	Pble testículos evanescentes, PO de orquidopexia derecha, falo de 4cm	226.1-14:46,XY
834308		Hipospadias proximal, pble hipogonadismo	24.1-15:46,XY[25]
851552 (851512 libreta de 7 cariotipo)	meses	Genitales ambiguos, ADS 46,XY, pble deficiencia de 5 alfa reductasa vs PAIS	extra-HIM:46,XY[25] 237.1-17:46,XY[30]
827202	4 años	ADS pble deficiencia de 5 alfa reductasa vs resistencia a andrógenos	4.1-13:46,XYqh+[30]
832250	11 años	Clitoromegalia (3cm), pble def 5 alfa reductasa	136.1-14:46,XY[25] 389.2-14:46,XY[50]
852434	7 meses	Hipospadias, criptorquidia bilateral, pble def de 5 alfa reductasa	508.2-16.46,XY[25]
815809	13 años 5 meses	Hipospadias coronal + criptorquidia bilateral, PO orquidopexia izquierda y platía de hipospadias, espina bífida en región sacra y micropene	46,XY[25]
10132-18	3 meses	Ambigüedad de genitales	011.1-18:46,XY[25]
27985-15	1 año 2 meses	ADS XY, probable deficiencia de 5 alfa reductasa	039.1-16:46,XY[26]
853437	5 años 5 meses	Criptorquidia bilateral, probalbe ADS	713.1-16:46,XY[25]
854893	1 año 9 meses	ADS, RDPM	135.1-17:46,XY[25]
854785	8 años 2 meses	ADS	052.1-17:46,XY[25]
21876-17	13 años 7 meses	Pble ADS	155.1-17:46,XY[25]
18546-19	7 meses	Hipospadias proximal, escroto bífido, transposición pene-escrotal	017.1-19:46,XY[25]
853517	1 año 4 meses	ADS	121.1-17:46,XY[25]
24979-17	1 mes	ADS	322.1-17:46,XY[25]
855542	3 años	ADS XY,	409.1-17:46,XYqh-[25]
22434-17	7 años	ADS	426.1-17:46,XY[25]
838984	6 años	Hipospadias, criptorquidia izquierda	573.1-16:46,XY[25]
853228	28 días	Cardiopatía compleja, criptorquidia bilateral	714.1-16:46,XY[25]
839247	2 años	Hipospadias interesrotal, RDPM	278.1-17:46,XY[25]
828634	8 años	ADS, criptorquidia bilateral	286.1-17:46,XY[25]

821142	11 años	Criptorquidia bilateral	015.3-16:46,XY,9qh-
857701	5 meses	Pble HSC	683.2-17:46,XY[25]
856461	2 años	Hipospadias, criptorquidia bilateral	073.1-18:46,XY[25]
10694-18	1 mes	ADS, hernia inguinal, RCIU	063.1-18:46,XY[25]
19196-16	1 mes	ADS XY, ambigüedad de genitales	071.1-16:46,XY[25]
838221	2 años	Orquidectomía izquierda, orquidopexia derecha. Descartar ADS	231.1-16:46,XY[25]
748704	15 años	ADS	275.2-16:46,XY[25]
851477	3 años	ADS, hipospadias , testículo en canal inguinal, cuerda peneana	023.1-17:46,XY[25]
21704-17	10 años 4 meses	ADS, genitales ambiguos, microcefalia	147.1-17:46,XY[30]
843778	45 días	RNT 37SDG, peso bajo para la edad gestacional, sepsis nosocomial remitida, pble hiperplasia suprarrenal congénita	219.1-17:46,XY[30]
819144	6 años	ADS, ectrodactilia, acortamiento mesomélico MSI, hipospadias	168.1-16:46,XY[25]
860942	11 meses	ADS, criptorquidia bilateral	604.1-18:46,XY[30]
844889	4 años 6 meses	ADS	068.1-18:46,XY[25]
825396	14 años	Atrofia testicular, criptorquidia bilateral, ADS	563.1-16:46,XY[30]
20073-16	4 años 9 meses	ADS, hipogonadismo, obesidad	145.1-16:46,XY[25]
851209	1 año 8 meses	RGD, hipospadias, dismorfias menores, ADS	686.1-16:46,XY[25]
854733	5 meses	ADS	160-1-17:46,XY[30]
810556	10 años	Hipospadias complicada, displasia renal multiquística derecha	250.1-18:46,XY[25]
18768-17	7 meses	Micropene, criptorquidia	028.1-17:46,XY[25]
21883-17	22 días	ADS	167.1-17:46,XY,16qh+[30]
850584	8 años	ADS, hipospadias, criptorquidia bilateral	070.1-18:46,XY[25]
25759-15	1 año 2 meses	ADS XY, micropene, testículos en bolsa escrotal	084.1-16:46,XY[30]
841902	12 días	Genitales ambiguos	086.1-16:46,XY[27]
12500-18	5 meses	Hipospadias, ambigüedad genital	259.1-18:46,XY[25]
21420-17	15 años	ADS, criptorquidia bilateral, síndrome metabólico	381.1-17:46,XY[25]
857637	11 años	Hipospadias proximal con cuerda severa, ADS	050.1-19:46,XY[25]MN
842393	3 días	Labio y paladar hendido, genitales ambiguos	385.1-16:46,XY[25]

	24305-17	2 meses		ADS	273.1-17:46,XY[25]
	25039-17	1 año 8 meses		ADS	454.1-17:46,XY[30]
	828237	16 años		ADS (antecedente de hipospadias), PO ginecomastia	561.1-13:
	891817	29 días		Hipospadias, criptorquidia, foramen oval permeable, hipoplasia pulmonar derecha, deformidad columna vertebral, caja torácica	055.1.16:46,XY[25]
	22107-16	5 años 1 mes		ADS	243.1-16:46,XY[25]
	11814-18	2 meses		Pble HSC	146.1-18:46,XY[25]
	809728	8 años 9 meses		ADS, criptorquidia bilateral, micropene, cardiopatía, heterotaxia visceral variedad asplenia	292.1-16:46,XY[25]
	14405-28	13 años		Talla alta, ginecomastia	476.1-18:46,XY[25]
	855381	15 años		Talla baja, amenorrea primaria, estigmas	464.1-17:46,XY[25]
	861054	2 años		Hipoplasia de cuerpo caloso, criptorquidia bilateral, microcefalia, ADS	034.1-19:46,XY,14pstk+[25]
	21553-16	2 años 7 meses		ADS, criptorquidia bilateral	341.1-16:46,XY[25]
	890352	7 años		ADS, hipospadias penoescrotal	557.1-16:46,XY[25]
	842338	6 días		Afalia	334.1-16:46,XY[26]
	787257	15 años		Ginecomastia, estradiol elevado	405.1-17:46,XY,22pstk+[25]
	842569	2 meses		ADS, CIV, doble salida de ventrículo derecho	586.1-16:46,XY[30]
	830611	3 años		ADS, micropene	475.1-16:46,XY[25]
018.1-20	20040-18	16a	H	Criptorquidia bilateral, obesidad discapacidad intelectual limítrofe, talla alta, dismorfias menores	46,XY[25]
028.1-20	864285	1a7m	H	Hipospadias proximal, dismorfias menores, antecedente de alcoholismo y tabaquismo los primeros meses	46,XY [25]
038.1-20	26305-19	5a7m	M	Criptorquidia, hipospadias	46,XY [25]
040.1-20	830480	11a	M	Hipogonadismo, testosterona baja	46,XY [25]
069.1-20	856812	3a 11m	M	Criptorquidia bilateral, mosaicismos pigmentario, talla alta	46,XY,13ps- [25]
088.1-20	859146	1	M	Sx dismórfico, hidronefrosis, criptorquidia bilateral, sindactilia cutánea, microtia izquierda.	46,XY [25]
115.1-20	860571	12a 2m	M	Hipogonadismo, obesidad dismorfias menores	46,XY[25]
123.1-20	25811-19	13a	M	Criptorquidia bilateral y micropene	46,XY[25]

138.1-20	865091	8a3m	M	Criptorquidia bilateral, hipertelorismo	46,XYqht [25]
193.1-20	862561	5a	M	MAR, hipospadias proximal, escroto en chal, defecto de caja torácica	46,XY [25]
021.1-21	20003-20	11m	I	Trastorno de la diferenciación sexual	46,XY [50]
029.1-21	24512-21	8d	M	Síndrome Dismórfico, ADS	46, XY [25]
038.1-21	24671-21	11m	M	Hipospadia coronal, testiculos no descendidos, dismorfias menores	46, XY qh- [30]
050.1-21	864286	2a6m	M	Genitales ambiguos. Solo FISH. Cariotipo 470-19	46, X, ? inv (Y)(p11.1q11.1) [25]
065.1-21	858076	10a8m	H	Criptorquidea bilateral, talla baja	46, XY [25]
151.1-21	865726	1a	M	DDS	46,XY [25]
157.1-21	849427	22d	M	Atresia esofágica tipo III, PO fistula TE, hemivertebras, criptorquidia bilateral	46,XY [25]
164.1-21	26614-21	1a4m	M	DDS, micropene, hipospadias proximal	46,XY [25]
171.1-21	864605	2a	M	microtia-atresia izquierda, criptorquidia bilateral	46,XY [25]
216.1-21	25516-21	9a	M	Micropene, ADS	46,XY[25]
222.1-21	29332-21	25d	?	Genitales atípicos, ADS	46,XY[25]
236.1-21	848805	13a	M	Ginecomastia, pubertad retrasada, escroto en chal	46,XY[25]
244.1-21	2989621	2m	M	DDS: genitales atípicos	46,XY[25]
264.1-21	2793721	2a	I	DDS, hipospadia pene escrotal, criptorquidia izquierda	46,XY[25]

## DDS 46,XX

Num Cario	Registro	Edad	Sexo	Dx	Cariotipo	Fecha	Nueva muestra/Previo
114.1-11	816501	6a	I	Ambigüedad de genitales	46,XX[52]/46,XY[48]	25.02.11	
258.1-11	21548-11	4a11m	F	Ambigüedad de genitales. Pb HSC	46,XX	13.05.11	
403.1-11	725065	17a	M	TDS	46,XX[38]/46,XY[12]	05.07.11	



489.1-11	819685	8a	F	Pb. Ovotesticular	46,XX[25]	05.08.11	
538.1-11	768521	10a2m	I	Hipospadias, ovotesticular	46,XX[25]	19.08.11	
768.1-11	27335-11	2m	M	TDS, HSC	46,XX,16qht[25]	11.11.11	
828.1-11	30605-11	1m	I	Ambigüedad de genitales	46,XX,16qht[25]	06.12.11	
002.1-12	821564	15d	F	Ambigüedad de genitales, pb HSC	46,XX[25]	09.01.12	
270.2-12	823121	10m	I	TDS	46,XX[25]	14.05.12	207.1-12
308.2-12	823370	10m	M	Labios escrotalizados, micropene, seno urogenital, TDS	46,XX,21ps+[25]	20.06.21	236.1-12
322.1-12	16198-12	5a	F	Ambigüedad de genitales	46,XX,9qh+[25]	05.06.12	
327.1-12	796239	4m	F	HSC perdedrora de sal	46,XX,21ps+[25]	08.06.12	
349.3-12	823121	1a	I	TDS	46,XX,1qh+,22p-[101]	19.07.12	
410.1-12	823892	5a	I	TDS	46,XX[100]	20.07.12	
498.1-12	824422	11m	I	TDS, hipospadias, criptorquidia, miopia	46,XX,16qh+[30]	31.08.12	
512.1-12	823312	7m	F	Ambigüedad de genitales. Pb HSC	46,XX[26]	14.09.12	
517.1-12	10480-12	9m	I	Ambigüedad de genitales, gonadas no palpables	46,XX[25]	21.09.12	
524.1-12	823480	4a11m	F	Ambigüedad de genitales	46,XX[25]	21.09.12	
733.1-12	825108	4a4m	I	DDS	46,XX[30]	14.12.12	
742.1-12	797502	2m	I	HSC perdedrora de sal	46,XX[25]	27.12.12	
002.1-13	27402-12	4m	I	DDS, HSC	46,XX[30]	07.01.13	
012.1-13	29610-12	4a	F	TDS Pbe. 46,XX	46,XX,22pstk+[30]	18.01.13	
046.2-13	797665	35d	I	HSC	46,XX[30]	08.02.13	
078.1-13	821432	6a2m	F	HSC	46,XX[50]	22.02.13	

079.2-13	768521	13a	M	TDS	46,XX[100]	22.02.13	
112.2-13	797665	2m	F	Pbe. DDS XX, HSC	46,XX[30]	15.03.13	
227.1-13	22760-13	8d	I	HSC	46,XX,1qh+[30]	10.05.13	
329.1-13	822249	10a5m	F	HSC, no clásica	46,XX[30]	21.06.13	
405.2-13	798245	2m	I	HSC perdedrora de sal	46,XX[25]	22.07.13	
482-1-13	28434-12	1a7m	M	HSC perdedrora de sal	46,XX,21pstk[25]	19.08.13	
549.1-13	29498-13	6a	I	TDS	46,XX[30]	20.09.13	
560.1-13	24343-13	1a2m	F	TDS, cliteromegalia.	46,XX[25]	23.09.13	
568.1-13	776944	7a	F	Sx. Rokitansky, polidactilia	46,XX[25]	30.09.13	
646.1-13	28051-13	13a2m	F	Hiperplasia de labios menores, hiperpigmentación, PCA	46,XX[25]	28.10.13	
678.1-13	30801-13	1m	F	HSC	46,XX[25]	08.11.13	
714.2-13	815568	16a	F	Amenorrea, hipoplasia uterina, plastía inguinal	46,XX[25]	02.12.13	630-13
717.1-13	798717	33d	I	HSC	46,XX[25]	03.12.13	
718.1-13	829342	4m	F	Hernia inguinal bilateral	46,XX[25]	06.12.13	
003.2-14	830340	2m	F	DDS	46,XX[25]	08.01.14	732-13
028.1-14	798929	5d	I	Ambigüedad de genitales , MAR tipo claoaca, onfalocele.	46,XX[25]	20.01.14	
111.2-14	825483	2a	F	DDS 46,XY	46,XX[30]	04.03.14	517.1-12
156.1-14	799187	2d	F	Extrofia vesical, TDS	46,XX[30]	21.03.14	
163.1-14	10677-14	5m	F	DDS	46,XX[25]	24.03.14	
166.1-14	830722	3m	I	TDS, HSC	46,XX[30]	24.03.14	
186.1-14	808540	17a	M	Hipospadias, hipogonadismo	46,XX[30]	31.03.14	

190.1-14	13553-14	16d	I	DDS	46,XX[25]	02.04.14	
191.3-14	750758	16a6m	M	DDS	46,XX[30]	04.04.14	
216.1-14	13180-14	7a	M	TDS	46,XX[30]	21.04.14	
236.2-14	21682-13	10a	M	TDS	46,XX[50]	25.04.14	
288.2-14	839589	9m	F	Hernia inguinal bilateral, pie equinovaro bilateral	46,XX[25]	23.05.14	642-13
360.1-14	11572-14	4d	I	HSC	46,XX[25]	23.06.14	
391.1-14	17327-14	10d	I	Ambigüedad de genitales	46,XX[25]	11.07.14	
430.1-14	833167	8a	F	HSC	46,XX[25]	30.07.14	
490.1-14	831420	3m	F	Agenesia de sacro, hipoplasia de labios mayores y menores, ano anterior	46,XX[7]	22.08.14	
569.1-14	20253-11	8d	I	TDS	46,XX[25]	26.09.14	
719.1-14	21803-14	29d	I	DDS, extrofia, epispadias	46,XX[25]	25.11.14	
	852900	1año 3meses	F	Malformación anatómica aislada en cérvix y vagina	613.1-16: 46,XX[25]		
	243005-17		I	ADS ovotesticular	273.1-17:46,XX[25]		
	854464	3meses	I		27.2-17:46,XX[25]		
	839656	1año 4 meses	F	Hiperplasia suprarrenal congénita variedad virilizante simple, antecedente de hermano con ambigüedad de genitales finado a los 9 meses	740.1-15:46,XX[25]		
	853259	6meses	I	ADS ovotesticular XX	630.1-16: 46,XX[25]		
	771193	12 años	F	Hiperplasia suprarrenal congénita variedad perdedora de sal, PO clitoroplastia, pubertad precoz	46,XX		
	768521	14 años 6 meses	M	Hipospadias, criptorquidia izquierda, PO gonadectomía bilateral e histerectomía	538.1-11:46,XX[25] 079.2-13:46,XX[100]		
	831820	7años 11meses	M	En estudio por ADS, PO orquidopexia y escrotoplastia, hipospadias complicada	216.1-14:46,XX[30]		
	863967	5 meses	F	Probable ovotesticular	355.1-19:46,XX[25]		

757445	18 años 6 meses	M	Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple PO histerectomía + ooforectomía	67/01:46,XX		
831878	6 meses	F	ADS XX, ambigüedad de genitales, varón subvirilizado, falo de 2cm, gónadas no palpables, Prader 2, no se observa orificio uretral, se observó introito, labios escrotalizados. 02/09/14: falo 2xm, gónadas no palpables, orificio vaginal pequeño. Prader 2.	163.1-14:46,XX,9qh+[25]		
747597		F	Hiperplasia suprarrenal congénita, seno urogenital, útero tabicado	46,XX[25]		
825483	2 años 2 meses	F	ADS XX, genitales ambiguos (labios fusionados y levemente escrotalizados, falo de 1.3cm, leve escrotalización de labios)	111.2-14:46,XX		
830340	7 meses	I	HSC variedad perdedora de sal, antecedente de endogamia (falo 2cm, gónadas no palpables, orificio vaginal y labios escrotalizados)	003.2-14:46,XX		
851426	15 años 10 meses	M	HSC variedad virilizante simple	633.1-16:46,XX[30] 671.2-16:46,XX[50]		
790180		F	ADS ovotesticular XX	46,XX		
750758	16 años 6 meses	M	ADS XX ovotesticular, PO hipospadias coronal, escroto levemente pigmentado y orquidopexia extra-HIM, ginecomastia	237/99:46,XX 284.2-11:46,XX[25] 191.3-14:con crecimiento		
830722	8 meses	F	ADS XX pble HSC variedad perdedora de sal, Prader 4-5, no introito vaginal, orificio único	166.1-14:46,XX,9qh+[30]		
850817	3 años 7 meses	F	ADS XX, antecedente de endogamia, PO clitoroplastía + labioplastía (hipertrofia de clitoris sin seno urogenital), falo 3 cm	extra-HIM: 46,XX 627.1-16:46,XX[25]		
823892	7 años	M	ADS XX ovotesticular, ambigüedad de genitales, falo 2cm, labios escrotalizados, meato escrotal, gónadas no palpables	410.1-12:46,XX[100]		
808540	FN 28/01/97	M	Talla baja, hipospadias medio-peneana, pene con cuerda ventral severa y testículos pequeños.	186.1-14:46,XX		

770300	FN 16/11/01	M	ADS XX, PO plastía hipospadias, escrotoplastía, falo de 2.5cm, seno urogenital, gónadas palpables en escroto bifido	740/01:46,XX[25]	46,XX[50]
	1 año	I	ADS XX, seno urogenital. Antecedente de padres consanguíneos	643.1-16:46,XX[25]	
798245	1 año 3 meses	I	Genitales ambiguos, estructuras labioescrotales, rol masculino, hiperplasia suprarrenal congénita variedad perdedora de sal, microcefalia, RDPM, agnesia de cuerpo calloso	405.2-13:46,XX[25]	
18159-26	1 año 9 meses	F	Genitales ambiguos	019.1-16:46,XX	
818535	7 años 7 meses	F	Talla baja, fusión de labios menores	050.1-16:46,XX[25]	
13525-18	2 meses	I	ADS	231.1-18:46,XX[25]	
20357-17	8 años	F	ADS	476.1-17:46,XX[25]	
860255	2años 1mes	F	síndrome dismórfico, pble ADS, clitoromegalia	390.1-18:46,XX[25]	
860566	2 meses	F	Ambigüedad de genitales	440.1-18:46,XX[25]	
860213	14 años	F	Talla baja, amenorrea primaria	450.1-18:46,XX[25]	
26690-17	7 años 7 meses	F	Ausencia de orificio vaginal, ausencia de útero, ADS	461.1-17:46,XX[25]	
856640	1 año 9 meses	F	NF1, ambigüedad de genitales	704.2-17:46,XX,9qh+[30]	
861776	2 años	F	ADS, RGD, síndrome dismórfico	030.1-19:46,XX[25]	
845229	3 meses	F	Hipertrofia de clítoris, ADS	348.1-18:46,XX[25]	
839237	2 años 3 meses	F	Hipoplasia genital, hipoacusia proable congénita	750.1-16:46,XX[25]	
26152-17	41 días	I	ADS	436.1-17:46,XX[25]	
838209	3 años 5 meses	F	Agenesia renal izquierda, DDC izquierda, agenesia vaginal	308.1-18;46,XX[25]	
21716-16	3 meses	I	Genitales ambiguos	216.1-16:46,XX[25]	
830907/850901	8 años	M	ADS	232.1-16:46,XX[25]	
23928-16	10 días	I	ADS	375.1-16:46,XX[30]	
19526-18	6 años	F	ADS	575.1-18:46,XX[25]	
27608-16	12 días	I	ADS	643.1-16:46,XX[25]	

009.1-20	850907	12a	M	ADS, 46,XX, obesidad, cariotipo no. 231.1-16, FISH 015.1-18: (-) para cenY, (+) para cenX	FISH		
143.1-20	20776-20	16a11m	F	Hipogonadismo hipergonadotrófico, ausencia de menarca, ausencia de caracteres sexuales secundarios	46,XX [25]		
113.1-21	26351-21	3a	F	ADS	46,XX [25]		
129.1-21	25246-21	12a	F	Talla baja, apiñamiento dental, amenorrea	46,XX [30]		
134.1-21	25642-21	1a	F	Desorden del desarrollo sexual, DDS	46,XX [25]		
219.1-21	290065-21	2m	M	Hipospadias proximal, criptorquidia izquierda	46,XX[25]		
224.1-21	28825-21	2m	I	ADS	46,XX[25]		

## DDScr

Num Cario	Registro	Edad	Sexo	Dx	Cariotipo	Fecha	Nueva muestra/Previo
495.1-11	818360	4m	F	Ambigüedad de genitales. Pb HSC	mos 45,X [37]/46, XY [13]	08.08.11	
680.1-11	807486	3a11m	M	Criptorquidia bilateal. Braquidactilia	46,XY,der(14)t(13;14)[25]	14.10.11	
147.1-12	821641	1a1m	M	Ambigüedad de genitales, Pb deficiencia de 5 alfa reductasa	47,XXY[31]	20.03.12	
381.1-12	822670	5m	M	Criptorquidia bilateal, Hirsutismo, talla baja	46,XXY[50]	02.07.12	
483.1-12	823279	3m	F	HSC	mos 45,X[20]/46,XY[94]	24.08.12	
040.2-13	821641	2a	M	Ambigüedad de genitales	47,XXY[56]	08.02.13	147-12
278.1-13	23346-13	12d	I	HSC	mos45,X[58]/46,XY[42]	27.05.13	
505.1-13	21369-13	2a1m	F	TDS	45,X[77]/46,X,i(y)(p10)[25]	30.08.13	
587.1-13	26862-13	7m	F	Ambigüedad de genitales	47,XY,i(X)(q10)[25]	07.10.13	
633.2-13	822670	2a	M	Criptorquidia bilateal, talla baja, hirsutismo	47,XXY[50]	25.10.13	381-12

425.1-14	792559	5a	M	Ambigüedad de genitales, transposición penescrotal, MAR, hipospadias	47,XY,+mar[25]	28.07.14	
439.2-14	825718	1a5m	I	TDS 46,XY	47,XY,i(X)(q10)[92]/45,X[8]	01.08.14	
460.1-14	18594-14	4m	I	TDS	mos 45,X[74]/46,XY[26]	08.08.14	
075.1-14	840022	1a1m	M	TDS	45,X[6]/46,XY[19]	07.11.14	
	28022-17	1año 1mes		Síndrome de Klinefelter + transposición penescrotal	mos47,XXY[65]/46,XY[35] (extra-HIM)		
				Hipospadias y criptorquidia, probable ovotesticular	227.1-15:mos48,XXYY[33]/46,XX[86]		
	855437			Disgenesia gonadal (?)	196.1-17:47,XXY[30]		
	27099-16	2años 9 meses		Ambigüedad de genitales,	629.1-16:mos47,XXY[23]/46,XX[77]		
				Síndrome de Turner y disgenesia gonadal mixta	220.1-15:mos45,X[68]/46,Xidic(Y)(q11.23)[44]/47,Xidic(Y)(q11.23)x2[9]		
	839067			Apéndice preauricular derecho, disgenesia gonadal mixta, micropene, criptorquidia, escroto hipoplásico	426.1-15:46,XY,21ps+[50] extra-HIM: mos45,X/46,XY		
	839255	1 año 3 meses		Disgenesia gonadal mixta (?)	687.1-15: mos45,X[86]/46,X, idic(Y)(q11.2)[15]		
	855119	7 meses		Pble disgenesia gonadal, ureterocele	169.2-17:45,X[15]/46,XY[35]		
	832556	12 años 5 meses		Síndrome de Turner	609.1-14:45,X[25]		
	840022	1 año 5 meses		Criptorquidia bilateral, falo con cuerda, uretra en base, gónadas no palpables, escroto hipoplásico, hipospadias	675.1-14:mos45,X,15pstk+[6]/46,XY,15pstk+[19]		
	25862-13	7 meses		Ambigüedad de genitales	587.1-13:47,XY,iso(X)(q10)[25]		
	833527	6meses		Disgenesia gonadal mixta, Prader 3	460.1-14:mos45,X[74]/46,XY[26]		

				PO hipospadias penoescrotal, PO fístula de neouretra, dismorfias y RDPM, ginecomastia. Síndrome de Klinefelter	267.1-16:47,XXY[30]		
	851397	12 años 8 meses					
	858560			Disgenesia gonadal mixta ¿?	mos45,X[33]/46,XY[17]		
	825590	8 años		Síndrome de Turner	387.1-12:mos45,X,9qh+[80]/46,XY,9qh+[20]		
	829299	14 años		Síndrome de Turner, hidronefrosis izquierda PO nefrectomía izquierda, HAS secundaria, audición normal bilateral, insuficiencia supravulvar aórtica	85.1-14:mos45,X[89]/46,XY[11]		
	828284	1 año 6 meses		PO resección estría gonadal derecha, orquidopexia izquierda, disgenesia gonadal mixta	278.1-13:mos45,X[58]/46,XY[42]		
	809038	7 años		Síndrome de Turner, HAS	684.1-08:45,X,16qh+[25]		
	852108	4 meses		ADS, ambigüedad de genitales	532.2-16:mos45,X[73(Y)/47,X, idic(Y)(q11.2), idic(Y)(q11.2)[3]/46,X, idic(Y)(q11.2)[84]		
	747957	16 años		ADS, disgenesia gonadal	099.1-17:46,X,?inv(Y)(p11.2q11.2)[25]		
	858750	7 años		Talla baja, ADS	385.2-18:385.2-18:46,X,?add(X)(p22)[25]		
	13195-18	2 años 4 meses		ADS	374.1-18:mos45,X[3]/47,XXX[1]/46,XX[46]		
	25085-16	4 meses		ADS, clitoromegalia	685.2-16:46,XX,inv(9)(p11q12)		
	288277-16	2 meses		ADS, pie equino varo izquierdo, síndrome dismórfico	732.1-16:46,XY,del(11)(p11.2p15.3)[30]		
	843205	1 día		Hipospadias interesrotal	756.1-16:46,XY,t(4;15)(q25;q22)mat[25]		
185.1-20	865382	13a	F	Talla baja, PO clitoroplastía, plastía de labios, asimetría de miembros pélvicos, pbe. disgenesia gonadal mixta	mos 45,X[30]/46,XY[10]	44153	
076.1-21	25514-21	23d	M	Ambigüedad genital	47, XXY [25]	18.05.21	



100.1-26133-21	21	12a	F	Talla alta, descartar 47,XXX	47,XXX [30]	17.06.21	
103.1-26215-21	21	5m	I	Estructuras labio-escrotales rugosas, falo con 2.5cm, uretra no permeable, gónadas palpables en canal inguinal	46,XY [17]	44368	
105.1-25236-21	21	2a8m	M	Criptorquidia bilateral	46,XY [25]	44378	

## Agradecimientos

En agradecimiento especial al laboratorio de citogenética y sus integrantes, sin quien su conocimiento, trabajo y dedicación este proyecto no habria sido posible.

## Referencias.

- 1.- Hughes, I. A. (2005). Consensus statement on management of intersex disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 91(7), 554–563. doi:10.1136/adc.2006.098319
- 2.- Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone N, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Dec;95(6):818-840. doi: 10.1111/cen.14528. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34031907.
- 3.- Reyes AP, León NY, Frost ER, Harley VR. Genetic control of typical and atypical sex development. *Nature Reviews Urology*. 2023; doi:10.1038/s41585-023-00754-x
- 4.- Reyes, A.P. et al. (2023) 'Genetic control of typical and atypical sex development', *Nature Reviews Urology* . doi:10.1038/s41585-023-00754-x.
- 5.- Moore KL, N. PTV, Torchia MG. *Embriología Clínica*. Barcelona: Elsevier; 2020.
- 6.- Gravholt CH, Viuff M, Just J, Sandahl K, Brun S, van der Velden J, et al. The changing face of turner syndrome. *Endocrine Reviews*. 2022;44(1):33–69. doi:10.1210/endrev/bnac016
- 7.- Clinical but Not Histological Outcomes in Males With 45,X/46,XY Mosaicism Vary Depending on Reason for Diagnosis. 10.1210/jc.2018-02752
- 8.- Ocal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, Ruhi HI, Tükün A, Camtosun E, Savaş Erdeve S, Hacıhamdioğlu B, Fitöz S. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does "disorders of sexual development (DSD)" classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD? *Eur J Pediatr*. 2012 Oct;171(10):1497-502. doi: 10.1007/s00431-012-1754-0. Epub 2012 May 30. PMID: 22644991.
- 9.- Délot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet*. 2021 Sep;22(9):588-602. doi: 10.1038/s41576-021-00365-5. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34083777.
- 10.- Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, Gomes NL, Faria JA Jr, Nishi MY, Arnhold IJP, Domenice S, Mendonca BB. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2018 Mar-Apr;62(2):227-235. doi: 10.20945/2359-3997000000031. PMID: 29768628; PMCID: PMC10118986.

- 11.- Okeigwe, I., & Kuohung, W. (2014). 5-Alpha reductase deficiency. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 21(6), 483–487. doi:10.1097/med.0000000000000116
- 12.- Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F. *et al.* Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 $\alpha$ -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):296-307. doi: 10.1210/jc.2010-1024. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21147889.
- 13.- Avendaño A, Paradisi I, Cammarata-Scalisi F, Callea M. 5- $\alpha$ -Reductase type 2 deficiency: is there a genotype-phenotype correlation? A review. *Hormones (Athens)*. 2018 Jun;17(2):197-204. doi: 10.1007/s42000-018-0013-9. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29858846.
- 14.- Lambert S, Peycelon M, Samara- Boustani D, et al. SRY-negative 46,XX testicular/ovotesticular DSD: Long-term outcomes and early blockade of gonadotropic axis. *Clin Endocrinol.* 2021;94:667–676. 10.1111/cen.14389
- 15.- Clemente M, Guissinyé M CA. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Cruz- Hernandez M, editor. *Tratado de Pediatría*. 10a ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 1113–22.
- 16.- Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Jun;18(6):337-352. doi: 10.1038/s41574-022-00655-w. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411073; PMCID: PMC8999997.
- 17.- Walia, R., Singla, M., Vaiphei, K., Kumar, S., & Bhansali, A. (2018). Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocrine Connections*, 7(2), 364–371. doi:10.1530/ec-18-0022
- 18.- .Mazen, I., Mekkawy, M., Kamel, A., et al. (2021). Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *American journal of medical genetics. Part A*, 185(6), 1666–1677.
- 19.- Arriba M, Ezquieta B. Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: A Practical Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 29;13:834549. doi: 10.3389/fendo.2022.834549. PMID: 35422767; PMCID: PMC9001848.
- 20.- Man E, Mushtaq I, Barnicoat A, Carmichael P, Hughes CR, Davies K, Aitkenhead H, Amin R, Buchanan CR, Cherian A, Costa NJ, Creighton SM, Duffy PG, Hewson E, Hindmarsh PC, Monzani LC, Peters CJ, Ransley PG, Smeulders N, Spoudeas HA, Wood D, Hughes IA, Katugampola H, Brain CE, Dattani MT, Achermann JC. A Single-Center, Observational Study of 607 Children and Young People Presenting With Differences of Sex Development (DSD). *J Endocr Soc.* 2022 Oct 28;7(1):bvac165. doi: 10.1210/jendso/bvac165. PMID: 36419940; PMCID: PMC9676112.
- 21.- Lucas-Herald AK, Ali SR, McMillan C, Rodie ME, McMillan M, Bryce J, Ahmed SF. I-DSD: The First 10 Years. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(2):238-246. doi: 10.1159/000524516. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35390801.