

Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente

Laura Audí Parera^{(1)*}, Cristina Azcona San Julián^{(2)*}, Jesús Barreiro Conde^{(3)*},
José Antonio Bermúdez de la Vega^{(4)*}, Atilano Carcavilla Urquí^{(5)*}, Luis Antonio Castaño González^{(6)*},
José M.ª Martos Tello^{(7)*}, Amaya Rodríguez Estévez^{(8)*}, Diego Yeste Fernández^{(9)*},
Leopoldo Martínez Martínez⁽¹⁰⁾, María José Martínez-Urrutia⁽¹¹⁾, Cristina Mora Palma⁽⁵⁾,
Julio Guerrero-Fernández^{(5)*}

⁽¹⁾Investigadora. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

⁽²⁾Departamento de Pediatría. Área de Endocrinología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

⁽³⁾Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Hospital Clínico Universitario de Santiago
de Compostela. Santiago de Compostela

⁽⁴⁾Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁽⁵⁾Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁽⁶⁾Instituto BioCruces. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo

⁽⁷⁾Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca. Murcia

⁽⁸⁾Servicio de Pediatría-Endocrinología. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo

⁽⁹⁾Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. CIBER de Enfermedades Raras
(CIBERER). Barcelona

⁽¹⁰⁾Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁽¹¹⁾Servicio de Urología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

*Grupo de Trabajo sobre ADS/DSD. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

Audí Parera L, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:1-19.



RESUMEN

Las anomalías del desarrollo sexual (ADS) o desarrollo sexual diferente (DSD) constituyen un amplio grupo de patologías originadas por anomalías en alguna de las etapas del desarrollo fetal del sexo genético (cromosomas sexuales), del sexo gonadal (ovarios o testículos) o del sexo genital interno o externo (masculino o femenino). Su frecuencia es baja e inferior a 1/2000 recién nacidos, por lo que se incluyen dentro de las “enfermedades raras”.

Su etiología es genética en su mayor proporción, aunque algunos casos pueden ser secundarios a factores maternos o medioambientales, habiéndose descrito más de 40 genes que regulan la diferenciación femenina o masculina. La clasificación de los DSD deriva de un consenso internacional del año 2006. Se han descrito mutaciones inactivadoras en la mayor

parte de estos genes, aunque también existen anomalías por haploinsuficiencia o por exceso de dosis. A pesar de los avances alcanzados, un porcentaje importante de casos queda sin diagnóstico etiológico definido, sea por falta de estudio molecular o a la espera de la descripción de un nuevo gen.

El diagnóstico y el tratamiento de los DSD debe ser multidisciplinar (a cargo de pediatras, endocrinólogos, bioquímicos, genetistas, cirujanos, radiólogos, anatomopatólogos, psicólogos y psiquiatras). Las asociaciones de personas afectadas proporcionan apoyo a las familias e interaccionan con los medios profesionales y sociales. La utilización de registros y la colaboración entre profesionales en grupos de trabajo de sociedades médicas es fundamental para avanzar en mejorar los medios diagnósticos y terapéuticos que precisan los DSD.

Palabras clave: anomalías del desarrollo sexual (ADS); desarrollo sexual diferente (DSD); estados intersexuales (IS).

ABSTRACT

Disorders or differences of sex development (DSD) are heterogeneous groups of diseases originated during fetal development by any discordance in any of the steps involved in genetic sex determination (sex chromosomes), gonadal sex (male or female) and/or internal and/or external genital sex (male or female) development. Its frequency is globally low, below 1/2,000 newborns, and are included among the rare diseases. Its etiology is generally genetic, although some cases may be secondary to maternal or environmental factors, and more than 40 genes had been described that regulate female or male development. Inactivating mutations in the major part of these genes had been described, although copy number variations in these genes may also exist. Despite advances in scientific and technical knowledge, a significant percentage of cases remain without a clear etiologic diagnosis, awaiting an appropriate molecular analysis or the discovery of new candidate genes. DSD diagnosis and therapy should be multidisciplinary (involving pediatricians, endocrinologists, biochemists, geneticists, surgeons, radiologists, pathologists, psychologists and psychiatrists). Affected persons organizations provide support to families and interact with professional and social media. Use of registries and the collaboration of professionals in Working Groups of medical societies are essential for improving the diagnostic and therapeutic tools needed by DSDs.

Key words: disorders of sex development (DSD); different sex development (DSD); intersex (IS).

1. INTRODUCCIÓN

Las anomalías del desarrollo sexual (ADS) engloban un amplio espectro de discordancias entre los criterios cromosómico, gonadal y genital que definen la diferenciación sexual¹. Se denominaron, según los criterios del Consenso de Chicago de 2006^{1,2}, “trastornos o anomalías del desarrollo sexual”, aunque se mantuvo el de “estados intersexuales”. Pese a ello, la constatación progresiva de rechazo hacia esta nueva terminología médica ha provocado un replanteamiento progresivo de la misma, de modo que actualmente se aboga por el de desarrollo sexual diferente (DSD)³.

La determinación del sexo genético tiene lugar en el momento de la fecundación, mientras que la diferenciación de los sexos gonadal y genital se produce durante periodos críticos de la vida fetal. La primera etapa del desarrollo gonadal y genital es común a ambos sexos y abarca las primeras seis semanas posfecundación. A partir de la 7.ª semana comienza la diferenciación gonadal regulada por multitud de genes, entre los cuales la presencia del gen *SRY* en el cromosoma Y es determinante para el desarrollo del testículo, pero, aunque marca el inicio, también es necesaria la intervención de una cascada de otros genes reguladores. La diferenciación genital (interna y externa) es regulada por el efecto, en el varón, de las hormonas sintetizadas por el testículo (testosterona y hormona antimülleriana) o, en la mujer, por la ausencia de dichas hormonas. Cualquier alteración, de origen medioambiental o genético, que afecte a cualquiera de estos niveles determina el desarrollo inadecuado de gónadas (disgenesia gonadal), de genitales internos (ausentes o que no deberían estar presentes) o externos (insuficientemente o excesivamente virilizados).

Tales manifestaciones serían detectables al nacimiento en forma de ambigüedad genital o discordancia entre el genotipo y el fenotipo sexuales, en la pubertad en forma de retraso puberal, amenorrea o virilización insuficiente o excesiva y, más tarde, como infertilidad o menopausia precoz, sin olvidar que pueden asociar anomalías a otros niveles o poner en peligro la vida cuando se asocian a una insuficiencia suprarrenal. Su atención es también crítica en el lactante cuando se necesita una asignación de género. Por todo ello, estas entidades siempre requieren de una atención médica y psicosocial multidisciplinar.

Exceptuando el caso del hipospadias y la criptorquidia como malformaciones genitales aisladas, la forma no clásica de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y las anomalías en los cromosomas sexuales, su frecuencia es inferior al 1/2000, por lo que se clasifican entre las llamadas enfermedades raras.

Su clasificación, siguiendo el Consenso de Chicago de 2006 (**Tabla 1**), está basada en el cariotipo, de modo que se distinguen tres grandes grupos de DSD: 1) cuando existen anomalías en los cromosomas sexuales; 2) cuando el cariotipo es masculino 46,XY, y 3) cuando el cariotipo es femenino 46,XX. Los DSD del primer grupo (cromosómicos) vienen definidos por los cromosomas sexuales presentes (**Tabla 1**). Los DSD con cariotipo 46,XY se clasifican según las etiologías (**Tabla 1**) en anomalías primarias del desarrollo gonadal, anomalías en el desarrollo genital por alteración en la síntesis o en la acción de las hormonas testiculares (andrógenos y hormona antimülleriana), otros síndromes que asocian malformaciones múltiples y el hipospadias o la criptorquidia aislados. Los DSD con cariotipo 46,XX se clasifican según las etiologías (**Tabla 1**)

Tabla 1. Clasificación de las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS/DSD)²

A. Alteraciones cromosómicas	
	<ul style="list-style-type: none"> a. 47,XXY: síndrome de Klinefelter y variantes b. 45,X0 y mosaicos 45,X0/46,XX: Síndrome de Turner y variantes c. 45,X0 / 46,XY: Disgenesia gonadal mixta d. 46,XX / 46,XY: ADS/DSD ovotesticular, quimerismo e. 47,XYY
B. Cariotipo 46,XY	
Anomalías en el desarrollo gonadal	<ul style="list-style-type: none"> a. Disgenesia gonadal 46,XY (completa o parcial) (<i>SRY, SOX9, NR5A1, WT1, DHH</i>, etc.) b. 46,XY ovotesticular c. Síndrome de regresión testicular (incluye la anorquia y el síndrome de fuga testicular)
Anomalías en el desarrollo genital por alteración en la síntesis o en la acción hormonal	<p>Alteraciones de la síntesis de andrógenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Déficit congénito de LH (hipogonadismo hipogonadotropo) b. Mutaciones del receptor de LH (hipoplasia o aplasia de células de Leydig; <i>LHCGR</i>) c. Síndrome Smith-Lemli-Opitz (déficit de 7-dehidrocolesterol reductasa: <i>DHCR7</i>) d. Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (<i>StAR</i>) e. Deficiencia de colesterol desmolasa (<i>CYP11A1</i>) f. Deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (<i>HSD3B2</i>) g. Deficiencia de 17α-hidroxilasa/17-20 liasa (<i>CYP17A1</i>) h. Deficiencia P450 oxidorreductasa (<i>POR</i>) i. Deficiencia de citocromo B5 (<i>CYB5</i>) j. Deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (<i>HSD17B3</i>) k. Deficiencia de 5α-reductasa tipo 2 (<i>SRD5A2</i>) <p>Alteraciones en la acción de los andrógenos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Insensibilidad a los andrógenos (<i>AR</i>; total o parcial = CAIS o PAIS) b. Fármacos y moduladores ambientales <p>Alteraciones en la síntesis o acción de la hormona antimülleriana:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Síndrome de los conductos de Müller persistentes (<i>AMH/AMHR2</i>)
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes malformativos con alteraciones del desarrollo genital masculino (por ejemplo: anomalías cloacales, síndrome de Aarskog, síndrome de Robinow, etc.) • Retraso de crecimiento intrauterino grave y precoz • Hipospadias aislado (<i>CXorf6</i> o <i>MAMLD1</i>) • Criptorquidismo (<i>INSL3, RXFP2</i> [o <i>INSL3R</i> o <i>GREAT</i>])

C. Cariotipo 46,XX	
Anomalías en el desarrollo gonadal	<ul style="list-style-type: none"> a. Disgenesia gonadal 46,XX b. 46,XX ovotesticular c. ADS/DSD Testicular 46,XX (<i>SRY, dup SOX9, RSPO1</i>) o varón 46,XX
Anomalías en el desarrollo genital por exceso de andrógenos	<p>Producción fetal:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Deficiencia de 21-hidroxilasa (<i>CPY21A2</i>) b. Deficiencia de 11-β-hidroxilasa (<i>CYP11B1</i>) c. Deficiencia P450 oxido-reductasa (<i>POR</i>) d. Deficiencia de citocromo b5 (<i>CYB5</i>) e. Deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (<i>HSD3B2</i>) f. Mutaciones del receptor de glucocorticoides (<i>NR3C1</i>) <p>Producción fetoplacentaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Deficiencia de aromatasa placentaria y fetal (<i>CYP19A1</i>) b. Deficiencia P450 oxido-reductasa (<i>POR</i>) c. Tumores fetales o placentarios productores de andrógenos <p>Producción materna:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Fármacos androgénicos b. Tumores maternos virilizantes (por ejemplo, luteomas, tumor de Krukenberg)
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes malformativos • Hipoplasia/agenesia de estructuras müllerianas (síndrome de Rokitansky-Hauser tipo I y tipo II - MURCS) • Anomalías uterinas (por ejemplo, MODY 5) • Atresia vaginal • Adherencias de labios vaginales

en anomalías del desarrollo gonadal, anomalías en el desarrollo genital por exceso de andrógenos durante la vida fetal y, finalmente, algunas malformaciones múltiples.

2. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

La metodología diagnóstica es clínica, hormonal y molecular (**Figura 1** y **Tablas 2, 3 y 4**).

Además de la ambigüedad genital en la época neonatal, otras manifestaciones clínicas sugerentes de ADS/DSD pueden ser:

- Genitales masculinos con hipospadias proximal (escrotal), micropene, criptorquidia bilateral, atrofia testicular o hipospadias distal o medio junto con criptorquidia unilateral.

- Genitales femeninos con masa en la región inguinal o los labios mayores o hipertrofia de clítoris y fusión labial posterior.

Tal como se ha indicado anteriormente, el procedimiento diagnóstico ante cualquier sospecha de ADS/DSD precisa un equipo multidisciplinar.

Tabla 2. ADS/DSD con alteraciones cromosómicas

	Gónadas	Genitales internos		Genitales externos	Alteración analítica	Actitud
		Estructuras derivadas c. Wolff	Estructuras müllerianas			
1. Trastornos con ambigüedad genital						
Mosaicismo 45,XO/46,XY (disgenesia gonadal mixta)	Testículos disgenéticos o gónadas en cintillas (a veces normales)	Hipoplásicos y, a veces, unilaterales (presentes en el lado pélvico donde existe tejido testicular: producción homolateral de AMH)	Hipoplásicas y, a veces, unilaterales (presentes en el lado pélvico donde no existe tejido testicular: ausencia de producción homolateral de AMH)	Variable: virilización parcial (rara vez masculinos o femeninos completos) Sospechar ante asimetría en genitales externos (inc. criptorquidia unilateral). Pueden asociar talla baja y, menos frecuentemente, cardiopatía o alteraciones renales	Hipogonadismo hipergonadotropo (niveles de testosterona y AMH en relación con la presencia de tejido testicular normal)	<i>Confirmación diagnóstica:</i> biopsia gonadal → gónada disgenética: alto riesgo de gonadoblastoma (gonadectomía)
Mosaicismo 46,XX/46,XY (33% casos de ADS o quimera ovotesticular)	Testículo y ovario en un individuo o mezcla de tejido ovárico y testicular en la misma gónada (ovotestes)	Variables (presentes en el lado pélvico donde existe tejido testicular: producción homolateral de AMH)	Variables (presentes en el lado pélvico donde no existe tejido testicular)	Variable: virilización parcial (rara vez masculinos o femeninos completos)		<i>Confirmación diagnóstica:</i> biopsia gonadal → ovoteste: riesgo de malignización 3% (valorar resección de tejido testicular)
2. Trastornos sin ambigüedad genital						
Síndrome de Turner y sus variantes (45,XO y mosaicismo 45,XO/46,XX).	Disgenesia gonadal (90%)	Ausentes	Presentes (a veces grado de desarrollo variable)	Femeninos con estigmas: talla baja, <i>Pterigium colli</i> , mamilas separadas hipoplásicas, etc.	Hipogonadismo hipergonadotropo según grado de disgenesia	Terapia con GH recombinante si talla baja Mayoría de los casos: inducción pubertad y tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales
Síndrome de Klinefelter y sus variantes (47,XXY, etc.)	Testículos hialinizados (testículos de pequeño tamaño)	Presentes	Ausentes	Masculinos. A veces asocia talla alta, ginecomastia y rasgos secundarios a déficit androgénico progresivo. Infertilidad	Hipogonadismo hipergonadotropo (elevación mayor de FSH que LH por afectación principal de células de Sertoli testiculares)	Puede requerir tratamiento sustitutivo con testosterona según niveles de LH (↑↑) y testosterona (↓) Si ginecomastia importante: valorar cirugía
Cariotipo 47,XXY	Testículos normales en la mayoría	Presentes	Ausentes	Masculinos	Función testicular normal en la mayoría	Suelen tener talla más alta que la familiar y desarrollo intelectual algo inferior. Se detecta al realizar un cariotipo por razones que no suelen estar relacionadas con la función gonadal

Tabla 3. ADS/DSD con cariotipo 46,XY

	Gónadas	Genitales internos		Genitales externos	Alteración analítica	Actitud
		Estructuras derivadas c. Wolff	Estructuras müllerianas			
1. Anomalías del desarrollo gonadal (disgenesia testicular)						
Disgenesia gonadal 46XY Parcial o completa (síndrome de Swyer)	Presentes (disgenéticas)	Forma parcial: presentes (hipoplásicas) Forma completa: ausentes	Forma parcial: ausentes Forma completa: presentes Según mutación, puede asociar diversos fenotipos*	Forma parcial: virilización parcial (variable) Forma completa: femenino	↓ Testosterona (basal o test β-hCG) ↓ AMH	Prueba imagen (ecografía): localización gonadal Confirmación diagnóstica: biopsia gonadal y estudio molecular de genes de diferenciación gonadal (SRY, WT1, etc.)
46XY ovotesticular (7% casos ADS/DSD o quimera ovotesticular)	Presente (disgenéticas con mezcla de tejido ovárico y testicular en la misma gónada)	Presentes (± hipoplásicas)	Ausentes	Variable: virilización parcial (rara vez femeninos o masculinos completos)		Prueba imagen (ecografía): localización gonadal Confirmación diagnóstica: biopsia gonadal
Síndrome de regresión testicular (pérdida de función/tejido testicular en el desarrollo temprano)	Anorquia	Presentes (± hipoplásicas)	Ausentes (o presentes si fue muy precoz)	Variable: virilización parcial (si fue muy precoz: femeninos)		Prueba imagen (ecografía): no localización gonadal Confirmación diagnóstica: laparoscopia. Estudio molecular de genes de diferenciación gonadal (SRY, WT1, etc.)
Síndrome de fuga testicular (pérdida de función/tejido testicular en el desarrollo tardío)	Anorquia	Presentes	Ausentes	Masculino		
* Fenotipos asociados a mutaciones: WT1 (anomalías renales, tumor de Wilms, tumores gonadales), SF1 (NR5A1: insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo hipogonadotropo parcial, solo cuando la afectación es bialélica), SOX9 (displasia campomélica), CBX2 (presencia de ovarios y restos müllerianos), DHH (neuropatía minifascicular), del 9p24.3 (DMRT1 y DMRT2: retraso mental), del Xq13.3 (ATRX): retraso mental, talasemia, ARX (lifencefalia, epilepsia), TSPYL1 (síndrome de SIDDT: muerte súbita infantil), DAX1dup (disgenesia total o parcial), EMX (retardo mental, riñón único), FGFR2 (craniosinostosis), GATA4 (cardiopatía congénita), HHAT (talla baja, condrodisplasia, hipertrofia muscular, miopía, discreto retardo mental, MAMLD1 (hipospadias), MAP3K1, WNT4dup, WWOXdel; FOG2/ZFPM2 (cardiopatía congénita)						
2. Trastornos con respuesta o síntesis anormal de andrógenos						
2.1 Respuesta escasa o nula de testosterona tras test de β-hCG						
	Gónadas	Genitales internos		Genitales externos	Alteración analítica	Actitud
		Estructuras derivadas c. Wolff	Estructuras müllerianas			
2.1.2 Defectos enzimáticos en la síntesis de testosterona (esteroidogénesis adrenal/testicular)						
Deficiencia de 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	Testículos	Presentes (normales)	Ausentes (vagina ciega en algunos casos como deficiencia StAR, 20-22 colesterol desmolasa, POR y Smith-Lemli-Opitz)	Femenino o ambigüedad genital. Muy raramente masculino En pubertad: síntomas de virilización	Test β-hCG: ↓ Testosterona AMH N o ↑ ACTH N T/androstendiona <1	No indicado realización test ACTH Confirmación diagnóstica: estudio genético-molecular gen HSD17B3 (9q22)

Deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa ¹	Testículos	Presentes (normales)	Ausentes (vagina ciega en algunos casos como deficiencia StAR, 20-22 colesterol desmolasa, POR y Smith-Lemli-Opitz)	Masculino con subvirilización variable	Test β-hCG: ↓ Testosterona AMH N o ↑↑ ACTH	Test ACTH: ↑ 17-OH-pregnenolona/17-OH-progesterona Síndrome pierde sal Confirmación diagnóstica: estudio genético-molecular gen <i>HSD3B2</i> (1p13.1)
Deficiencia combinada de 17-α-hidroxilasa/17-20 liasa ¹ o deficiencia aislada de liasa		Test ACTH: ↑ Coc. progesterona/17-OH-progesterona HTA Hipopotasemia En deficiencia aislada: solo ↑ progesterona y coc. 17-OH-progesterona/ androstendiona Confirmación diagnóstica: estudio genético-molecular gen <i>CYP17A1</i> (10q24.3)				
Hiperplasia adrenal lipoidea congénita (deficiencia de la proteína StAR) y déficit 20-22 colesterol desmolasa ¹		Test ACTH: ↓ Todos los esteroides suprarrenales y gonadales. Ecografía: en la def. proteína StAR grandes suprarrenales por acúmulo de lípidos Confirmación diagnóstica: estudio genético-molecular gen <i>StAR</i> (8p11.2) y <i>CYP11A1</i> (15q24.1)				
Deficiencia P450 oxidorreductasa (POR)*		Presentes (normales o hipoplásicos)		Femenino o ambigüedad genital (estos últimos habituales en la deficiencia POR y citocromo b5)		Test ACTH: ↑ Progesterona ↑ 17-OH-progesterona ± déficit glucocorticoideo Confirmación diagnóstica: estudio genético-molecular gen <i>POR</i> (7q11.2)
Deficiencia de citocromo b5		Metahemoglobinemia Test β-hCG: ↑ Coc. progesterona y 17-OH-progesterona/ androstendiona Confirmación diagnóstica: estudio genético-molecular gen <i>CYB5A</i> (18q22.3)				
Deficiencia vía alternativa o trasera de la esteroidogénesis		Test ACTH: normal Test β-hCG: Testosterona N ↓ DHT ↓↓ Confirmación diagnóstica: estudio genético-molecular genes <i>AKR1C2</i> y <i>AKR1C4</i>				

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz*	Testículos	Presentes (normales o hipoplásicos)	Ausentes (vagina ciega en algunos casos como deficiencia StAR, 20-22 colesterol desmolasa, POR y Smith-Lemli-Opitz)	Virilización escasa con fenotipo peculiar (facies tosca, retraso psicomotor, anomalías cardíacas y viscerales)	Test β -hCG: ↓ Testosterona AMH N o ↑ ACTH	↑ 7 dehidro-colesterol <i>Confirmación diagnóstica:</i> estudio genético-molecular gen <i>DHCR7</i> (11q13.4)
---------------------------------------	------------	-------------------------------------	---	--	---	---

*Cursan con insuficiencia suprarrenal (no siempre en el S. Smith-Lemli-Opitz)

2.2 Respuesta normal o aumentada de testosterona tras test de β -hCG

	Gónadas	Genitales internos		Genitales externos	Alteración analítica	Actitud
		Estructuras derivadas c. Wolff	Estructuras müllerianas			
Déficit de 5-α-reductasa tipo 2	Testículos	Presentes Vagina hipoplásica	Ausentes	Virilización variable	Testosterona N AMH N Tras β -hCG: Testosterona/ DHT >30	<i>Diagnóstico:</i> estudio genético-molecular gen <i>SDR5A2</i> (2p23)
Insensibilidad a los andrógenos (formas parciales [PAIS] y completas [CAIS o síndrome de Morris])	Testículos	Formas parciales (PAIS): \pm hipoplásicos Formas completas (CAIS): ausentes	Ausentes Casos excepcionales con útero atrófico	Formas parciales (PAIS): variable Forma completa (CAIS): femenino con escaso vello androgénico	Testosterona \uparrow o N AMH \uparrow o N LH \uparrow o N	<i>Diagnóstico:</i> estudio genético-molecular (AR; <i>Xq12</i>)

3. Anomalías en la síntesis o en la acción de la hormona antimülleriana

Síndrome de los conductos de Müller persistentes (anomalía de hormona antimülleriana [AMH] o de su receptor AMHR2)	Testículos (criptorquidia bilateral con/sin hernia inguinal)	Presentes	Presentes	Masculinos	Testosterona N AMH ↓ (mutación <i>AMH</i>) o N (mutación <i>AMHR2</i>)	<i>Diagnóstico:</i> estudio genético-molecular gen <i>AMH</i> (19p13.3) o <i>AMHR2</i> (12q13.13) según niveles AMH
--	--	-----------	-----------	------------	--	---

4. Malformativo (extrofia vesical, VACTERL/VATER, etc.), **crecimiento intrauterino retardado extremo** (falta de estímulo de células de Leydig durante primeras 15 semanas por β -hCH placentaria como sustituto de LH), etc.

Tabla 4. ADS/DSD con cariotipo 46,XX

	Gónadas	Genitales internos		Genitales externos	Alteración analítica	Actitud
		Estructuras derivadas c. Wolff	Estructuras müllerianas			
1. Anomalías del desarrollo gonadal (disgenesia ovárica)						
Disgenesia gonadal 46,XX	Presentes (disgenéticas)	Ausentes	Presentes	Femeninos	Hipogonadismo hipergonadotropo (↓ estradiol, ↑ FSH y LH)	<i>Confirmación diagnóstica:</i> biopsia gonadal → gónada disgenética, y estudio molecular de genes de diferenciación gonadal (dup. <i>SOX9</i> , <i>RSPO1</i> , <i>WNT4</i> , etc.)

46,XX ovotesticular (33% de casos ADS/ DSD ovotesticular)	Presentes (disgenéticas con mezcla de tejido ovárico y testicular en la misma gónada)	Variable (generalmente ausentes)	Variable: Presentes en la mayoría, con diferente grado de desarrollo	Variable: ambiguo, femenino o masculino	Hipogonadismo hipergonadotropo AMH valores en rango masculinos (en relación con la presencia de tejido testicular funcionante) <i>Test β-hCG</i> : aumento de testosterona post- estimulación (en relación con la presencia de tejido testicular funcionante)	<i>Diagnóstico</i> : estudio genético-molecular: Mayoría de los casos: etiología desconocida. Gen <i>SRY</i> (Yp11.2) negativo en la mayoría; en 10-15% casos: translocación <i>SRY</i> al X o a un autosoma (<i>SRY+</i>) Ocasionalmente: duplicación <i>SOX9</i> (17q24), mutación gen <i>RSPO1</i> [*] (1p34.3) o <i>WNT4</i> (1p36.12) <i>Confirmación diagnóstica</i> : biopsia gonadal → ovoteste: riesgo malignización 3% (valorar resección de tejido testicular)
46,XX testicular (varón XX o síndrome de De la Chapelle)	Testículos (atrofia testicular)	Presentes	Ausentes	Masculino normal (85% casos) Hipospadias o leve ambigüedad genital (15% casos)	Hipogonadismo hipergonadotropo (↓ testosterona, ↑ FSH y LH)	<i>Diagnóstico</i> : solo estudio genético-molecular (80% translocación gen <i>SRY</i> desde cromosoma Y paterno al X materno (<i>SRY+</i>); ocasionalmente duplicación <i>SOX9</i>)

*La mutación en *RSPO1* asocia hiperqueratosis palmoplantar y riesgo de carcinoma.

**Otros genes cuyas mutaciones se asocian a disgenesia ovárica, quimera ovotesticular o DSD testicular con cariotipo 46,XX son: *BMP15*, *FGF9dup*, *FOXL2* (blefarofimosis, ptosis y síndrome epicanto inverso), *NRS1A1* (disgenesia ovárica, quimera ovotesticular o DSD testicular en el caso de la mutación *Arg92Trp*), *SOX3dup*.

2. Exceso de andrógenos

	Gónadas	Genitales internos		Genitales externos	Alteración analítica	Actitud
		Estructuras derivadas c. Wolff	Estructuras müllerianas			
2.1. Hiperplasia suprarrenal congénita (cursan con insuficiencia suprarrenal):						
Deficiencia de 21-hidroxilasa					↑↑ 17-OH-progesterona La forma clásica: pérdida salina con hiponatremia, hiperpotasemia e hipotensión (primeras semanas de vida)	<i>Diagnóstico</i> : estudio genético-molecular gen <i>CYP21A2</i> (6p21.3)
Deficiencia de 11-β-hidroxilasa	Presentes (ovarios)	Desarrollo escaso o nulo	Presentes	Genitales ambiguos (forma clásica o virilizante simple) Rara vez pene sin hipospadias	↑ 17-OH-progesterona ↑ 11-desoxicorticosterona (actividad mineralocorticoide), ↑ 11-desoxicortisol HTA No pérdida salina	<i>Diagnóstico</i> : estudio genético-molecular gen <i>CYP11B1</i> (8q21)
Deficiencia P450 oxidoreductasa				Variable (desde genitales ambiguos a femenino normal)	↑ 17-OH-progesterona ↑ Testosterona ↑ Progesterona ↑ Corticosterona ± Déficit glucocorticoideo	<i>Diagnóstico</i> : estudio genético-molecular gen <i>POR</i> (7q11.2)

Deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Presentes (ovarios)	Desarrollo escaso o nulo	Presentes	Genitales externos femeninos con nula o leve virilización (clitoromegalia)	↑ 17-OH-progesterona ↑ 17-OH-pregnenolona Síndrome pierde sal	<i>Diagnóstico:</i> estudio genético-molecular gen <i>HSD3B2</i> (1p13.1)
2.2. Hiperandrogenismo gestacional:						
Exposición a andrógenos maternos o progestágenos sintéticos (fármacos, tumores maternos virilizantes, deficiencia de aromatasa feto-placentaria, tumores fetales o placentarios productores de andrógenos)	Presentes (ovarios)	Desarrollo escaso o nulo	Presentes	Grado variable de virilización	↑ Testosterona ± precursores androgénicos	<i>Diagnóstico:</i> anamnesis y analítica periparto en madre y recién nacido Estudio genético-molecular si sospecha de deficiencia de aromatasa: gen <i>CYP19A1</i> (15q21.2)
2.3 Mutaciones del receptor de glucocorticoides:						
	Presentes (ovarios)	Ausentes	Presentes	Grado variable de virilización	↑ ACTH y ↑ cortisol con signos insuficiencia adrenal ↑ Precursores androgénicos ↑ Testosterona	<i>Diagnóstico:</i> estudio genético-molecular gen <i>NR3C1</i> (5q31.3)

2.1. Anamnesis y exploración física

La anamnesis y la exploración física comportan:

- Antecedentes personales:
 - Historia de consanguinidad.
 - Posible exposición prenatal a andrógenos, antiandrógenos o a otros fármacos.
 - Virilización materna durante el embarazo.
- Antecedentes familiares de hipospadias, infertilidad, amenorrea o menopausia precoz, de pérdida salina o de muertes infantiles inexplicadas.
- Exploración física. Es necesario realizar una cuidadosa inspección y palpación de los genitales:
 - Valorar grado de virilización o masculinización: existen dos escalas que pueden utilizarse indistintamente:
 - En la niña (XX), aunque también es útil de forma genérica en cualquier otra fórmula cromosómica o cuando aún no se dispone de cariotipo, mediante la escala de Prader, que encontrará en la p. 9 del documento *Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD)*⁵, a partir de ahora *Guía ADS/DSD*.
 - En el varón (XY), mediante la escala de grado de masculinización (en la p. 10 de la *Guía-ADS/DSD*)⁵.
 - Palpación de gónada a lo largo del trayecto inguinal (desde el pliegue labio-escrotal hasta el abdomen).

- Deben recogerse datos como el estado de hidratación y la tensión arterial. La ictericia mantenida acompañada de episodios recurrentes de hipoglucemia debe evocar la posibilidad de un hipopituitarismo con deficiencia de hormona del crecimiento (GH) y cortisol, además de gonadotropinas.
- Por último, también hay que descartar posibles rasgos dismórficos asociados ya que las malformaciones genitales pueden formar parte de síndromes malformativos.

2.2. Exploraciones complementarias de primer nivel

- Cariotipo (sangre periférica): permite incluir al paciente en uno de los tres grandes apartados de la clasificación de ADS/DSD (**Figura 1** y **Tablas 1-4**). Puede ampliarse el estudio con la detección de marcadores Y (*SRY*) y X (*DX₁*) mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH).
- Estudio hormonal a partir de las 48 horas de vida⁶:
 - 17-hidroxiprogesterona. Permite el cribado de la HSC por déficit de 21-hidroxilasa que constituye la causa más frecuente de ADS/DSD 46,XX (**Figura 1**). Debe determinarse en todos los recién nacidos con criptorquidia bilateral o con genitales ambiguos⁷.
 - Dehidroepiandrosterona (DHEA), progesterona y, si es factible, 17-hidroxipregnenolona y 11-desoxicortisol. Permiten diagnosticar otros tipos menos comunes de HSC y diversas enzimopatías (**Figura 1**, **Tablas 3** y **4**).
- Testosterona, FSH y LH. La medición de las concentraciones basales plasmáticas de testosterona y sus precursores, en pacientes ADS/DSD 46,XY, resulta de interés durante el primer año de la vida, antes de las 36 horas de vida y durante la minipubertad, entre los 15 y los 90 días de vida (tiempo ampliable hasta los seis meses de edad durante el descenso de los niveles de testosterona). En esta segunda muestra se determinarán también las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona estimuladora del folículo (FSH). También deben analizarse en los ADS/DSD cromosómicos con ambigüedad genital con el fin de determinar su posible origen gonadal, y en las DSD 46,XX con genitales ambiguos.
- Cortisol y hormonas adrenocorticotropas (ACTH) basales. Imprescindibles en el diagnóstico de panhipopituitarismo y de las enzimopatías que afecten a la esteroidogénesis suprarrenal.
- La hormona antimülleriana (AMH) o de inhibina B permite valorar la función de las células de Sertoli^{8,9}.
- Esteroides en orina: la medición en orina de los cocientes entre metabolitos de precursores y esteroides posteriores al posible déficit enzimático permite demostrar el déficit de forma más específica y sensible que con los esteroides en sangre¹⁰.
- Ecografía abdominal. Importante para determinar la presencia de gónadas, útero o vagina. La identificación de estas estructuras, sobre todo de las gónadas, no siempre es fácil por lo que su no detección no siempre significa ausencia de las mismas.

2.3. Exploraciones complementarias de segundo nivel

Las exploraciones complementarias de segundo nivel, cuando la etiología no está aclarada o como ampliación del estudio ante una determinada sospecha diagnóstica, son:

- Prueba de estímulo con β -HCG (test corto de β -HCG): sirve para valorar la funcionalidad del testículo mediante la respuesta de las células de Leydig sintetizando testosterona, así como sus precursores y el metabolito dihidrotestosterona^{9,11}.
Indicaciones, protocolo e interpretación en pp. 13-14 de la *Guía ADS/DSD*⁵.
- Test de ACTH: indicaciones y protocolo en p. 14 de la *Guía ADS/DSD*⁵.
- Estudio ampliado de imagen indicado por cirujano o urólogo como genitografía, uretrografía retrógrada o cistoscopia/vaginoscopia. La resonancia magnética está indicada como alternativa a la laparoscopia cuando no se visualizan gónadas en la ecografía.
- Puede ser necesario la visualización laparoscópica con biopsia gonadal para el diagnóstico de una posible disgenesia testicular en el varón XY.
- Estudio molecular: el cariotipo realizado, los antecedentes, la clínica y las exploraciones bioquímicas y de imagen pueden orientar el diagnóstico etiológico. Cuando se detectan anomalías en los cromosomas sexuales, la causa queda clarificada. Sin embargo, cuando el cariotipo es 46,XX o 46,XY, puede ser que el conjunto de datos orienten hacia una causa monogénica, en cuyo caso será lógico

pasar a analizar el gen candidato. Esta orientación diagnóstica se puede conseguir siguiendo el algoritmo diagnóstico contenido en la **Figura 1** así como en las **Tablas 2-4**. Las diversas técnicas moleculares van encaminadas a buscar alteraciones moleculares de diversos tipos:

- Detección de variaciones patogénicas en la secuencia de un gen: la técnica clásica de secuenciación tipo Sanger se utilizará cuando exista un claro gen candidato (por ejemplo, *CYP21A2* en el déficit de 21-hidroxilasa o *AR* en la insensibilidad a los andrógenos, etc.). Sin embargo, debido a la gran cantidad de genes candidatos implicados en los ADS/DSD, muchos laboratorios utilizan técnicas de secuenciación masiva (NGS) que permiten la secuenciación simultánea de un número variable de genes; mediante este procedimiento se puede acelerar, con un menor coste, la posibilidad de detectar la causa genética.
- Detección de alteraciones en la cantidad génica: unas cuantas formas de ADS/DSD son debidas a alteraciones en el número de copias de algunos genes (aumento de copias y también deleciones de alelos o de *loci* cromosómicos). Su detección se realiza mediante técnicas como *multiple ligation-dependent probe amplification* (MLPA) o *comparative genomic hybridization* (array-CGH)¹².
- Por último, cuando no existe un claro gen candidato o los paneles de genes candidatos proporcionan resultados normales o, en el marco de estudios orientados a la detección de nuevos genes candidatos, se

analizarán el exoma completo (*whole exome sequencing* [WES]) o el genoma completo. Estas técnicas proporcionan mucha información y se deben utilizar en el marco de estrictos protocolos técnicos y éticos en el que debe participar el equipo multidisciplinar que deberá contribuir a la interpretación de los resultados.

3. ACTITUD TERAPÉUTICA

El equipo multidisciplinar que atiende un caso de DSD debe ocuparse, dependiendo de la edad, de la asignación de género, del tratamiento médico hormonal, según las deficiencias hormonales y la etapa de desarrollo, del posible tratamiento quirúrgico y de la transición clínica a adultos.

3.1. Asignación de género

La asignación de género es una decisión compleja y crítica. Son los padres, asesorados por un equipo multidisciplinar (pediatras endocrinólogos, cirujanos, urólogos pediátricos, ginecólogos, neonatólogos, genetistas, psicólogos, asistentes sociales, etc.) los que tomarán esta decisión. Es fundamental que se realice en centros de referencia con experiencia en el manejo de ADS/DSD, teniendo en cuenta, entre otros, factores culturales y religiosos de los distintos colectivos, y las implicaciones de esta decisión en la vida adulta de las personas (disforia de género, gonadectomía, insatisfacción con la apariencia de los genitales, etc.).

En la actualidad, los criterios vigentes de asignación de género se fundamentan en 1) los resultados psicosexuales en adultos con diagnóstico etiológico, 2) la fertilidad potencial,

3) las opciones quirúrgicas y 4) la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo en pubertad.

De forma resumida, y siguiendo la clasificación del Consenso de Chicago de 2006^{1,2}, los criterios de asignación de género se desarrollan en la p. 10 y la tabla 5 de la *Guía ADS/DSD*^{5,13}.

3.2. Tratamiento médico

Los casos que asocian déficit adrenal (glucocorticoideo ± mineralocorticoideo) requieren terapia sustitutiva de inmediato con hidrocortisona⁷. En lo que respecta a la terapia sustitutiva con esteroides sexuales para la inducción puberal, no existe un acuerdo generalizado acerca del mejor momento para iniciarla, de las dosis iniciales ni tampoco del ritmo de aumento de las mismas. La mayoría de los grupos destacan la necesidad de iniciar el tratamiento farmacológico con una dosis baja y continuar con un aumento progresivo de la misma, pero con diferencias en cuanto a la edad del inicio y dosificación en los primeros años. Se acepta inducir el desarrollo puberal alrededor de los 11 años de edad ósea en las niñas y de los 12 años en los niños, e incrementar lentamente.

La *Guía ADS/DSD*⁵ contiene en pp. 35 y 37 (tablas 6 y 7) la propuesta más generalizada para el tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales durante la pubertad. También contiene consideraciones terapéuticas detalladas sobre: 1) el tratamiento con andrógenos en el niño prepupal con el fin de estimular el crecimiento del pene; 2) el síndrome de Klinefelter; 3) el síndrome de Turner; 4) el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (CAIS); 5) el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos (PAIS); 6) la deficiencia de 5- α -reductasa; 7) la deficiencia de 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa;

8) la disgenesia gonadal 46,XX; 9) la disgenesia gonadal completa 46,XY; 10) la disgenesia gonadal parcial 46,XY, y 11) el síndrome de persistencia de los conductos müllerianos.

3.3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de las ADS/DSD supone con frecuencia un cambio irreversible en el fenotipo del paciente¹. Su indicación debe realizarse de forma conjunta: la familia con el equipo multidisciplinar que le asesorará. Si es posible, debe participar el paciente en la toma de decisiones. Por este motivo, en los últimos años se ha observado una tendencia a diferir la cirugía hasta una edad en la que el paciente pueda participar^{14,15}. Cuando la cirugía se realice en edades tempranas de la vida, deben evitarse procedimientos mutilantes o irreversibles.

Por último, existe un consenso unánime en que estas intervenciones solo deben practicarse por cirujanos especializados en centros con elevada experiencia.

La *Guía ADS/DSD*⁵ detalla las diferentes intervenciones quirúrgicas que pueden realizarse en ADS/DSD, según las edades y géneros sobre el tubérculo genital (pp. 40 y 41), la vaginoplastia (pp. 41 y 42), las mamas (p. 48), los restos müllerianos (p. 48), la orquidopexia (p. 47) y la criopreservación de gonadas.

Por otro lado, la gonadectomía profiláctica es una decisión compleja. Debe individualizarse teniendo en consideración los riesgos y beneficios de la misma, valorando: 1) el género asignado, si es diferente al sexo gonadal, 2) el riesgo de malignización de la gónada y 3) la función gonadal (tanto hormonal como su potencial

fertilidad)¹⁶. El riesgo de tumor gonadal según la clasificación de ADS/DSD está detallado en la *Guía ADS/DSD*⁵ en pp. 43-47. A este respecto, no hay un consenso universal en relación a la gonadectomía, aunque sí hay acuerdo en que se debería considerar en gónadas disgenéticas o displásicas, especialmente cuando son intra-abdominales¹⁷.

3.4. Transición clínica a adultos

La necesidad de garantizar una atención continuada a lo largo del paso de los servicios pediátricos a los de adultos ha sido puesta de manifiesto en varias especialidades pediátricas, y los pacientes con ADS/DSD son especialmente vulnerables en esta etapa¹⁸.

Existen guías publicadas para preparar la transición del paciente con algunas ADS/DSD como el síndrome de Turner^{19,20}, el síndrome de Klinefelter^{21,22} o la hiperplasia suprarrenal congénita^{23,24}.

Algunas de las características de la transición en las ADS/DSD en general son:

- Exploraciones genitales: en mujeres con ADS/DSD, la exploración vaginal debe contemplarse en algún momento durante su seguimiento. Las mujeres no necesariamente precisan una elongación vaginal, y por lo tanto deben guiar la decisión de si desean o no tener relaciones con penetración y cuándo empezar a tenerlas.
- Gonadectomía y riesgo de malignización: en los pacientes con ADS/DSD con riesgo de malignización gonadal, este debe ser conocido por el paciente y requiere seguimiento en la etapa adulta.

- Problemas psicológicos: varios estudios han puesto de manifiesto la abrumadora necesidad de apoyo psicológico en los pacientes con ADS/DSD durante la adolescencia, que muy probablemente se extiende hasta la etapa adulta.
- Información diagnóstica: la información detallada acerca del diagnóstico a menudo se ofrece al paciente en esta etapa próxima a la transición. Dentro del pronóstico, deben discutirse la fertilidad potencial y las posibilidades de tener hijos mediante distintas técnicas de reproducción asistida. El mejor conocimiento de su condición permite al adolescente o joven adulto recurrir a grupos de apoyo o a las redes sociales para obtener apoyo adicional.

Se puede consultar una propuesta de transición clínica al servicio de adultos para pacientes con ADS/DSD en la *Guía ADS/DSD*⁵ en pp. 51-52.

3.5. Registros

Los profesionales multidisciplinares no consiguen conocer la causa en el 40-50% de los casos de ADS/DSD, sobre todo en aquellos portadores de un cariotipo 46,XY. Ante tal diversidad, complejidad y la necesidad de investigar causas desconocidas, los profesionales necesitan compartir conocimientos, dicho de otro modo, información almacenada en registros²⁵.

Están activos, y a nuestro alcance, dos registros internacionales de DSD ubicados y gestionados por el mismo organismo: el International DSD Registry (I-DSD Registry: <https://www.i-dsd.org/>) para cualquier tipo de DSD y el International CAH Registry (I-CAH Registry: <https://registry.i-cah.org/>), específico para la hiperplasia suprarrenal congénita.

3.6. Asociaciones de soporte y organizaciones sociales

En España existen dos asociaciones de pacientes adheridas a la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) que reúnen personas afectadas por algún tipo de DSD:

- La Asociación Grupo de Apoyo al Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (GrApSIA), constituida en el año 2000 (<https://grapsia.org/>).
- La Asociación Española de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, constituida en el año 2013 (<http://hiperplasiasuprarrenalcongenita.org/>).
- Otras asociaciones a nivel internacional están recopiladas en el trabajo de Lee *et al.*³.

3.7. Organización de la atención sanitaria en España y Europa

En la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) funcionan dos grupos de trabajo dedicados a ADS/DSD: uno sobre la HSC y otro sobre el resto de ADS/DSD (autores de este protocolo). En la Sociedad de Endocrinología y Nutrición (SEEN) funciona un grupo de trabajo dedicado a la identidad de género (GIDSEEN) que también trabaja sobre los ADS/DSD, aunque se dedica más a la transsexualidad.

En España se ha planteado, a nivel del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la necesidad de acreditar un Centro, Servicio, Unidad de Referencia (CSUR) dedicados a enfermedades endocrinológicas. Las sociedades de endocrinología (SEEP y SEEN) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) han presentado una primera

lista de fichas correspondientes a varias patologías y, entre ellas, se entregó una ficha correspondiente a los ADS/DSD (2017).

Se han creado (2017) redes de centros de referencia europeos para enfermedades raras (European Reference Networks for Rare Diseases [ERN]). Una está dedicada a enfermedades endocrinas raras (Rare Endocrine Diseases Reference Network [EndoERN]), con un área sobre los ADS/DSD: “Sex development and maturation” (<http://endo-ern.eu/>).

BIBLIOGRAFÍA

- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus G. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2:148-62.
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006;118:e488-500.
- Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, *et al.* Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85:158-80.
- Mora Palma C, Guerrero-Fernández J, García Suárez L. Ambigüedad genital en el recién nacido. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Guerrero-Fernández J (coord.). *Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica.* 6.ª edición. Madrid: Panamericana; 2018. p. 811-32.
- Guerrero Fernández J, Azcona San-Julían C, Barrero Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño-González LA, *et al.* Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD). En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica [en línea]. Disponible en: https://www.seep.es/images/site/home/GUIA_MANEJO_ADS_DSD_SEEP.PDF [consultado el 17/07/2018].
- Fanelli F, Baronio F, Ortolano R, Mezzullo M, Casio A, Pagotto U, *et al.* Normative basal values of hormones and proteins of gonadal and adrenal functions from birth to adulthood. *Sex Dev.* 2018;12:50-94.
- Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A, en representación del grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Española de Endocrinología. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr (Barc).* 2017;87:63-124.
- Ahmed SF, Keir L, McNeilly J, Galloway P, O’Toole S, Wallace AM. The concordance between serum anti-Mullerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72:814-9.
- Freire AV, Grinspon RP, Rey RA. Importance of serum testicular protein hormone measurement in the assessment of disorders of sex development. *Sex Dev.* 2018;12:30-40.
- Kulle A, Krone N, Holterhus PM, Schuler G, Greaves RF, Juul A, *et al.* Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303 ‘DSDnet’. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:P1-P9.

11. Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. Human chorionic gonadotropin test: old uncertainties, new perspectives, and value in 46,XY disorders of sex development. *Sex Dev.* 2018;12:41-9.
12. Croft B, Ohnesorg T, Sinclair AH. The role of copy number variants in disorders of sex development. *Sex Dev.* 2018;12:19-29.
13. Guerrero Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González L, *et al.* Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD). *Anal Pediatr.* 2018 [en prensa].
14. Karkazis KA. Early genital surgery to remain controversial. *Pediatrics.* 2006;118:814-5.
15. Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, *et al.* Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: if (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016;12:139-49.
16. Spoor JA, Oosterhuis JW, Hersmus R, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, *et al.* Histological assessment of gonads in DSD: relevance for clinical management. *Sex Dev.* 2018;12:106-22.
17. Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86:621-7.
18. Crouch NS, Creighton SM. Transition of care for adolescents with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:436-42.
19. Rubin KR. Turner syndrome: transition from pediatrics to adulthood. *Endocr Pract.* 2008;14:775-81.
20. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, *et al.* Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1517-1526.
21. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163C:55-63.
22. Gies I, Unuane D, Velkeniers B, De Schepper J. Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R67-77.
23. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(Suppl A):S60-66.
24. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:190-7.
25. Kourime M, Bryce J, Jiang J, Nixon R, Rodie M, Ahmed SF. An assessment of the quality of the I-DSD and the I-CAH registries - international registries for rare conditions affecting sex development. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:56.

