
Diagnóstico y manejo de pacientes con anomalías de la diferenciación sexual: Experiencia de la Unidad de Genética Médica de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Francisco Alvarez-Nava, Sandra González-Ferrer y Marisol Soto.

Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Diferenciación sexual, desarrollo sexual anormal.

Resumen. Las Anomalías de la Diferenciación Sexual (ADS) representan un conjunto de enfermedades, heterogéneas tanto en su etiopatogenia como en sus manifestaciones clínicas. Con la finalidad de caracterizar y analizar los aspectos epidemiológicos, clínicos, endocrinos y genéticos de los pacientes con ADS que consultaron a UGM-LUZ en el período 1971-1996, se evaluaron todas las familias que tuvieron al menos un afectado, estableciéndose criterios diagnósticos estrictos para cada entidad. A cada paciente se le practicó estudio citogenético en sangre periférica, determinaciones hormonales, evaluaciones radioecodiagnósticas y estudios anatómohistopatológicos según cada caso en particular. De 391 familias 429 pacientes consultaron por presentar ADS, lo que representa el 5,4% del total de los pacientes que consultaron a UGM-LUZ en el período señalado. Se detectaron 214 (50%) pacientes con diagnóstico definitivo de ADS al cumplir los criterios de inclusión establecidos, distribuidos de la siguiente manera: 139 con Anomalías de los cromosomas sexuales; 36 con hiperplasia adrenal congénita; 21 con síndrome de insensibilidad androgénica completa; 14 con disgenesia gonadal mixta y 4 con hermafroditismo verdadero. Se diagnosticaron 183 pacientes (42,7%) con pseudohermafroditismo masculino y 17 (3,9%) con pseudohermafroditismo femenino, al no llenar los criterios diagnósticos establecidos. 15 (3,4%) pacientes presentaron ADS asociada a un cuadro polimalformativo. Las ADS representan una causa importante de morbilidad en UGM-LUZ. Estas, por ser entidades nosológicas complejas, necesitan de la integración multidisciplinaria del equipo de salud.

Diagnosis and management of patients with abnormalities of sexual differentiation. Experience of the Medical Genetic Unit, University of Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Inves Clín 1998; 39(4): 273-292.

Key words: Sexual differentiation, abnormal sexual development.

Abstract. Abnormalities of sexual differentiation (ASD) represent a group of entities, heterogenous in their etiopathogenesis and clinical manifestations. In order to characterize and analyze the epidemiologic, clinical, endocrine and genetic aspects of patients with ASD consulting UGM-LUZ between 1971-1996, the families that had at least one of its members affected were evaluated. Strict diagnostic criteria to each entity were applied. Cytogenetic, hormonal, radiological, ecographic and anatomopathological evaluations were done in each patient. From 391 families, 429 patient consulted with ASD. They represent 5.4% of the patient who consulted to UGM-LUZ in the same period. 214 (50%) patients with definitive diagnosis of ASD were identified to fill the established inclusion criteria. The distribution was the following: 139 with anomalies of the sexual chromosomes; 36 with congenital adrenal hyperplasia; 21 with complete androgen insensitivity syndrome; 14 with mixed gonadal dysgenesis; and 4 with true hermaphroditism. 183 (42.7%) patients with male pseudohermaphroditism and 17 (3.9%) with female pseudohermaphroditism were diagnosed as they did not fulfill the established diagnostic criteria. 15 (3.4%) patients presented ASD associated to a polimalformative syndrome. The ASD are very complex entities, they need the participation of an interdisciplinary team for their diagnosis and management process.

Recibido: 23-9-97. Aceptado: 13-3-98.

INTRODUCCIÓN

Las Anormalidades de la Diferenciación Sexual (ADS) se definen como un desarrollo inadecuado de las gónadas, del sistema de los conductos genitales internos o de los órganos genitales externos o asociaciones de estas manifestaciones. La ambigüedad de los órganos genitales externos puede presentarse como una masculinización incompleta del varón o una virilización franca de la

mujer. También puede manifestarse como una mínima alteración de ellos (hipospadias, criptorquidia unilateral, clitoromegalia leve). Por otra parte, la presencia de fenotipos masculinos y femeninos normales no descartan la posibilidad de anomalías similares, si bien no manifestadas al momento del nacimiento, pueden hacerse evidentes durante etapas más tardías de la infancia y la pubertad (1).

Como se puede ver, es notoria la complejidad del proceso de diferenciación sexual, la versatilidad de las manifestaciones clínicas de dichas condiciones y los determinantes genéticos y/o ambientales (tanto internos como externos) que potencialmente pueden influir en la diferenciación sexual; por lo que la asistencia a tales pacientes debe ser dada por un grupo multidisciplinario constituido por pediatras, endocrinólogos, cirujanos, genetistas y psicólogos, entre otros.

La Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia (UGM-LUZ) es el centro público de la región occidental de Venezuela que recibe el mayor número de pacientes con trastornos determinados total o parcialmente por factores genéticos referidos desde los estados Zulia, Falcón, Trujillo y Mérida, así como la parte nororiental de Colombia; por lo que el flujo de pacientes es importante. Sin embargo, hasta la fecha no han sido evaluadas las ADS presentes en los pacientes que consultan a UGM-LUZ, por lo que se hace necesario el análisis de su frecuencia y del comportamiento de variables epidemiológicas, clínicas, endocrinas y genéticas, que permitan determinar prioridades nosológicas y establecer esquemas de conducta y tratamiento en estos trastornos que afectan un área tan importante en el ser humano como lo es el sexo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Se analizaron todas las historias médicas familiares de los pa-

cientes referidos a la UGM-LUZ, en el lapso comprendidos entre 1971 y 1996; los cuales tienen al menos un afectado con los siguientes diagnósticos: anomalías de los cromosomas sexuales, hiperplasia adrenal congénita, síndrome de insensibilidad androgénica completa, disgenesia gonadal mixta y hermafroditismo verdadero.

De cada una de las historias médicas de UGM-LUZ, se tomaron los siguientes datos: edad del propósito al momento del diagnóstico, edad materna y paterna al momento de la concepción, lugar de nacimiento del propósito, de sus padres y de sus abuelos, apellidos de los abuelos, consanguinidad, isonimia, otros afectados en la familia, antecedentes perinatales y obstétricos, exposición a teratógenos, peso y talla al nacer, complicaciones neonatales, desarrollo psicomotriz, examen físico general, peso y talla al momento del examen físico, examen físico del área genital. Los pacientes se citaron nuevamente y se les practicó examen físico general y del área genital.

Se midieron las concentraciones séricas de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, hormona foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol por métodos de radioinmunoensayo. Se practicó prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana a razón de 3.000 U/m² I.M. por tres días. Las muestras de sangre se tomaron a las 8:00 a.m. bajo condiciones basales y en ausencia de tratamiento. En caso de haber estado re-

cibiendo tratamiento, éste se suprimió gradualmente en 7 ó 15 días. Se practicó análisis cromosómico de alta resolución de linfocitos de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina por 72 horas y sincronizados con metotrexate. Se analizaron un número mínimo de 50 metafases con bandas GTG. Se practicaron estudios por imágenes a través de ecograma pelviano, urografía de eliminación, uretrocistografía miccional retrógrada, genitografía, etc. El estudio macro y microscópico de tejido gonadal extraído por biopsia o gonadectomía se estudio por el servicio de anatomía patológica de los diferentes hospitales de atención terciaria de nuestra localidad.

Para cada entidad nosológica se establecieron los siguientes criterios diagnósticos mínimos con la finalidad de obtener un diagnóstico definitivo en cada uno de los pacientes estudiados:

I. Anomalías de los cromosomas sexuales (ACS): Detección de anomalías de los cromosomas sexuales en el estudio citogenético.

II. Hiperplasia adrenal congénita (HAC):

A. Mujer Virilizada: (1) Genitales Externos: Ambiguos. (2) Cariotipo: 46,XX. (3) Evaluación hormonal: (a) 17-OHP sérica: >200 ng/dl ó (b) 17-Cetosteroides urinarios en 24 horas: (> 2 mg en 24 horas en menores de 12 años y de >6 mg en 24 horas en mayores de 12 años). (4) Genitales Internos: Femeninos, corroborados por: (a) laparoscopia y/o biopsia gonadal, o estudios radioló-

gicos y/o ecográficos. (5) Signos de Virilización Postpuberal (si no es tratada). (6) Desequilibrio Hidroelectrolítico Criterios para la Variedad Perdedora de Sal (PS) corroborado por: clínica, electrolitos séricos y mejoría en los parámetros mencionados postterapia con glucocorticoides. (7) Disminución o desaparición de los signos virilización con terapia substitutiva a largo plazo. (8) Historia Familiar positiva si el primer afectado de la familia reúne todos los criterios anteriores.

B. Varón: (1) Genitales externos: masculinos no ambiguos. (2) Cariotipo: 46,XY. (3) Evaluación hormonal: lo mismo que para mujer virilizada. (4) Signos de pseudopubertad precoz. (5) Desequilibrio hidroelectrolítico: igual que para mujer virilizada. (6) Disminución o desaparición de los signos virilización precoz con terapia substitutiva a largo plazo. (7) Historia familiar positiva: igual que para mujer virilizada.

III. Síndrome de insensibilidad androgénica completa (SIAC):

(1) Fenotipo general: femenino. (2) Genitales externos: femeninos, no ambiguos. (3) Genitales internos: derivados müllerianos ausentes. (4) Gónadas: testículos bilaterales. (5) Signos postpuberales: (a) Desarrollo mamario: presente. (b) Virilización: ausente. (c) Vello axilar y púbico: escaso o ausente. (8) Estudio Citogenético: 46,XY.

IV. Disgenesia gonadal mixta (DGM): (1) Derivados müllerianos y/o wolffianos. (2) Alguna de las siguientes características gonadales:

(a) Tejido testicular inmaduro bilateral intrabdominal o escrotal. (b) Tejido testicular inmaduro intrabdominal o escrotal con gónada en estría contralateral.

V. Hermafroditismo Verdadero (HV): Presencia de túbulos seminíferos y de folículos ováricos en gónadas opuestas o en la misma estructura gonadal.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuatrocientos veintinueve (429) pacientes de 391 familias consultaron a UGM-LUZ por presentar alguna anomalía de la diferenciación sexual, lo que representa el 5,4% (429/7.925) del total de los pacientes que consultaron a UGM-LUZ en el período 1.971-1996. Se detectaron 214 (50%) pacientes con diagnóstico definitivo de ADS al cumplir los criterios de inclusión para los diferentes trastornos mencionados, distribuidos de la siguiente manera: 139 (65%) pacientes con anomalías de los cromosomas sexuales, 36 (16,8%) pacientes con hiperplasia adrenal congénita, 21 (9,8%) pacientes con síndrome de insensibilidad androgénica completa, 14 (6,6%) pacientes con disgenesia gonadal mixta y 4 (1,8%) pacientes con hermafroditismo verdadero.

Se diagnosticaron 183 pacientes (42,7%) como pseudohermafroditismo masculino (PHM) y 8 (1,8%) como pseudohermafroditismo femenino (PHF) al no llenar los criterios diagnósticos establecidos para los diferentes trastornos discutidos. No se incluyeron en este trabajo 15 pa-

cientes (3,5%) quienes presentaron ADS asociado a un cuadro sindrómico o polimalformativo (Síndrome de Laurence-Moon-Bield, Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, Síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser, Síndrome de Prader-Willi, Hipogonadismo Hipogonadotrópico, etc.). Tampoco se incluyeron 9 pacientes (2%) con sospecha diagnóstica de disgenesia gonadal pura 46,XX por no existir corroboración histológica de gónadas disgenéticas bilaterales.

De cada 100 pacientes que consultaron a UGM-LUZ en el período 1971-1996 más de 5 presentaron alguna anomalía en la diferenciación sexual. Éstas se presentaron como un desarrollo inadecuado de las gónadas, del sistema de los conductos internos o de los genitales externos o asociaciones de estas manifestaciones.

En relación a las anomalías de los cromosomas sexuales (ACS) el mayor número de pacientes estuvo representado por individuos con variantes citogenéticas del síndrome de Turner que incluyeron monosomía pura, monosomía en mosaico, anomalías estructurales del X (Isocromosoma del brazo largo del X, cromosoma X en anillo, etc.) (Tabla I). En relación a la edad materna y a la edad paterna al momento del nacimiento del propósito ésta se agrupó alrededor de la edad óptima reproductiva, producto de un mayor número de individuos que procrean a esta edad o a que la edad materna o paterna no influyen en los eventos involucrados en estas anomalías cromosómicas (Tabla II). Estos re-

TABLA I
HALLAZGOS CITOGENÉTICOS EN PACIENTES CON FENOTIPO Y ANOMALÍAS DE
LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Cariotipo	N	%
45,X	49	40,8
45,X/46,XX	28	23,3
46,XX/47,XXX	16	13,4
45,X/46,Xi(Xq)	7	5,8
45,X/46,XrX	3	2,5
45,X/46,XX/47,XXX	3	2,5
47,XXX	3	2,5
Otros	11	9,2
Total	120	100,0

TABLA II
DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD MATERNA Y PATERNA AL MOMENTO
DEL NACIMIENTO DEL PROPÓSITO EN PACIENTES CON FENOTIPO FEMENINO
Y ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Edad (Años)	Materna		Paterna	
	n	%	n	%
< 16	1	0,8	-	-
16-19	9	7,5	3	2,5
20-24	25	20,8	9	7,5
25-29	34	28,3	23	19,1
30-34	12	10,0	34	28,3
35-39	14	11,7	20	16,8
40-44	3	2,5	12	10,0
>44	2	1,7	11	9,2
NE	20	16,7	8	6,6
Total	120	100,0	120	100,0

sultados son similares a los de Hook y Hamerton (2) y Jacobs y col (3). Estudios más detallados y con un mayor número de muestras podrán dilucidar esta controversia. Usualmente, en el individuo 45,X, el único cromosoma X presente es de origen

materno; en otras palabras, el error meiótico es por lo general paterno. Se desconoce las bases de esta inusualmente alta frecuencia de no disyunción de los cromosomas X ó Y en la meiosis paterna en esta enfermedad (4-6) pero se asume que ni la

edad materna ni la edad paterna juegan papel etiológico importante en los eventos de no disyunción involucrados en la monosomía 45,X (7-9).

En relación con el grupo que presentaron fenotipo masculino con ACS, éstos se agrupan alrededor de variantes cromosómicas del síndrome de Klinefelter (47,XXY; 46,XY/47,XXY) (Tabla III). En relación a la edad materna y paterna, éstas se agruparon alrededor de la edad óptima reproductiva (Tabla IV). Jacobs y col. (8) reportaron un aumento en la edad materna en los casos asociados con errores en la meiosis I materna. Sin embargo, se ha encontrado que la mitad de los casos de síndrome de Klinefelter resultan de errores en la meiosis I paterna, un tercio se debe a errores en meiosis I materna y el resto por errores en meiosis II materna o por errores mitóticos postcigóticos que producen mosaicismo (10). Debido al bajo número de la muestra y más probable-

mente a los factores etiopatogénicos involucrados no se aprecia la influencia de la edad materna avanzada en este trabajo.

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un conjunto sindromático de deficiencias enzimáticas en la esteroidogénesis adrenal, donde el déficit de 21-Hidroxilasa (21-OHasa) es la causa más común (11). En este trabajo, la ambigüedad genital representó el 92% (33/36) de los motivos de consulta. Se reconoce a la HAC como la causa más frecuente de las alteraciones de la diferenciación sexual en el período neonatal, por lo que en todo recién nacido con ambigüedad genital sin gónada palpable se debe descartar HAC. Sin embargo, como el recién nacido masculino afectado de HAC debido a deficiencia de 21-OHasa no presenta ambigüedad genital, todo neonato o lactante menor masculino con desequilibrio hidroelectrolítico, debe pensarse en HAC, más si tiene historia familiar positiva de muertes

TABLA III
HALLAZGOS CITOGENÉTICOS EN PACIENTES CON FENOTIPO MASCULINO Y ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Cariotipo	N	%
47,XXY	9	47,4
46,XY/47,XXY	3	15,7
48,XXYY	2	10,5
47,XXX)	2	10,5
46,XY sat	1	5,3
46,XX/46,XY	1	5,3
48,XXXXY/49,XXXXY	1	5,3
Total	19	100,0

TABLA IV
DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD MATERNA Y PATERNA AL MOMENTO DEL
NACIMIENTO DEL PROPOSITO EN PACIENTES CON FENOTIPO MASCULINO Y
ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Edad (Años)	Materna		Paterna	
	N	%	N	%
< 16	-	-	-	-
16-19	-	-	1	5,3
20-24	6	31,6	2	10,5
25-29	6	31,6	8	42,1
30-34	1	5,2	1	5,3
30-39	2	10,5	2	10,5
40-44	3	15,9	3	15,8
>44	1	5,2	2	10,5
Total	19	100,0	19	100,0

neonatales o de ambigüedad genital, ya que la variedad clínica más frecuente en esta entidad es la Perdedora de Sal, como se corrobora en este trabajo, por lo que es factible que con cierta frecuencia los recién nacidos masculinos con HAC fallezcan por una insuficiencia adrenal erróneamente no diagnosticada.

La utilización de criterios estrictos clínicos y paraclínicos en este trabajo, podrían conducir a un subregistro, sin embargo, es necesario, ya que en muchas ocasiones la utilización de parámetros clínicos como la ambigüedad genital, por sí solos no son definitivos para diagnosticar un paciente con cariotipo 46,XX como HAC. Es más, la utilización de una determinación urinaria de 17-cetosteroides en 24 horas podría producir falsos negativos y falsos positivos, y aunque se reconozca una sensibilidad de hasta el 90% (12) no es una prueba específica

para HAC, ya que cualquier sobreproducción de andrógenos (p. ej., adenoma adrenal) podría dar falsos positivos para HAC (13). Por otra parte, la determinación de 17-OHP en el período neonatal puede dar falsos positivos sobre todo en recién nacidos prematuros, de bajo peso o que están sometidos a estrés (cuadro séptico, dificultad respiratorio, etc.) (14, 15). Sin embargo, se recomienda la determinación de 17-OHP sérica para corroborar el diagnóstico presuntivo de HAC debido a deficiencia de 21-OHasa, ya que es un hallazgo bioquímico constante en el bloqueo de 21-OHasa.

Debido al área de influencia que tiene UGM-LUZ (estados Zulia, Falcón, Lara, Mérida, Trujillo e incluso la república de Colombia) (16), es de esperar, por una parte que el mayor número de pacientes nacieran en la ciudad de Maracaibo, y por otra parte que existieran pacien-

tes provenientes de las áreas de influencias mencionadas. Así, se observa que más de la mitad de los pacientes nacieron en el estado Zulia. Sin embargo, al analizar el lugar de nacimiento de los padres se observó, que aunque el mayor número nacieron en el estado Zulia, proporcionalmente disminuyó con respecto a otras áreas geográficas, las cuales o mantuvieron su proporción o la aumentaron (Tabla V). Igual situación se presentó al analizar los lugares de nacimientos de los abuelos de los afectados, lo que orienta hacia el probable origen común de los genes de HAC en los pacientes examinados en UGM-LUZ. Por otra parte, se recogió consanguinidad en el 21% de los casos e isonimia en 27%. Resultados similares han sido reportados por Layrisse y col estudiando haplotipos del complejo de histocompatibilidad mayor entre pacientes venezolanos con HAC (17) y por Arias para otras enfermedades autosómicas recesivas en Venezuela (18).

Muy pocos pacientes alcanzaron un peso y una talla para su edad y peso en el P50. La mayoría tenían un peso y una talla por debajo del P50 (Tabla VI). Esta observación no es diferente a lo encontrado en otras series (12, 19, 20). La afectación del crecimiento puede deberse a varias causas, entre otras, condición socioeconómica (malnutrición e imposibilidad del cumplimiento del tratamiento) en los pacientes, deficiencia de mineralocorticoides, crisis perdedoras de sal recurrentes que implican la administración de altas dosis de glucocorticoides, etc.

El síndrome de insensibilidad androgénica completa (SIAC) es la forma más frecuente de pseudohermafroditismo masculino y su frecuencia oscila entre 1/20.000 y 1/64.000 recién nacidos varones (21-24). Este trastorno es la tercera causa en orden de frecuencia de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal y de la ausencia congénita de vagina (22). En este trabajo, los principales motivos de consulta resultaron amenorrea primaria (pacientes postpúberes), seguido de hernia inguinal (pacientes prepúberes). Ocasionalmente, se detectaron 4 casos por historia familiar positiva. Resultados similares han sido reportados por Lukusa y col. (25). No hubo ningún hallazgo llamativo en relación al lugar de nacimiento de los propósitos ni de sus abuelos maternos. Así mismo, los apellidos de los abuelos maternos, no resultaron un buen indicador para comprobar si existía, en caso de existirlo, un efecto fundador en nuestros pacientes.

El desarrollo de las mamas después de la pubertad, el hábito general y la distribución de la grasa corporal resultaron de tipo femenino, por lo que la mayoría de nuestros pacientes con SIAC mostraron un aspecto auténticamente femenino. El desarrollo psicosexual resultó inequívocamente femenino en cuanto a su conducta e instintos maternos. El vello axilar y púbico, en pacientes postpúberes, resultó escaso o ausente, aunque se observó cierto grado de vello en el pubis. No hubo signos de virilización postpu-

TABLA V
LUGAR DE NACIMIENTO EN HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA

Estado	Propósito		Padres		Abuelos	
	n	%	n	%	n	%
ZULIA	25	70	33	50	38	38
Maracaibo	14	56	12	37	13	34
Cabimas	6	24	5	15	3	38
Sinamaica	2	8	2	6	4	11
San José	1	4	1	3	—	—
Caja Seca	1	4	—	—	—	—
San Rafael	1	4	1	3	—	—
Bobures	—	—	2	6	—	—
Carrasquero	—	—	2	6	—	—
La Villa	—	—	2	6	6	16
Santa Bárbara	—	—	1	3	2	5
Mene Grande	—	—	1	3	-	—
Altagracia	—	—	1	3	2	5
Ciudad Ojeda	—	—	1	3	—	—
Cojoro	—	—	1	3	4	11
Lagunillas	—	—	1	3	—	—
La Ensenada	—	—	—	—	1	2
Ceuta	—	—	—	—	1	2
Machiques	—	—	—	—	1	2
FALCON	4	11	13	20	19	21
LARA	3	8,5	4	6	8	8,5
TRUJILLO	2	5,5	4	6	7	7,5
BOLIVAR	1	2,5	1	1,5	3	4,5
CARABOBO	1	2,5	1	1,5	—	—
MERIDA	—	—	5	7,5	7	7,5
ANZOATEGUI	—	—	1	1,5	—	—
MIRANDA	—	—	1	1,5	—	—
NUEVA ESPARTA	—	—	—	—	2	2,5
PORTUGUESA	—	—	—	—	1	1,5
COLOMBIA	—	—	3	5,5	3	4,5

TABLA VI
DISTRIBUCIÓN DE PESO Y TALLA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN
PACIENTES CON HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA

Percentiles	Peso		Talla	
	N	%	N	%
< P3	8	22,22	10	27,28
<P3<P50	13	36,11	12	33,33
P50	5	13,9	4	11,11
>P50<P97	6	16,66	6	16,67
>P97	4	11,11	4	11,11
Total	36	100,00	36	100,00

beral en nuestros pacientes. Los genitales externos resultaron inequívocamente femeninos y el clitoris tenía un tamaño normal. Todas estas características clínicas son reportadas por diversos autores (10, 22, 26-29). Hubo dos casos, ambos prepúberes, que presentaron adosamiento de labios menores, signo mínimo de virilización. En todos los pacientes, la vagina era más o menos corta, dependiendo del grado de aporte de los conductos müllerianos en la formación de ésta.

No se encontraron en los pacientes descritos ningún órgano genital interno a excepción de los testículos que en su mayoría resultaron de ubicación abdominal. Los hallazgos histológicos de las gónadas están en concordancia con los reportados por otros autores (29, 30). En los pacientes prepúberes, los testículos eran histológicamente similares a los testículos no descendidos en varones normales, pero en los testículos postpuberales se presentaron las siguientes anormalidades: 1) pequeños túbulos seminífe-

ros que consistieron principalmente de células de Sertoli; 2) pocas espermatogonias y ausencia de espermatozoides; y 3) hiperplasia de las células de Leydig, las cuales a menudo se presentaron en grupos.

Todos los pacientes reportados con SIAC resultaron menores de 30 años y ninguno desarrolló tumor gonadal al momento del diagnóstico. Esto no es sorprendente, ya que el riesgo de desarrollo tumoral es casi nulo antes de los 14 años y de 4,6% a la edad de 25 años (31). Dewhurst (26) y Manuel y col (31) no encontraron neoplasia en sus series de 82 y 23 pacientes con SIAC, respectivamente. Lukusa y col encontraron resultados similares (25). Morris y Mahesh documentaron sólo un paciente con SIAC menor de 20 años y neoplasia gonadal (28). Por lo que la prevalencia de neoplasia testicular en pacientes con SIAC menores de 30 años parece ser inferior al 4%, un riesgo casi similar al encontrado en varones normales criptorquídicos (32). Por todas estas razones, algunos autores proponen que la gona-

dectomía debe diferirse hasta que ocurran completamente los cambios de feminización puberal (25, 27, 31). Sin embargo, la extirpación prepuberal está indicada si los testículos se encuentran en la región inguinal o en los labios mayores y producen molestias o hernias, para así, limitar el número de intervenciones quirúrgicas (32). Si se extraen los testículos en una edad prepuberal, se requiere tratamiento estrogénico a una edad adecuada para garantizar el crecimiento normal y el desarrollo de las mamas. Si la extirpación se efectúa después de la pubertad, se observaran síntomas de menopausia y otros signos derivados de la supresión de los estrógenos, por lo que es necesario el tratamiento hormonal substitutivo.

En la disgenesia gonadal mixta (DGM) la ambigüedad de los genitales externos es la presentación clínica más frecuente (33-35) lo cual concuerda con lo descrito en este trabajo y que representó un 71% (10/14). Uno de 10 casos con ambigüedad genital resultó referido a UGM-LUZ en el periodo neonatal, precisándose su diagnóstico a una edad mayor de 2 años, con las graves consecuencias tanto somáticas como psicológicas que trae la asignación del sexo a edades más tardías, no solamente en el individuo afectado, sino también en el grupo familiar. Los 4 pacientes restantes resultaron referidos por uno o varios de los siguientes motivos: baja talla, signos de síndrome de Turner, amenorrea primaria, ausencia del desa-

rollo de los caracteres sexuales secundarios y esterilidad.

En relación a los órganos genitales internos, todos los pacientes presentaron derivados müllerianos, y ocasionalmente (6/14: 43%) presentaron derivados wolffianos (Tabla VII). Sin embargo, en ningún caso se logró evidenciar vesícula seminal, aunque se reconoce que esta última tiene mayor sensibilidad a las hormonas testiculares que otros derivados wolffianos (36-37). Aun cuando hubo presencia de tejido testicular, en 8 de 15 gónadas (53%) se pudo comprobar presencia de trompas de Fallopio ipsilateralmente y en sólo 6 (43%) (Tabla VII) casos se comprobaron derivados wolffianos, lo que sugiere que aunque macroscópicamente las gónadas semejen testículos, microscópica y funcionalmente son anormales, secretando cantidad insuficiente del factor de inhibición mülleriano o de testosterona. En relación al tejido testicular se observa una relación inversa entre la edad del paciente y la desorganización y atrofia testicular. Así, cuando la biopsia gonadal se procesó en edades tempranas de la vida se pudo detectar en los túbulos seminíferos células germinativas primitivas (espermatogonias) y a medida que avanzaba la edad y el momento del estudio histopatológico, los túbulos seminíferos se observaron delimitados por tejido fibroconectivo hasta llegar a evidenciarse islotes de túbulos seminíferos aislados y separados por grueso estroma de tejido conectivo. Similares hallazgos encontraron Robboy y col (34).

TABLA VII
DIGENESIA GONADAL MIXTA: HALLAZGOS CLÍNICOS, CITOGENÉTICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS

Edad	Genitales	Cariotipo	Gónadas		Derivados Müllertianos		Derivados Wolffianos		Sexo de Crianza	Motivos de Consulta
			Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq		
4,5	A	45,X/46,XY	EG	TD	SI	NO	NO	NO	F	AG
0,8	A	45,X/46,XY	TD	EG	SI	SI	NO	NO	F	AG
3,5	A	45,X/46,XY	EG	TD	SI	NO	NO	SI	F	AG
19,2	A	45,X/46,XY	TD	TD	NO	SI	SI	NO	M	AG
15,3	A	45,X/46,XY	EG	TD	SI	SI	NO	NO	F	PR
21,4	A	45,X/46,XY	EG	TD	SI	SI	NO	NO	F	PR, AP
17,4	F	45,X/46,XY	EG	TD	SI	SI	NO	NO	F	AG
39,4	M	45,X/46,XY	TD	TD	NO	NO	SI	SI	M	Esterilidad
9,0	A	46,XY	EG	TD	SI	SI	NO	NO	F	AG
16,5	F	46,XY	EG	TD	SI	SI	NO	NO	F	PR
16,3	A	46,XY	G	TD	SI	SI	NO	NO	F	PR, AP
0,1	A	46,XX	TD	EG	SI	SI	SI	SI	M	AG
4,9	A	46,XX/46,XY	EG	TD	NO	SI	NO	NO	M	AG
19,9	A	46,Xi(Xq)	TD	EG	SI	SI	NO	NO	F	PR, AP

Der: Derecho, Izq: Izquierdo, A: Ambiguos, EG: Etestria Gonadal, TD: Testículo Disgenético, F: Femenino, M: Masculino, AG: Ambigüedad Genital, PR: Pubertad Retardada, G: Gonado-blastoma. La edad expresada en años.

Los testículos del paciente adulto con fenotipo claramente virilizado estuvieron completamente atróficos, sin evidencia de espermatozoides, espermátidas ni espermatogonias.

En este trabajo no hubo reporte de desarrollo de tumores gonadales, aun cuando se menciona la aparición de los mismos en aproximadamente un 30% en pacientes con DGM (35). Sin embargo, la extirpación gonadal en el momento del diagnóstico se practicó en todos los pacientes con DGM, a excepción de los testículos escrotales de los 4 pacientes criados como varones. Aunque se ha establecido que los testículos escrotales en un paciente con DGM pueden permanecer en su lugar ya que no tienden a desarrollar neoplasias, es necesario el seguimiento cuidadoso de los mismos ya que se han reportado pacientes con neoplasia en testículos escrotales (35, 37).

En este trabajo se incluyen en el espectro de DGM 3 pacientes que no poseen cariotipo 45,X/46,XY ni cariotipo 46,XY. (Tabla VII). Estos tres pacientes presentaron AG con asimetría gonadal y persistencia de derivados müllerianos y derivados wolffianos ocasionales, criterios diagnósticos cardinales de DGM (38, 39, 40).

Los casos de ausencia de secuencias del cromosoma Y en DGM 45,X e integridad del ADN del cromosoma Y en individuos 46,XY no mosaicos con estrías unilaterales y testículos contralaterales pueden sugerir que el mosaicismo por sí sólo no puede explicar la insuficien-

cia completa o parcial de la diferenciación testicular en sujetos con aneuploidía del Y (41). Se puede argumentar que en el caso de DGM 45,X/46,XY, el fenotipo gonadal depende de la prevalencia de células 46,XY contra células 45,X en la gónada durante el desarrollo embrionario que posteriormente puede reflejar la prevalencia relativa de la línea celular 45,X en la gónada en estría contra la prevalencia de línea celular 46,XY en el testículo ya formado. Este argumento no ha sido confirmado (42). Al contrario, los trabajos de Davidoff y Federman (39); Ayuso y col. (43); Berkovitz y col. (44); Donahoe y col. (45); Kofman-Alfaro y col. (46); Robboy y col. (34); Wallace y Levin (35) y Méndez y col. (47); indican que en la mayoría de los pacientes con DGM no existe una correlación entre los parámetros clínicos, endocrinos, citogenéticos ni histopatológicos. Finalmente en las alteraciones de la diferenciación gonadal, especialmente la DGM deberían investigarse anomalías del Factor de Diferenciación Testicular (hoy considerado el gen SRY) o de sus genes reguladores, los cuales podrían estar alterados de alguna manera, lo que permitiría un mejor entendimiento de la diferenciación gonadal (48).

El Hermafroditismo Verdadero (HV) es una rara causa de ambigüedad genital en el recién nacido (32, 36, 49). Se requiere para el diagnóstico la presencia de tejido gonadal masculino y femenino. De los cuatro pacientes descritos en este trabajo sólo dos poseen tanto derivados

müllerianos como derivados wolffianos; lo que sugiere que el componente testicular de la gónada secretó en cantidad insuficiente testosterona y factor de inhibición mülleriano. El ovotestis es la gónada más común en el HV (37, 50, 51). De ocho gónadas estudiadas siete correspondieron a ovotestis; la gónada restante resultó una gónada rudimentaria. Esta última combinación (ovotestis/gónada rudimentaria) es la más rara reportada por la literatura y ocurre en el 5 % de los casos (50). Este paciente presentó un cariotipo 46,XY, un hallazgo también infrecuente (39), presente en 11,6% de todos los casos (52). Este caso cumple con los criterios de HV debido a la presencia de túbulos seminíferos y folículos ováricos en un individuo. Este caso no debe ser confundido con DGM.

Un gran número de pacientes (191) resultaron catalogados en los diagnósticos de PHM y PHF por no reunir criterios de inclusión suficientes como para ser clasificados en una enfermedad definida de ADS. Esto es más llamativo para PHM donde el diagnóstico definitivo es endocrino y puede ir desde enfermedades con defecto parcial en el receptor celular de los andrógenos, defectos en la síntesis de andrógenos testiculares o adrenales (deficiencias de 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17α -hidroxilasa, $20,22$ -desmolasa) o defectos en la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona (deficiencia de 5α -reductasa). Como se aprecia el metabolismo y acción de los andrógenos es muy

complejo y cualquier alteración en algún paso de esta vía en un feto masculino antes de la diferenciación sexual puede conducir a una anomalía en ésta, haciéndose el diagnóstico difícil y costoso ya que se requieren múltiples determinaciones hormonales con o sin estimulación, determinación de defecto de receptores y/o enzimáticos, con los cuales no se cuentan en el estado Zulia o no son accesibles a los pacientes.

De esta deficiencia en el diagnóstico surgen tres necesidades muy importantes a ser llenadas: 1) La realización y el mantenimiento de un grupo interdisciplinario compuesto por pediatras, endocrinólogos, cirujanos pediatras, genetistas, psicólogos, etc. para el estudio y diagnóstico de PHM y PHF en particular y de las ADS en general. 2) La realización y el cumplimiento de un protocolo de diagnóstico y tratamiento para las ADS discutido en mesas de trabajos compuestas por las partes involucradas en el manejo de dichas enfermedades. Este protocolo de trabajo deberá ser cumplido, en la medida que le competa, por parte del médico a quien consulta por primera vez la familia del individuo afectado con ADS, con la referencia oportuna a los otros integrantes del equipo de salud. 3) Garantizar pruebas diagnósticas necesarias para alcanzar un diagnóstico definitivo.

Con la realización y el cumplimiento de estas tres necesidades por parte de todos los miembros de este equipo se desprenden dos metas innegables en beneficio del pa-

ciente: 1) El estudio completo y sistemático del individuo afectado en el menor tiempo y gastos posibles que llevaría a: 2) El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno que evitaría secuelas físicas y psíquicas no sólo del paciente sino también del grupo familiar.

Siendo el PHM un conjunto de enfermedades difíciles, diversas y complejas, surge una línea de investigación que involucra el diagnóstico y tratamiento del afectado y el asesoramiento de la familia involucrada. El diagnóstico molecular, aunque costoso, puede ser definitivo y permitirá la correlación fenotípica y genotípica del individuo afectado (53).

El estudio molecular con PCR del SRY (FTD) y su posterior secuenciación permitirá una mejor comprensión de la etiología en pacientes con DGM y HV con una línea celular XY. El estudio de esta secuencia génica y de otros marcadores moleculares del cromosoma Y en pacientes con DGM y HV con cariotipo sin línea celular 46,XY detectados en este trabajo, ayudará a un mejor entendimiento de estas condiciones. Otra área identificada como importante en relación con las ADS es la de detectar la presencia de material proveniente del cromosoma Y en individuos con Monosomía Pura del Cromosoma X o con fenotipos inexplicables. La reciente disponibilidad de las sondas de ADN para la detección de secuencias del cromosoma Y proporciona una solución parcial a este problema. En el futuro, las técnicas del ADN, complementarias a las ci-

togenéticas, formarán parte de la rutina del enfoque diagnóstico de laboratorio de ADS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REINDOLLAR R.H., THO S.P.T., McDONOUGH, P.G.: Anormalidades de la diferenciación sexual: evaluación y tratamiento. Clin North Obstet Gynecol 1990; 30: 663-678.
2. HOOK E.B., HAMERTON J.L.: The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies en: Hook E.B. and Porter I.H., Eds. Population Genetics. New York: Academic Press. 1977. p. 63-79.
3. JACOBS P.A., HASSOLD T.J., HARVEY J. y col.. The origin of sex chromosome aneuploidy. Molecular and cytogenetics studies of non-disjunction. Alan R. Liss, Inc. 1989; 311:135-151.
4. HASSOLD T., KUMLIN E., TAKAESU N. y col.. Determination of parental origin of sex chromosome monosomy using restriction fragment length polymorphisms. Am J Hum Genet 1985; 37: 965-972.
5. HOOK E.B., WARBURTON D.: The distribution of chromosome genotypes associated with Turner's Syndrome. Livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnor-

- malities or mosaicism. *Hum Genet* 1983; 64: 24-27.
6. SANGER R., TIPPETT P., GAVIN J. y col.: Xg groups and sex chromosome abnormalities in people of northern European ancestry. An Addendum. *J Med Genet* 1977; 14: 210-211.
 7. DE LA CHAPELLE C.: Sex chromosome abnormalities en: Emery A.E.H., Rimoin D.L., Eds. *Principles and Practice of Medical Genetics*. Churchill Livingstone, London, 1990; p 273-299.
 8. JACOBS P.A., HASSOLD T.J., WHITTINGTON E. y col.: Klinefelter's syndromes: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 1988; 52: 93-109.
 9. ZINN A.R., PAGE D.C., FISHER E.M.C.: Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet* 1993; 9: 90-93.
 10. GRUMBACH M.M., CONTE F.A.: Disorders of sexual differentiation en: Wilson, J.D., Foster D.W. Eds, *Williams' Textbook of Endocrinology*, 7th ed. Saunders, Philadelphia, 1992; p. 312-401.
 11. WHITE P.C., NEW M.I.: Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 6-11.
 12. RODRÍGUEZ-LEÓN G.A., BAUTISTA-ROJAS J.L., DORANTES-ÁLVAREZ L.M.: *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 1990; 47: 562-566.
 13. FONSECA-CHACÓN E., PARODI-HUECK L., AGUILAR J. y col.: Adenoma Adrenal Virilizante. *Rev Acad Med Zulia* 1989; 22: 84-87.
 14. NEW M.I., DUPONT B., GRUMBACH K. y col.: Congenital adrenal hyperplasia and related conditions. In the *Metabolic Basis of Inherited Diseases*. 5th. Ed. McGraw-Hill. New York. 1985; p. 973-1000.
 15. PANG S., WALLACE M.A., THULINE H.C. y col.: World-wide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81: 866-874.
 16. GONZÁLEZ-FERRER S., PINEDA-DEL VILLAR L., BRITO J. y col.: Enfermedades hereditarias y malformaciones congénitas en la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia. Años: 1983-1992. *Invest Clín* 1995; 2: 47-60.
 17. LAYRISSE Z., WHITE C., GUNCZLER P. y col.: Sharing of MHC haplotypes among apparently unrelated patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Immunogenetics* 1987; 25: 99-103.
 18. ARIAS S.: Simposio sobre focos de enfermedades monogénicas en Latinoamérica. La experiencia venezolana del Laboratorio de Genética Humana del IVIC. *Memorias del VII Congreso La-*

- tinoamericano de Genética. 1985; Caracas, Venezuela, p. 327.
19. DONOHOE P.K., CRAWFORD J., HENDREN W.H.: Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis and management. *J Pediatr Surg* 1979; 14: 287-300.
 20. SPERLING M.A., KENNY F.M., SCHUTT J.C. y col.: Linear growth and hormonal responsiveness in treated congenital adrenal hyperplasia. *Am J Dis Child* 1971; 122: 408-413.
 21. GERMAN J., SIMPSON J.L., MORILLO-CUCCI G.: y col.: Testicular feminisation and inguinal hernia. *Lancet*. 1973; 891.
 22. GRIFFIN J.E., McPHAUL M.J., RUSELL D.W., WILSON J.D.: The androgen resistance syndrome: 5-reductase deficiency and related disorders en: Scriver C.R., Beaudet A.A.L., Sly W.S., Valle D., Eds, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th, McGraw-Hill, New York, 1995; p. 2967-2998.
 23. JAGIELLO G.; ATWELL J.D.: Prevalence of testicular feminisation. *Lancet* 1962; 1: 329.
 24. PERGAMENT E., HEIMLER A., SHAH P.: Testicular feminisation and inguinal hernia. *Lancet* 1973; 2: 740.
 25. LUKUSA T., FRYNS J.P., KLECZKOWSKA A. y col.: Role of gonadal dysgenesis in gonadoblastoma induction in 46,XY individuals. *Genet Couns* 1991. 2:9-16.
 26. DEWHURST C.J.: The XY female. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 675-688.
 27. MASHCHACK C.A., KLETZKY O.A., DAVAJAN V. y col.: Clinical and laboratory evaluation of patients with primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1978; 57: 715-721.
 28. MORRIS J.M., MAHESH V.B.: Further observations on the syndrome "testicular feminisation" *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 731-748.
 29. SIMPSON J.L.: Male pseudohermaphroditism. Genetics and clinical delineation. *Hum Genet*. 1979; 44: 1-49.
 30. FERENCZY A., RICHART R.: The fine structure of the gonads in the complete form of testicular feminisation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 399-401.
 31. MANUEL M., KATAYAMA K.P., JONES, H.W.: The age of occurrence of gonadal tumors intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 293-300.
 32. VERP M.S.; SIMPSON J.L.: Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 25: 191-218.
 33. McDONOUGH P.G.: *Cytogenetics in reproductive endocrinology: physiology, pathology and clinical management*. 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991; p. 489-506.
 34. ROBBY S.J., MILLER T., DONAHOE P. y col.: Dysgenesis of

- testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis. *Hum Pathol* 1982; 13: 700-716.
35. WALLACE T.M., LEVIN H.S.: Mixed gonadal dysgenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 679-688.
36. HOULE A.M., TAKETO T.: True hermaphrodites: an experimental model in the mouse. *J Urol* 1992; 148: 672-676.
37. VAN NIERKERK W.A.: True hermaphroditism: an analytic review with report of 3 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 890-892.
38. KULKARNI J.N., KUMAT M.R., BORGES A.M.: Bilateral synchronous tumors in testes in unrecognized mixed gonadal dysgenesis: a case report and review of literature. *J Urol* 1990; 143: 362-364.
39. DAVIDOFF F., FEDERMAN D.D.: Mixed gonadal dysgenesis. *Pediatrics*. 1973; 42: 725-742.
40. SOHVAL A.R.: "Mixed" gonadal dysgenesis: A variety of hermaphroditism. *Am J Hum Genet* 1963; 15: 155.
41. CANTRELL M.A., BICKNELL J.N., PAGON R.A. y col.: Molecular analysis of 46,XY females and regional assignment of a new Y chromosome specific probe. *Hum Genet* 1989; 83: 88-92.
42. THO S.P.T., BEHZADIAN A., BYRD J.R., y col.: Correlation of the testicular determinant factor sequence zinc finger Y with varying gonadal phenotypes in a series of 13 subjects with gonadal dysgenesis due to Y aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1968-1975.
43. AYUSO M.C., RAMOS M.C., BELLO, M.C.; y col.: Cytogenetics and clinical findings in ten 45,X/46,XY patients. *Clin Genet* 1984; 25: 336-340.
44. BERKOVITZ G.D., FECHNER P.Y., ZACUR H.W., ROCK J.A., SNYDER H.W., MIGEON C.J., PERLMAN E.J.: Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: its relevance to understanding of sex differentiation. *Medicine* 1991; 70: 375-383.
45. DONAHOE P.K., CRAWFORD J., HENDREN W.H.: Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis and management. *J Pediatr Surg* 1979; 14: 287-300.
46. KOFMAN-ALFARO S., PÉREZ-PALACIOS G., MEDINA M. y col.: Clinical and endocrine spectrum in patients with the 45,X/46,XY karyotype. *Hum Genet* 1981; 58: 373-376.
47. MÉNDEZ J.P., ULLOA-AGUIRRE A., KOFMAN-ALFARO S., y col.: Mixed gonadal dysgenesis: clinical, cytogenetic, endocrinological and histopathological findings in 16 patients. *Am J Med Genet* 1993; 46: 263-267.
48. FUQUA J.S., SHER E.S., FECHNER P.Y., OSTRER H., ODDEUX C., SCHAFFER A.J., ROSALES T.O, MIGEON C.J., BERKOVITZ G.D.: Linkage

- analysis of a kindred with inherited 46,XY partial gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4479-4483.
49. TORRES L., LÓPEZ M., MÉNDEZ J.P., CANTO P., ALFARO G., PÉREZ-PALACIOS G., ERICKSON R.P., KOFMAN-ALFARO S.: Molecular analysis in true hermaphrodites with different karyotypes and similar phenotypes. *Am J Med Genet* 1996; 63: 348-355.
50. BLYTH B.; DUCKETT J.W.: Gonadal differentiation: a review of the physiological process and influencing factors based on recent experimental evidence. *J Urol* 1991; 145: 689-694.
51. SPURDLE A.B., SHANKMAN S., RAMSAY M.: XX true hermaphroditism in Southern Africans blacks. *Am J Med Genet* 1995; 55: 53-56.
52. WILLIAMS C., HUGHES I.A.: Unusual dual genital duct remnants in true hermaphroditism. *J Med Genet* 1988; 25: 206-208.
53. HIORT O., HUANG Q., SINNECKER G., SADEGHI-NEJAD A., KRUSE K., WOLFE H., YANDELL D.W.: Single strand conformation polymorfism analysis of androgen receptor gene mutations in patients with androgen insensitivity syndromes: application for diagnosis, genetic counseling and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 262-266.