

Clasificación y abordaje de la ambigüedad de genitales

DRA. MARÍA DEL CARMEN ESMER SÁNCHEZ,* DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ,* DR. RAÚL CALZADA LEÓN**

RESUMEN

El abordaje diagnóstico y terapéutico apropiado requiere una valoración particular y un diseño específico del plan de estudios de acuerdo a la edad y características del paciente; se debe contar con un equipo multidisciplinario, posibilidad de realizar determinaciones hormonales, de sus precursores y receptores e incluso pruebas especiales de genética molecular. La entidad más frecuente y con riesgo elevado de morbimortalidad neonatal, es la hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal; cuando ésta se ha descartado, se procede al estudio del paciente. Las pruebas de estimulación gonadal mediante hCG o LH/FSH, el ultrasonido, la cistouretrografía y otras pruebas de laboratorio, tienen como fin la búsqueda de patologías que modifican el desarrollo gonadal y la determinación sexual, de las que causan pseudohermafroditismo masculino o femenino.

Palabras clave: Intersexo, ambigüedad genital, micropene, criptorquidia, hipospadias, clitoromegalia.

ABSTRACT

The diagnostic and therapeutic approach of patients with ambiguous genitalia requires a specific design based on the gestational, genetic and physical characteristics of the child, a multidisciplinary medical team and the possibility to measure serum hormones and their precursors and receptors, and molecular genetic data. The most common entity is salt wasting congenital adrenal hyperplasia which has an elevated neonatal morbimortality. Until this diagnosis has been discarded, it is not recommended to proceed in the diagnostic approach of the patients. Gonadal stimulation test with hCG or LH/FSH, abdominal and pelvic ultrasound, cistouretrography and other laboratory proceedings are performed to identify the entities that may modify gonadal development and those which produce pseudohermaphroditism.

Key words: Intersex, ambiguous genitalia, micropalus, cryptorchidism, hipospadias, clitoromegaly.

Las alteraciones del desarrollo sexual se manifiestan generalmente desde el nacimiento y son un problema que debe enfrentar todo pediatra. En estos casos se deben realizar investigaciones apropiadas para determinar la causa de la anomalía, establecer un tratamiento y finalmente decidir la asignación social del sexo del paciente pues se deben considerar diferentes aspectos como las posibilidades de reconstrucción quirúrgica, la función sexual a largo plazo, la capacidad reproductiva y por último, las condicionantes y limitaciones para la adaptación psicológica, social y cultural del paciente y de su familia ^{1,2}.

Los trastornos de la diferenciación sexual son resultado de anomalías en procesos complejos que se inician

con la información genética de los cromosomas X y Y y de los autosomas. Posteriormente ocurren alteraciones en el desarrollo y funcionamiento hipotalámico hipofisario o de las gónadas que pueden influir en la determinación y diferenciación sexual ^{3,4}.

El abordaje diagnóstico y terapéutico apropiado requiere una valoración particular y un diseño específico del plan de estudios de acuerdo a la edad y características del paciente; pero se debe contar con varios requisitos que van desde un equipo multidisciplinario, integrado por especialistas en cirugía, endocrinología, genética, ginecología, patología, pediatría, psicología, radiología, trabajo social y urología; debe haber la posibilidad de realizar determinaciones hormonales, de sus precursores y receptores e incluso pruebas especializadas de genética molecular ⁵.

Desde el primer contacto con el paciente, el médico debe utilizar términos neutros, es decir, describirlo a los padres como "su bebé" y no como "el niño o la niña" o "su hijo" o "su hija"; hablar de "sus genitales" y "sus gónadas", evitando emplear términos como pene, clitoris, vagina, testículos, ovarios, etc. También es

* Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría

** Servicio de Endocrinología. INP

Correspondencia: Dra. María del Carmen Esmer Sánchez. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México D.F. 04530

Recibido: noviembre de 1999. Aceptado: marzo, 2000

recomendable explicar las ventajas de evitar la asignación legal (Registro Civil) y religiosa (Bautismo) del paciente hasta que se haya concluido el estudio y definido el sexo de asignación.

HISTORIA CLÍNICA

El examen físico debe incluir una descripción anatómica detallada de todas las áreas corporales con especial énfasis en la región genital. Además se debe interrogar sobre:

- a) **Evolución de la gestación.** Debe obtenerse información sobre amenaza de aborto o parto prematuro, enfermedades concomitantes, uso de medicamentos como progesterona y sus derivados. El grado de virilización depende del momento en el que actúan los andrógenos, ya que la exposición durante las primeras 12 semanas puede producir un fenotipo casi masculino, pero después, dado que la vagina se ha separado de la uretra, sólo se observará hipertrofia de clítoris sin fusión de labios menores⁵⁻⁸.
- b) **Antecedentes familiares** de malformación genital, abortos, muerte neonatal, micropene, criptorquidia, hipospadias, clitoromegalia, talla baja, pubertad precoz o retardada, consumo excesivo de sal, hirsutismo, virilización, poliquistosis ovárica, ginecomastia persistente, amenorrea primaria o secundaria e infertilidad. En ocasiones es necesario explorar a la madre en busca de datos de virilización causada por hiperplasia adrenal congénita o por tumores ováricos o adrenales productores de andrógenos. El tumor ovárico materno que más frecuentemente ocasiona virilización es el luteoma ovárico, seudotumor constituido por células tecales luteinizantes que producen hCG o una respuesta exagerada a ésta, pero que desaparece espontáneamente después del parto. El grado de virilización es discreto y se limita en la mayoría de los casos a hipertrofia del clítoris sin fusión de labios mayores^{9,10}.

EXÁMENES INICIALES

- a) **Laboratorio.** Electrolitos séricos y urinarios, determinación de hormonas y precursores hormonales suprarrenales que incluyan concentraciones séricas de 17-hidroxiprogesterona, cortisol, dehidroepiandrosterona, androstenediona y testosterona así como corpúsculos X y Y y cariotipo en sangre periférica o piel¹¹⁻¹³.

- b) **Gabinete.** El ultrasonido abdominal y pélvico tienen como fin identificar la presencia y localización de gónadas y derivados müllerianos (útero y trompas). La cistouretrografía permite visualizar las características de la uretra, la presencia de seno urogenital, la impresión vesiculouretral de la próstata y la existencia de fistulas de la uretra¹⁴.

Estos estudios permitirán conocer el sexo genético del individuo y detectar anomalías cromosómicas que expliquen la presencia de genitales ambiguos, entre ellas alteraciones estructurales o numéricas de los cromosomas sexuales X o Y y de los autosomas¹⁵⁻²³.

También serán útiles para diagnosticar hiperplasia suprarrenal congénita, la causa más común de estado intersexual, que se caracteriza por genitales ambiguos, ausencia de gónadas extraabdominales, cromatina sexual positiva y niveles altos de 17-hidroxiprogesterona y testosterona, presencia de útero y trompas en el ultrasonido pélvico y frecuentemente seno urogenital en la cistouretrografía¹¹⁻¹³.

Después de estos estudios básicos debe continuarse el abordaje en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio.

ABORDAJE ETIOLÓGICO

1. Pruebas de estimulación gonadal:

- a) Prueba de estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG):
Cuando es positiva demuestra la existencia de capacidad esteroideogénica para sintetizar andrógenos y sugiere la presencia de testículos con células de Leydig funcionales capaces de producir testosterona. Conviene determinar los niveles de dihidrotestosterona, andrógeno obtenido a partir de testosterona mediante la enzima 5 α -reductasa. Mientras se lleva a cabo, es útil realizar somatometría genital para determinar el volumen del falo y las gónadas a fin de evidenciar clínicamente, la capacidad de respuesta de los genitales externos²⁴⁻²⁶.
- b) Prueba de estimulación con gonadotropinas menopáusicas humanas (LH y FSH).
Es útil para evaluar la capacidad de sintetizar estrógenos y por lo tanto cuando es positiva sugiere la existencia de tejido ovárico funcional. La dosis recomendada es de 2 UI/kg/dosis cada 12 horas y se determina el nivel plasmático de estradiol cada 24 horas. Las concentraciones superiores a 80 pg/mL, indican una respuesta positiva²⁷.

2. Laparoscopia / Laparotomía.

Cuando exista duda de la existencia y características de estructuras müllerianas y de las gónadas intraabdominales se puede realizar una laparoscopia, procedimiento muy útil y menos agresivo que la laparotomía; ésta se hace en caso que se desee tomar una biopsia gonadal, por ejemplo en las anomalías de la diferenciación gonadal como el hermafroditismo verdadero y las disgenesias gonadales, en los que es imprescindible realizarla para obtener datos definitivos del diagnóstico etiológico y para decidir realizar o no gonadectomía²⁸⁻³⁰. Esta intervención se realiza fundamentalmente por dos circunstancias:

- a) Cuando el sexo social asignado no corresponde con el sexo gonadal. En estas condiciones la gonadectomía es obligada, ya que si no se realiza, al iniciar la pubertad aparecerán características sexuales secundarias heterosexuales.
- b) Cuando existe riesgo de desarrollo de tumores gonadales, sobre todo en pacientes con disgenesia gonadal cuyo cariotipo contiene un cromosoma Y o bien cuando el factor SRY es positivo, es indispensable determinar las concentraciones séricas de β -hCG, antígeno carcinoembrionario y α -feto proteína, que se consideran como marcadores de neoplasias gonadales. El tumor más frecuente es el gonadoblastoma, seguido por tumores germinales y coriocarcinoma. Su frecuencia es mayor en las gónadas no descendidas que en las escrotales^{31,32}.

3. Pruebas especiales

- 1) Cuando se sospeche anomalía en el receptor de andrógenos se puede determinar *in vitro* en fibroblastos su existencia y funcionalidad. El hallazgo de un receptor funcional no excluye el diagnóstico, ya que pueden existir alteraciones a nivel postreceptor. Con esta misma técnica se puede estudiar la actividad de la 5 α -reductasa para confirmar o descartar su deficiencia. La confirmación de cualquiera de las dos entidades se obtiene con técnicas de PCR y secuenciación de DNA lo que permite el diagnóstico prenatal y la detección de heterocigotos en la familia afectada³³⁻³⁶.
- 2) Niveles séricos de hormona antimülleriana: Esta hormona demuestra la existencia de células de Sertoli funcionales en un testículo viable y es la encargada en el feto XY de impedir el desarrollo de los derivados de los conductos müllerianos permitiendo el desarrollo y diferenciación de los conductos wolfianos³⁷.

3) Determinación de genes específicos: En la última década, los avances tecnológicos permiten definir si existen o no alteraciones en una gran diversidad de genes involucrados en el proceso de diferenciación gonadal, enzimas esteroidogénicas y receptores para hormonas. La determinación de la anomalía del gen, una vez que se ha establecido el diagnóstico clínico, es importante con fines de consejo genético e identificación de portadores. Los más estudiados son:

- a) Genes que determinan la formación gonadal: SRY, SOX-9, WT-1, LIM-1, SF-1 Y DAX-1¹⁵⁻²³.
- b) Los genes responsables de la esteroidogénesis: StAR, CYP-17, 3 β HSD, 17 β HSD y 5 β R^{12,38-40}.
- c. Los genes que codifican para la síntesis del receptor de andrógenos y para el receptor de LH⁴¹⁻⁴³.

Este abordaje inicial del paciente con estado intersexual servirá para establecer un diagnóstico específico en base al cual se normará la conducta terapéutica⁴⁴.

CLASIFICACIÓN DE LA AMBIGÜEDAD DE GENITALES

Las patologías que dan origen a una formación anormal de las gónadas o bien a virilización o feminización de los genitales internos y externos, pueden dividirse en tres categorías:

I. Alteraciones del sexo gonadal o de la determinación sexual.

Incluyen patologías en las que el desarrollo de la gónada es anormal, no corresponde al sexo cromosómico y existen grados variables de ambigüedad genital²⁸. En la mayoría de ellas existe un defecto genético en la cascada de eventos que darán lugar a un desarrollo testicular u ovárico normal, con el consecuente efecto fenotípico en los genitales externos.

1. *Cariotipo XY y ovarios o estrías gonadales.*
 - a) Pacientes con deleciones o mutaciones del SRY. Se incluyen los casos de Mujer XY y a la disgenesia gonadal pura o parcial¹⁵.
 - b) Mutaciones en SOX9 o en WT1, que son genes autosómicos que actúan en el desarrollo embrionario de la gónada y se asocian a reversión sexual completa¹⁵⁻¹⁸.
 - c) Duplicación de gen DSS localizado en el

cromosoma X; este gen tiene un efecto importante de dosis génica ya que al encontrarse duplicado aún en presencia del cromosoma Y determina un desarrollo gonadal y genital femenino²³.

2. Cariotipo XX y testículos.

- d) Varones XX con SRY positivo.
- e) Varones XX con SRY negativo, en quienes posiblemente exista alguna mutación en otros genes del desarrollo gonadal.

3. Hermafroditismo verdadero.

Pacientes en quienes independientemente del cariotipo, muestran desarrollo testicular y ovárico funcional^{27,30}.

4. Anormalidades cromosómicas.

Comprende alteraciones estructurales o numéricas de cromosomas sexuales o autosómicos que se asocian a un desarrollo gonadal anormal principalmente, lo que da origen a una estría gonadal, como ocurre en la monosomía del X o síndrome de Turner y en el síndrome de Klinefelter (cariotipo 47 XXY). Las anormalidades cromosómicas en autosomas afectan los cromosomas 9, 10 y 22²⁰⁻²².

5. Pseudohermafroditismo masculino disgenético.

Disgenesia gonadal mixta (cariotipo 45, X/46, XY y sus variantes), anorquia congénita, testículos evanescentes.

6. Disgenesia gonadal pura con cariotipo 46 XX.

II. Alteraciones del sexo fenotípico o pseudohermafroditismos.

El término pseudohermafroditismo se refiere a las anormalidades del sexo fenotípico en los que existen cariotipo y gónadas normales y genitales externos ambiguos con grados variables de feminización o virilización.

1. Pseudohermafroditismo masculino³³⁻³⁷

Los pacientes presentan cariotipo XY, existe desarrollo testicular normal y los genitales externos son femeninos o ambiguos por una falla en la masculinización de la placa genital indiferenciada; puede o no acompañarse de anormalidad en el desarrollo de los conductos wolffianos.

- a) Anormalidades en la producción de testosterona

Hipoplasia de células de Leydig (defectos en el receptor de LH/GC)

Defectos en la hormona liberadora de GnRH (síndrome de Kallman)

Defectos en la biosíntesis de testosterona

- b) Defecto en la proteína reguladora de esteroidogénesis aguda (StAR)

Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Deficiencia de 17 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Deficiencia de 17, 20 liasa

Deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide oxidoreductasa

- c) Anormalidades en la respuesta a andrógenos

Deficiencia de 5 α -reductasa

Síndromes de insensibilidad a la acción de andrógenos

- d) Defectos en la hormona antimüllerina y en su receptor

- e) Pseudohermafroditismo masculino en la β -talasemia ligada al X

- f) Ingestión materna de estrógenos o progestinas

2. Pseudohermafroditismo femenino.

Los pacientes presentan cariotipo XX, existe desarrollo ovárico normal y los genitales externos están virilizados y ambiguos. La virilización ocurre por exceso de andrógenos de origen fetal o materno.

- a) Exceso de andrógenos fetales⁴⁵. Es conveniente descartar algunas entidades infrecuentes que producen virilización habitualmente intensa. Tal es el caso del déficit de aromatasa placentaria, enfermedad autosómica recesiva que presenta alteraciones del gen localizado en el cromosoma 15 o de tumores fetales virilizantes a nivel suprarrenal u ovárico.

- b) Formas de hiperplasia suprarrenal congénita¹¹⁻¹³.

Deficiencia de 21-hidroxilasa: Existe defecto en la síntesis de cortisol y mineralocorticoides que dan lugar a crisis perdedoras de sal, por lo que se debe vigilar el comportamiento de los electrolitos séricos y urinarios hasta la cuarta semana de la vida postnatal, ya que este síndrome perdedor de sodio se establece en este período^{4,5}, causando diarrea y deshidratación con peligro para la vida del paciente.

Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Deficiencia de 11 β -hidroxilasa

- c) Exceso de andrógenos maternos^{9,10}

Medicamentos

Tumores ováricos o adrenales

III. Formas no clasificadas de diferenciación sexual anormal.

Hipospadias

Genitales ambiguos en varones 46 XY, con anomalías congénitas múltiples.

Ausencia o desarrollo anómalo de vagina, útero y trompas uterinas (síndrome de Rokitansky-Küster)

ASIGNACIÓN SEXUAL

La ambigüedad de genitales en la etapa neonatal, debe considerarse como una urgencia y se debe descartar hiperplasia suprarrenal congénita, ya que esta entidad requiere manejo inmediato. El resto de las entidades no representan riesgo inmediato de morbilidad, pero es importante realizar la asignación sexual y la corrección quirúrgica lo más pronto posible, ya que cuando se realizan después de los dos años de edad, frecuentemente ocurren trastornos psicológicos y sociales en el paciente y en su núcleo familiar.

Algunos trastornos del desarrollo sexual, sobre todo los relacionados con los defectos en la síntesis de andrógenos particularmente las deficiencias de 5 α -reductasa y de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, así como algunas formas de insensibilidad parcial y total a los andrógenos, pueden identificarse hasta la pubertad, al existir alteraciones en la expresión de la diferenciación sexual secundaria.

Un porcentaje importante de estos pacientes, han recibido ya una asignación sexual que no corresponde con su sexo cromosómico ni gonadal, por lo que la definición del sexo social más adecuado debe considerar no sólo la etiología y fisiopatología de la enfermedad, sino las modificaciones psicológicas, sociales y culturales que implicaría un cambio de género.

En el niño mayor de dos años de edad debe valorarse la identificación sexual, es decir, el sexo psicosocial con el que se encuentra identificado y las repercusiones que ha producido ⁶.

Es importante establecer criterios para la asignación del género. El primero es el potencial que existe para la futura función sexual y reproductiva, tomando en consideración la causa original que produjo la ambigüedad de genitales y las anomalías anatómicas para cada caso, así como las capacidades o limitaciones de la cirugía reconstructiva. Un recién nacido con pseudohermafroditismo femenino, aún cuando esté severamente virilizado, puede ser asignado como mujer, ya que es factible la cirugía plástica de los genitales externos. El paciente con resistencia completa o severa

a andrógenos, no viriliza suficientemente con tratamiento médico, por lo que se recomienda una asignación femenina. En otros tipos de pseudohermafroditismo masculino, la asignación sexual depende de la longitud del pene al momento del nacimiento; de la respuesta de éste a la aplicación de testosterona y de la necesidad o no de realizar gonadectomía ^{7,8}. Es fundamental el apoyo psicológico, primero a los padres que no comprenden la patología de su hijo y después a los pacientes, que con frecuencia deben someterse a varias intervenciones quirúrgicas. Una vez asignado el sexo no deben dejarse dudas sobre el mismo a los padres ni al propio paciente o de la forma de educarlo de manera que concuerde el sexo asignado a su papel psicosocial ⁴⁶⁻⁴⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calzada-León R, del Castillo RV, Cuevas AJ, et al. Ambigüedad de genitales: Abordaje inicial del paciente. *Acta Pediatr Mex* 1994;15:249-55
2. Gambino J, Cadwell B, Dietrich R, Walot I, Kangaroo H. Congenital disorders of sexual differentiation: MR findings. *Am J Radiol* 1992;158:363-7
3. Anhalt H, Neely EK, Hintz RL. Ambiguous genitalia. *Pediatr Rev* 1996;17:213-20
4. Lim HN, Hawkins JR. Genetic control of gonadal differentiation. *Clin Endocrinol Metab* 1998;12:1-16
5. Albers N, Ulrichs C, Glüer S, et al. Etiologic classification of severe hipospadias: implications for prognosis and management. *J Pediatr* 1997;131:386-92
6. Diamond M, Sugmundson K. Management of intersexuality: Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1046-50
7. Danahoe PK, Powell DM, Lee MM. Clinical management of intersex abnormalities. *Curr Probl Surg* 1991;28:513-79
8. Meyers-Seifer CH, Charest NJ. Diagnosis and management of patients with ambiguous genitalia. *Sem Perinatol* 1992;16:332-9
9. Kirk JMW, Perry LA, Shand WS, et al. Female pseudohermaphroditism due to a maternal adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1280-4
10. Kai H, Nose O, Yida E, et al. Female pseudohermaphroditism caused by maternal congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1979;95:418-20
11. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 1998;49:411-7
12. Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;80:2014-20
13. Honour JW, Brook CDG. Clinical indications for the use of urinary steroid profiles in neonates and children. *Ann Clin Biochem* 1997;34:45-54
14. Wright NB, Smith C, Rickwood MK, Carty ML. Imaging

- children with ambiguous genitalia and intersex states. *Clin Radiol* 1995;50:823-9
15. Cameron JF, Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Hum Mutation* 1997;9:388-95
 16. Swain A, Narváez V, Burgoyne P, et al. Dax 1 antagonized Sry actino in mammalian sex determination. *Nature* 1998;391:761-7
 17. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutation. *Hum Mutation* 1997;9:209-25
 18. Dong WF, Heng HH, Lowsky R, et al. Cloning, expresión and chromosomal localization to 11p12-13 of human LIM/homebox gene, gLIM-1. *DNA Cell Biol.* 1997;16:671-8
 19. Giuli G, Shen WH, Ingraham HA. The nuclear receptor SF-1 mediates sexually dimorphic expression of Müllerian inhibiting substance in vivo. *Development* 1997;124:1799-807
 20. Bennet CP, Docherty Z, Robb SA, et al. Deletion 9p and sex reversal. *J Med Genet* 1993;30:518-20
 21. Telvi L, Berheim A, Ion A, et al. Gonadal dysgenesis in del (18p) syndrome. *Am J Med Genet* 1995;391:761-7
 22. Wilkie AO, Campbell FM, Daubeney P, et al. Complete and partial XY sex reversal associated with terminal deletion of the 10q: report of 2 cases and literature review. *Am J Med Genet* 1993;46:597-600
 23. Laporte J, Kioschis P, Hu LF, et al. Cloning and characterization of an alternatively spliced gene in proximal Xq28 deleted in two patients with intersexual genitalia and myotubular myopathy. *Genomics* 1997;41:458-62
 24. Winter JSC, Hughes IA, Reyes FI, Fairman C. Pituitary-gonadal relations in infancy: Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:679-86
 25. Ahmed SA, Cheng A, Hughes IA. The assessment of the gonadotropin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child* 1998
 26. Almaguer MC, Saenger P, Linder BI. Phallic growth after hCG: A clinical index of androgen responsiveness. *Clin Pediatr* 1993;32:329-33
 27. Mendez JP, Schiavon R, Díaz-Cueto L, et al. A reliable endocrine test with human menopausal gonadotrophins for diagnosis of true hermaphroditism in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;10:3523-6
 28. Berkovitz GD, Seeherunvong T. Abnormalities of gonadal differentiation. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:133-42
 29. Robboy SJ, Miller T, Donahoe PK, et al. Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis. *Hum Pathol* 1982;13:700-16
 30. Hadjiathanasiou CG, Brauner R, Lortat J, et al. True hermaphroditism: Genetic variants and clinical management. *J Pediatr* 1994;125:738-44
 31. Gourlay WA, Jonson HW, Pantzar JT, et al. Gonadal tumors in disorders of sexual differentiation. *Urology* 1994;43:537-40
 32. Krasna IH, Lee ML, Smilow P, et al. Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. *J Pediatr Surg* 1992;27:1376-80
 33. Lobaccaro JM, Belon C, Lumboso S, et al. Molecular prenatal diagnosis of partial androgen insensitivity syndrome based on the Hind III polymorphism of the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol* 1994;40:297-302
 34. Imperato-McGinley J, Gautier T. Inherited 5 α -reductase deficiency in man. *Trends Genet* 1986;2:130-3
 35. Bertelloni S, Federico G, Broncelli G, et al. Biochemical selection of prepubertal patients with androgen insensitivity syndrome by sex hormone-binding globulin response to the human chorionic gonadotropin test. *Pediatr Res* 1997;41:266-71
 36. Burstein S, Grumbach MM, Kaplan SL. Early determination of androgen responsiveness is important in the management of microphallus. *Lancet* 1979;2:983-6
 37. Re, RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 199;84:627-31
 38. Andersson S, Geissler WM, Wu L, et al. Molecular genetics and pathophysiology of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:130-6
 39. Pang S. Genetics of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Growth Genet Horm* 1996;12:6-10
 40. Caron KM, Ikeda Y, Soo SC, et al. Characterization of the promoter region of the mouse gene encoding the STAR. *Endocrinology* 1997;11:138-47
 41. Lubahn DB, Brown TR, Simental JA. Sequence of the intron/exon junction of the coding region of the human androgen receptor gene identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989;86:9534-8
 42. Laue LL, Wu SM, Kudo M, et al. Compound heterozygous mutations of the LH receptor gene in Leydig cell hypoplasia. *Mol Endocrinol* 1996;10:987-97
 43. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, et al. Men homozygous for an inactivating mutation of the FSH receptor gene present variable supresión of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997;15:205-6
 44. Quigley CA. Disorders of sex determination. In *Principles of Molecular Medicine*. Jameson JL ed. Humana Press Totowa New Jersey 1998
 45. Martínez MJ, Audi L, Vicens E, et al. Virilizing adrenocortical tumors. Two uncommon cases. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:380-3
 46. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J. Hypophysogonadal function in humans during the first year of life. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest* 1974;53:819-28
 47. Reiner W. Sex assignment in the neonate with intersex or inadequate genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1044-5
 48. Izquierdo G, Glassberg K. Gender assignment and gender identity in patients with ambiguous genitalia. *Urology* 1993;42:232-42

