



# Pediatría

http://www.revistapediatria.org/  
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v55i2.317>



## Originales

# Perfiles clínicos de 28 pacientes con trastornos del desarrollo sexual en un centro de referencia

María Carolina Manotas<sup>a</sup>, Mary García-Acero<sup>a</sup>, Adriana Rojas<sup>a</sup>, Olga Moreno<sup>a</sup>, Jaime Pérez<sup>b</sup>, Camila Céspedes<sup>c</sup>, Catalina Forero<sup>c</sup>, Nicolás Fernández<sup>b</sup>, Fernando Suárez-Obando<sup>a,d</sup>

a. Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana

b. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, División de Urología

c. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Servicio de Pediatría.

d. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Servicio de Genética Clínica.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido: 17 de agosto de 2021

Aceptado: 01 de julio de 2022

#### Editor adjunto

Alvaro León Jácome Orozco

#### Palabras clave:

Trastornos del Desarrollo Sexual

Registro Institucional

TDS 46

XY

TDS 46

XX.

### R E S U M E N

**Antecedentes:** Los trastornos del desarrollo sexual (TDS) incluyen un grupo de entidades clínicas infrecuentes. La baja prevalencia de estas enfermedades y el impacto social que tienen en la comunidad requieren el registro sistemático de la información clínica de los pacientes. **Objetivo:** caracterizar el espectro clínico de los casos de trastornos del desarrollo sexual diferentes al síndrome de Turner y Klinefelter valorados en el Hospital Universitario San Ignacio. **Métodos:** por cada caso se diligenció un formulario electrónico diseñado en la herramienta REDCap®, las variables consideradas para el registro se escogieron siguiendo las recomendaciones del Registro Internacional de Desórdenes de Diferenciación sexual (I-DSD). **Resultados:** se incluyeron en total 28 pacientes, 2 fueron diagnosticados con un tipo de trastorno de los cromosomas sexuales, 17 fueron diagnosticados con un tipo de trastorno del desarrollo sexual 46,XY y 9 con algún tipo de trastorno del desarrollo sexual 46,XX. Diferentes pruebas moleculares fueron solicitadas en el 96.4 % de casos, logrando definir un diagnóstico etiológico en 7/28 de los casos. **Conclusiones:** estos hallazgos resaltan la importancia de los estudios citogenéticos como pruebas de primera línea en el enfoque diagnóstico de pacientes con TDS. Este trabajo es el inicio del primer registro de trastornos del desarrollo sexual no solo institucional sino nacional y muy seguramente aportará bases académicas para la construcción y ejecución de futuras investigaciones que permitan generar recomendaciones basadas en la evidencia para mejorar la atención clínica de los individuos afectados con algún tipo de TDS.

\*Autor para correspondencia. Fernando Suárez-Obando

Correo electrónico: [fernando.suarez@javeriana.edu.co](mailto:fernando.suarez@javeriana.edu.co)

---

**Clinical profile of 28 cases of disorders of sexual development in a referral center**


---

## A B S T R A C T

**Background:** Disorders of sexual development (DDS) include a group of rare clinical entities. The low prevalence of these diseases and their social impact on the community require the systematic registration of the patients' clinical information. **Objective:** To characterize the clinical spectrum of cases of disorders of sexual development other than Turner and Klinefelter's syndrome evaluated at the Hospital Universitario San Ignacio. **Methods:** for each case, an electronic form designed in the REDCap® tool was filled out, and the variables considered for the registry were chosen following the recommendations of the International Registry of Sexual Differentiation Disorders (I-DSD). **Results:** A total of 28 patients were included; 2 were diagnosed with a type of sex chromosome disorder, 17 were diagnosed with a 46, XY type of sexual development disorder, and 9 with some type of 46, XX sexual development disorder. Different molecular tests were performed in 96.4 % of cases, managing to define an etiological diagnosis in 7/28 of the cases. **Conclusions:** our findings highlight the importance of cytogenetic studies as first-line tests in the diagnostic approach of patients with DDS. This work is the beginning of the first registry of disorders of sexual development, both institutional and national. It will surely provide academic bases for constructing and executing future research that will generate evidence-based recommendations to improve the clinical care of individuals affected with some type of DDS.

**Keywords:**

Disorders of Sexual Development

DDS 46

XY

DDS 46

XX

---

**Introducción**

Los trastornos del desarrollo sexual (TDS) son condiciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico (1). En general se caracterizan por diversas anomalías congénitas del desarrollo del tracto genitourinario, incluyendo en la mayoría de los casos anomalías del sistema endocrinológico y reproductivo. Su incidencia varía a lo largo de diferentes grupos étnicos, por ejemplo, hay 1 afectado con genitales ambiguos por cada 5 000 nacidos vivos en Alemania (2) comparado con 1 en 3 000 nacidos vivos en Egipto (3). En Suramérica se ha reportado casos y series de casos en países como Colombia, Argentina y Brasil (4,5), sin que se tenga claridad sobre la prevalencia global de la enfermedad o se desarrollen estudios a largo plazo que incluyan seguimiento.

Si bien los trastornos del desarrollo sexual se encuentran asociados a aberraciones cromosómicas, variantes patogénicas monogénicas y alteraciones endocrinológicas (6), el diagnóstico molecular específico se logra aproximadamente alrededor del 20 % de los casos y solo el 50 % de los casos con TDS 46,XY recibirán un diagnóstico definitivo (1,7). Adicionalmente, la incertidumbre inicial de género es inquietante y estresante para las familias y la insatisfacción con el sexo de la crianza sigue siendo un problema importante.

El desarrollo psicosexual se conceptualiza tradicionalmente con tres componentes: identidad de género, rol de género y orientación sexual. Es difícil de predecir el desarrollo psicosexual a partir del cariotipo, la exposición androgénica prenatal, el grado de virilización genital o el sexo asignado (1).

La baja prevalencia de estas enfermedades y el impacto social que tienen en la comunidad requieren el registro sistemático de la información clínica de los pacientes, así como un seguimiento permanente de los casos a lo largo de la historia de la enfermedad (8–10). Los registros mundiales y nacionales de pacientes con trastornos del desarrollo sexual proporcionan un recurso para la información del paciente, la investigación y

el aseguramiento de los mejores estándares de atención clínica de los individuos afectados (11).

En este estudio, se presenta la caracterización del espectro clínico de 28 casos de pacientes con diferentes tipos de trastornos del desarrollo sexual valorados en el Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia, como resultado del primer registro institucional y nacional de este tipo de condiciones.

---

**Métodos**

Se trata de un estudio retrospectivo, aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) de la misma Universidad. El estudio incluyó la revisión de las historias clínicas de pacientes con de trastorno del desarrollo sexual diferentes al síndrome de Turner y Klinefelter valorados por los miembros de la junta de trastornos del desarrollo sexual del HUSI, centro de cuarto nivel de complejidad, localizado en Bogotá D.C., Colombia. Por cada caso se diligenció el formulario electrónico diseñado en la herramienta Research Electronic Data Capture (REDCap®).

Las variables consideradas para el registro se escogieron siguiendo las recomendaciones del Registro Internacional de Desordenes de Diferenciación sexual (I-DSD), las cuales se agrupan en 5 conjuntos de datos: datos demográficos, caracterización fenotípica, métodos diagnósticos, estado de manejo y asignación de sexo. La recopilación de los datos se completó en junio de 2020.

**Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. La prueba de t de student se utilizó para el análisis de las variables cuantitativas con un nivel de confianza del 95 %.

## Resultados

### Frecuencia de los diferentes trastornos del desarrollo sexual

Se incluyeron un total veintiocho pacientes, dos pacientes fueron diagnosticados con un tipo de trastorno de los cromosomas sexuales, diez y siete pacientes fueron diagnosticados con un tipo de trastorno del desarrollo sexual 46,XY y 9 con algún tipo de trastorno del desarrollo sexual 46,XX. Por lo tanto el grupo de trastorno del desarrollo sexual 46,XY se encontró como el más frecuente representado con una frecuencia de 62.96 %. Dentro de este grupo se encontraron siete casos con diagnóstico de hipospadias severa que representaron el 25.93% de todos los casos (Ver tabla 1).

### Perfil epidemiológico

La edad en años promedio de los pacientes fue once (rango: 1 a 52), el 74 % de los pacientes se asignaron con sexo masculino, el diagnóstico prenatal se realizó solo en tres pacientes y el diagnóstico se realizó antes del año en el 50 % de los pacientes. Sin embargo, se encontraron diagnósticos tan tardíos como a la edad de cuarenta y seis años.

La edad gestacional promedio en los tres grupos se encontraba dentro del rango de la prematuridad. Solo 3 casos se encontraron asociados a otras malformaciones como una cardiopatía congénita, una anomalía renal y una malformación del sistema nervioso central (datos no mostrados). El 60.7 % de los pacientes evaluados nacieron en Bogotá D.C., de los cuales cuatro (14 %) nacieron en el HUSI. El antecedente de exposición a teratógenos fue descrito en seis casos (21 %).

La consanguinidad parental fue descrita solo en un caso y el antecedente de familiares con TDS en tres casos (10.5 %) (Ver tabla 2). En relación con las características demográficas (edad,

edad gestacional, peso al nacer, talla al nacer, edad materna y paterna) entre los casos de los grupos de TDS 46,XY y 46,XX no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Ver tabla 3).

### Caracterización clínica y etiológica

Para la descripción de las características fenotípicas de cada uno de los casos se tuvo en cuenta la apariencia de los genitales externos, la presencia de gónadas palpables y de los derivados de los conductos de Wolf o Müller y resultados de biopsia gonadal en caso de que se contará con ellos (Ver tabla 4 a la 6).

Todos los pacientes contaban con análisis citogenéticos (cariotipo y FISH para SRY), con lo que se definió el diagnóstico etiológico del caso diez y nueve. De los sujetos incluidos en el estudio a veinticinco pacientes se les solicitó estudio de MLPA (Del inglés: Multiplex ligation-dependent probe amplification) para descartar deleciones o duplicaciones en los genes SF1, DAX1, SOX9, SRY y WNT4. De otra parte, el microarreglo de hibridación genómica comparativa (aCGH, del inglés: Microarray-based Comparative Genomic Hybridization) fue solicitada en dos pacientes, en ocho pacientes se solicitó secuenciación de gen único, en otros ocho pacientes panel genético, en un paciente secuenciación exómica, para un total de cuarenta y cuatro pruebas moleculares solicitadas.

### Descripción del manejo

Con respecto al manejo, el 75 % han sido intervenidos quirúrgicamente. Los casos en general han sido intervenidos entre una y cuatro veces. El objetivo de la intervención quirúrgica en tres casos fue diagnóstico, en 9 terapéutico y 9 diagnóstica y terapéutico. La genitoplastia masculinizante fue el tipo de cirugía más frecuente (Figura 1). En relación con el manejo farmacológico el 57 % de los pacientes reciben algún tipo de medicamento.

Tabla 1. Frecuencia y tipos de trastornos del desarrollo sexual

Trastornos del desarrollo sexual	Total n=28	%
Trastorno del desarrollo sexual de los cromosomas sexual	2	7.41
45X/46XY Ovotesticular	1	3.7
mos 46,X, idic(Y)(q11,2)/45, X	1	3.7
Trastorno del desarrollo sexual 46, XY	17	62.96
Disgenesia gonadal pura	2	7.41
Sospecha de disgenesia gonadal parcial	1	3.7
Ovotesticular	1	3.7
Síndrome del conducto mülleriano persistente	1	3.7
Hipospadias penoescrotal	5	18.52
Hipospadias Perineal	2	7.41
Hipopituitarismo con hipotiroidismo central e hipogonadismo hipogonadotrópico	1	3.70
Sin subtipo establecido	4	14.81
Trastorno del desarrollo sexual 46,XX	9	33.33
Ovotesticular	4	14.81
Trastorno del desarrollo testicular SRY+	1	3.7
Disgenesia gonadal	1	3.7
Sospecha	1	3.7
Hiperplasia suprarrenal Congénita Variante Clásica	2	7.41

**Tabla 2.** Características demográficas por grupos de trastornos del desarrollo sexual.

	<b>TDS cromosomas sexuales</b>	<b>TDS 46,XY</b>	<b>TDS 46,XX</b>
Edad en años (media, rangos)	6,5 (5-8)	13.1 (2-52)	8 (1-21)
Diagnóstico prenatal (n, %)	0 (0)	3 (1)	0(0)
Edad al diagnóstico			
≤1año (n, %)	1 (50 %)	11 (64.7%)	2 (22.2%)
En años (media, rangos)	3	23 (11-46)	8 (2-16)
Sexo asignado masculino (n, %)	2 (100)	12 (71)	6 (67)
Edad gestacional (n)†	1	12	7
(media, rangos)	35	34.3 (27-39)	36.4 (32-40)
Peso al nacer (n)†	1	11	8
(media, rangos)	2130 g	2412 g (945-3800)	2479 g (1350-3500)
Talla al nacer (n)†	1	11	8
(media, rangos)	47 cm	44.7 cm (32-53)	46,6 cm (40-52)
Otras malformaciones	1 (50)	2(12)	0(0)
Lugar de nacimiento (Bogotá)	0(0)	11 (65)	6 (67)
Centro de atención (HUSI) (n)	0	3	1
Manejo			
Farmacológico (n, %)	0 (0)	6 (35)	4 (44)
Quirúrgico (n, %)	1 (50)	11 (65)	9 (100)
Edad materna (n)†	1	12	5,0
(media, rangos)	35	23.4 (16-33)	23.3 (16-34)
Edad paterna (n)†	1	11	5
(media, rangos)	42	25.9 (18-39)	29.4 (23-35)
Exposición a teratógenos (n, %)	2 (100)	3 (18)	1 (11)
Consanguinidad parental (n, %)	0 (0)	1(11)	0 (0)
Antecedentes de familiares con TDS (n, %)	0 (0)	1 (6)	2 (22)

†n de casos con datos disponibles.

**Tabla 3.** Diferencia entre algunas características demográficas entre los casos del grupo de TDS 46,XY y 46,XX.

	<b>Trastorno del desarrollo sexual 46,XY (media ± DE)</b>	<b>Trastorno del desarrollo sexual 46,XX (media ± DE)</b>	<b>p</b>
Edad (años)	13,1±13,85	8±7.09	0.11
Edad gestacional	34.3±4,35	36.4±3.15	0.13
Peso al nacer (g)	2 412±968.28	2 479±684.26	0.43
Talla al nacer	44.7±7.32	46.6±4.24	0.26
Edad materna	23.4 ±4.94	23.3±6.53	0.49
Edad paterna	25.9 ±6.91	29.4±5.32	0.17

Tabla 4. Características fenotípicas de los casos con TDS de los cromosomas sexuales.

Caso	TDS de los cromosomas sexuales	Genitales Masculinos	Genitales Femeninos	Genitales ambiguos	Derivados de los conductos de Wolff	Derivados de los conductos de Müller	Gónadas palpables Unilateral	Gónadas palpables Bilateral	T. Ovárico	T. Testicular	Ovotestis	Gonadas Disgenéticas
5	45X/46XY Ovotesticular			+	+	+	+	+				
19	mos 46,X,idi(Y)(q11,2)/45, X	+										+

+ indica la presencia de la característica referida en el título de la columna.

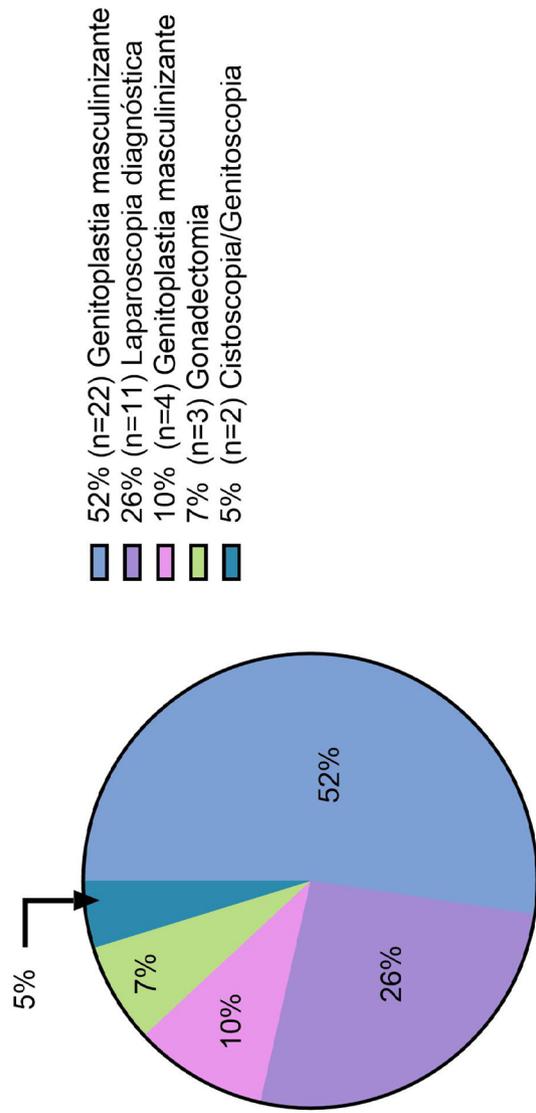
Tabla 5. Características fenotípicas de los casos con TDS 46,XY.

Caso	TDS 46, XY	Genitales Masculinos	Genitales Femeninos	Genitales ambiguos	Derivados de los conductos de Wolff	Derivados de los conductos de Müller	Gónadas palpables Unilateral	Gónadas palpables Bilateral	T. Ovárico	T. Testicular	Ovotestis	Gónadas Disgenéticas	Seminoma Puro	Gonadoblastoma
6	Disgenesia gonadal pura		+											
11	Disgenesia gonadal pura		+											
30	Sospecha de disgenesia gonadal parcial		+			+			+					+
7	Ovotesticular										+			+
10	Síndrome del conducto mülleriano persistente												+	
9	Hipopadias													
13	Penoscrotal							+						
14	Penoscrotal			+				+						
15	Penoscrotal							+						
27	Penoscrotal							+						
16	Perineal													+
22	Perineal			+										+

+ indica la presencia de la característica referida en el título de la columna.

Continuación de la Tabla 5. Características fenotípicas de los casos con TDS 46,XY.

Caso	TDS 46, XY	Genitales Masculinos	Genitales Femeninos	Genitales Ambiguos	Derivados de los conductos de Wolff	Derivados de los conductos de Müller	Gónadas palpables	Biopsia gonadal					
							Unilateral	Ovotesticular	T. Testicular	T. Ovárico	Gónadas Disgenéticas	Seminoma Puro	Gonadoblastoma
28	Hipopituitarismo con hipotiroidismo central e hipogonadismo hipogonadotrópico		+										
8	Sin subtipo establecido	+											
20	Sin subtipo establecido			+									
21	Sin subtipo establecido			+									
24	Sin subtipo establecido			+									+



Total=42

Figura 1. Tipos de cirugía realizadas en los casos con TDS

Tabla 6. Características fenotípicas de los casos con TDS 46,XX.

Caso	TDS 46,XX	Genitales		Geni- tales ambiguos	Derivados de los conductos Wolf	Derivados de los conductos de Müller	Gónadas palpables		Biopsia gonadal		Gónadas Disgenéticas
		Mascu- linos	Feme- ninos				Unila- teral	Bila- teral	T. Ovárico	T. Testicular	
4	Ovotesticular		+	+	+						+
12	Ovotesticular		+	+	+						+
25	Ovotesticular		+	+	+						+
26	Ovotesticular		+	+	+						+
3	Trastorno del desarrollo testicular SRY+	+									
23	Disgenesia gonadal					+					
17	Sospecha de disgenesia gonadal					+					
1	Hiperplasia suprarrenal Congénita Variante Clásica			+							
29	Hiperplasia suprarrenal Congénita Variante Clásica			+							

+ indica la presencia de la característica referida en el título de la columna.

## Discusión

Los TSD se clasifican según las alteraciones en los diferentes niveles de designación de sexo: sexo genético o molecular, sexo cromosómico, sexo gonadal, sexo hormonal, sexo ductal, genitales externos, caracteres sexuales secundarios, sexo legal asignado y características psicológicas (12,13). Sin embargo, el enfoque y manejo clínico es llevado a cabo de acuerdo con la clasificación propuesta por la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, la cual clasifica a los TDS en 3 grupos: 1) TDS de los cromosomas sexuales DSD, 2) TDS 46, XX y 3) TSD 46, XY (1,13), clasificación que utilizamos durante el abordaje diagnóstico y por ende para la presentación de nuestros hallazgos, con lo que se destaca la importancia de los estudios citogenéticos como pruebas de primera línea en el diagnóstico de pacientes con TDS.

Los resultados de nuestro estudio mostraron al grupo de TDS 46,XY como el más frecuente seguido de los TDS 46,XX y por último a los TDS de los cromosomas sexuales, en contraste con otros estudios, en el que se destaca a los TDS de los cromosomas sexuales como los más frecuentes (Síndromes de Turner y Klinefelter) (14), (15). Estos datos contradictorios están relacionados a que este tipo de condiciones fueron excluidas del presente estudio, lo que explica en gran parte las diferencias en cuanto al tipo principal de TDS encontrado.

En el mismo sentido, las hipospadias se encontraron como el subtipo más frecuente de TDS, las hipospadias son consideradas como un defecto de nacimiento masculino común que ha mostrado una amplia variación en las estimaciones de prevalencia informadas (16), considerándose a las hipospadias severas dentro del grupo de TDS 46,XY (1). En las hipospadias, la abertura uretral se desplaza hasta cierto punto, variando desde la ubicación justo en la punta del pene hasta el meato perineal. Se identifican tres subgrupos fenotípicos y se clasifican como hipospadias de primer grado cuando la abertura uretral está ubicada en el glande o corona, hipospadias de segundo grado cuando está ubicada en el eje del pene e hipospadias de tercer grado cuando la uretra termina en la región penoescrotal, escroto o periné (17), la severidad de las hipospadias no solo se basa en la posición del meato ectópico sino que también incluye aquellas con marcada hipovirilización del tubérculo genital (18).

Hasta ahora, se han propuesto varios factores de riesgo de hipospadias, incluida la tecnología de reproducción asistida, la hipertensión materna durante el embarazo, enfermedad de la tiroides, edad materna avanzada al momento del parto y obesidad materna (17). El agrupamiento familiar de algunos casos sugiere una contribución genética a la etiología de las hipospadias (17,19), sin embargo, hasta la fecha en ninguno de los casos descritos se ha detectado una alteración genética que pudiese explicar la etiología de este defecto.

Dentro del grupo de TDS 46,XY, las causas más frecuente de mujeres 46,XY descritas son el síndrome de insensibilidad a los andrógenos y la disgenesia gonadal (20). En el presente grupo de pacientes, la disgenesia gonadal fue la principal causa de mujeres 46,XY (64%). Se ha reportado una mediana de edad al diagnóstico de 17 años para la disgenesia gonadal XY, la

mediana de edad al diagnóstico en nuestro grupo fue de 26.6 años para la disgenesia gonadal. También se destacan los casos de dos mujeres 46,XY que fueron diagnosticadas con gonadoblastoma a los 26 y 17 años (Caso 30 con sospecha de disgenesia gonadal y caso 7 con diagnóstico de síndrome Ovotesticular); se resalta que el mayor riesgo de tumor reportado previamente se encuentra asociado a la disgenesia gonadal positiva TSPY (proteína específica de los testículos Y) y en el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos con gónadas intra-abdominales, mientras que el riesgo más bajo se encuentra en el síndrome ovotesticular y en el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (21).

Por otra parte, el paciente (caso 10) con síndrome del conducto mülleriano persistente (SCMP) fue diagnosticado a los 33 años por hallazgo incidental intraoperatorio de derivados de los conductos de Müller, cirugía motivada por masa tumoral (seminoma). Tenía antecedente de criptorquidia bilateral con orquidopexia fallida e historia de infertilidad (22). Se destaca que la incidencia de transformación maligna en SCMP es 18%, similar a la tasa de incidencia de transformación maligna en la criptorquidia en hombres normales, siendo el seminoma el tumor más frecuente en pacientes con SCMP (22,23).

En relación con el grupo de TDS 46,XX, se destacan tres subgrupos de acuerdo con la etiología: 1) Trastornos del desarrollo gonadal, 2) Trastornos asociados a exceso de andrógenos y 3) otros en los que se incluye extrofia de cloaca, atresia vaginal, entre otros síndromes. Dentro del presente grupo de pacientes se diagnosticó un paciente con trastorno del desarrollo gonadal tipo testicular 46,XX secundario a una translocación que involucra al gen SRY (caso 3), 4 casos con diagnóstico de síndrome ovotesticular 46,XX SRY (-) (casos 4, 12, 25 y 26) y 2 casos con sospecha/diagnóstico de disgenesia gonadal SRY (-) (casos 17 y 23).

El síndrome testicular 46,XX, anteriormente conocido como sexo reverso 46,XX es causado alrededor de los 80 % de los casos por translocaciones que involucran al gen SRY (24). Con respecto al síndrome ovotesticular 46,XX en una pequeña proporción los individuos presentan una translocación de un fragmento de cromosoma Y, que incluye el gen SRY, a uno de los cromosomas X. De igual manera, se han descrito variaciones en el número de copias que involucran a SOX9, SOX3 y NR0B1 (25) que fueron descartadas en nuestros 4 casos con síndrome ovotesticular y una variante recurrente (p.Arg92Gln) en estado heterocigoto en NR5A1 (26) la cual no se detectó en el caso 12, en quien su médico genetista tratante solicitó un panel de 26 genes involucrados en los trastornos del desarrollo sexual incluido el gen NR5A1. Por su parte, la disgenesia gonadal 46,XX SRY(-) se describe como un defecto ovárico primario que conduce a insuficiencia ovárica prematura, en mujeres 46,XX, por lo demás normales (27), en relación con el caso 23 el diagnóstico fue confirmado por biopsia gonadal, mientras que en el caso 17 no se cuenta con un diagnóstico confirmado a la fecha.

Por su parte, dentro del grupo de TDS de los cromosomas sexuales, se encontró un caso con síndrome ovotesticular 45X/46XY (caso 5) y un caso con mos 46,X,idic(Y)(q11,2)/45,X (caso 19). La TDS ovotesticular 45X/46XY, anteriormente conocido como hermafroditismo verdadero, es una condición poco común definida como la presencia de tejido testicular (túbulos seminíferos) y ováricos (folículos primordiales, folículos en

crecimiento que contienen ovocitos o corpora albicans) en un mismo individuo. Lo anterior, ya sea como ovotestis unilateral o bilateral (una gónada que contiene ambos tipos de tejido gonadal) o como un ovario y un testículo contralateral. Los genitales externos suelen ser ambiguos. La constitución cromosómica es debido a la pérdida de un cromosoma Y normal o estructuralmente anormal debido a errores mitóticos que ocurren durante las divisiones celulares (28).

Por su parte el diagnóstico del caso 19 fue incidental, cuyo cariotipo fue solicitado con estudio de base por el antecedente de una cardiopatía congénita, el cromosoma Y isodicéntrico (idic(Y)) es una de las anomalías estructurales más comunes del cromosoma Y, observada en una amplia de trastornos reproductivos (29), que incluye desde hombres infértiles con hipospadias (30,31) baja talla y gonadoblastoma (32) individuos con genitales ambiguos (33) y síndrome de Turner (34).

Dada la heterogeneidad clínica de presentación, la precisión etiológica de la asignación de sexo es una obligación del personal de la salud orientada a evitar la incongruencia de género/disforia de género obligada e impuesta por omisión de un abordaje amplio temprano y oportuno que oriente la etiología y permita definir una asignación y manejo adecuados (35). Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos, la etiología de los TDS se establece en menos de 35% (1), similar a nuestros resultados en el que el diagnóstico etiológico se encontró en el 25 % (7/28) de los casos. Este estudio tiene algunas limitaciones, al ser un estudio retrospectivo la información sobre algunas de las variables fue limitada y nuestra población de estudio incluyó solo a pacientes con TDS diferentes al síndrome de Turner y Klinefelter, por lo tanto, las prevalencias de los diferentes TDS deben considerarse estimaciones mínimas de las frecuencias reales.

Esperamos que nuestro trabajo sirva como base para continuar con el registro de trastornos del desarrollo sexual no solo Institucional sino Nacional y que sea un aporte para el planteamiento y ejecución de futuras investigaciones en el área que permitan generar recomendaciones basadas en la evidencia para mejorar la atención clínica de los individuos afectados con algún tipo de TDS.

#### Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo financiero de la Oficina de Investigaciones del Hospital Universitario San Ignacio, convocatoria HUSI-RCI-01.08.

#### Conflicto de interés

Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés.

#### REFERENCIAS

1. 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. *PEDIATRICS* 2006;118:e488-500. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738>.
2. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany.

- Hormone Research 2006;66(4):195-203. <https://doi.org/10.1159/000094782>.
3. Mazen I, Hiort O, Bassiouny R, El Gammal M. Differential diagnosis of disorders of sex development in Egypt. *Hormone Research* 2008;70(2):118-23. <https://doi.org/10.1159/000137657>.
4. Mota BC, Barros Oliveira LM, Lago R, Brito P, Canguçu-Campinho AK, Barroso U, et al. Clinical profile of 93 cases of 46, XY disorders of sexual development in a referral center. *International Braz J Urol* 2015;41(5):975-81. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0544>.
5. Fernández N, Moreno O, Rojas A, Céspedes C, Forero C, Mora L, et al. Manejo transdisciplinario de pacientes con desórdenes del desarrollo sexual en Colombia. Limitantes para un manejo oportuno e integral. *Urología Colombiana* 2017;26(3):164-168. <https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.06.004>.
6. Kolon TF. Disorders of Sexual Development. In: Philip M. Hanno SBM and AJW, editor. *Penn Clinical Manual of Urology*, Elsevier Inc.; 2007, p. 827-52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3848-1.X1000-5>.
7. GarcíaAcero M, MorenoNiño O, Suárez-Obando F, Molina M, Manotas MC, Prieto JC, et al. Disorders of sex development: Genetic characterization of a patient cohort. *Molecular Medicine Reports* 2020;21(1):97-106. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10819>.
8. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, et al. Morbidity, Mortality, and Socioeconomics in Females with 46,XY Disorders of Sex Development: A Nationwide Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018;103(4):1418-28. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01888>.
9. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Aksglaede L, Fedder J, Viuff MH, et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, morbidity, mortality and socioeconomic status in males with 46,XX disorders of sex development: A nationwide study. *Human Reproduction* 2017;32(1):1751-60. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex210>.
10. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, et al. Novel associations in disorders of sex development: Findings from the I-DSD registry. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;99(2):E348-55. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2918>.
11. Röhle R, Gehrman K, Szarras-Czapnik M, Claahsen-van der Grinten H, Pienkowski C, Bouvattier C, et al. Participation of adults with disorders/differences of sex development (DSD) in the clinical study dsd-LIFE: design, methodology, recruitment, data quality and study population. *BMC Endocr Disord* 2017;17:52. <https://doi.org/doi:10.1186/s12902-017-0198-y>.
12. Aatsha, Krishan K. Embryology, Sexual Development. 2020.
13. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Current Urology* 2019;13(4):169-78. <https://doi.org/10.1159/000499274>.
14. Shawky RM, Elsayed NS, Ibrahim DS, Seifeldin NS. Profile of genetic disorders prevalent in northeast region of Cairo, Egypt. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2012;13(1):197-205. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2011.10.002>.
15. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,YYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019;14(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0976-2>.
16. Yu X, Nassar N, Mastroiacovo P, Canfield M, Groisman B, Bermejo-Sánchez E, et al. Hypospadias Prevalence and Trends

- in International Birth Defect Surveillance Systems, 1980–2010. *European Urology* 2019;76(4):482–90. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.027>.
17. Woud SG in t., van Rooij IALM, van Gelder MMHJ, Olney RS, Carmichael SL, Roeleveld N, et al. Differences in risk factors for second and third degree hypospadias in the national birth defects prevention study. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology* 2014;100:703–11. <https://doi.org/10.1002/bdra.23296>.
  18. Catti M, Deméde D, Valmalle AF, Mure PY, Hameury F, Mouriquand P. Management of severe hypospadias. *Indian Journal of Urology* 2008;24(2):233–40. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.40621>.
  19. Witchel SF, A.Lee P. Ambiguous genitalia. *Pediatric Endocrinology*, Elsevier; 2014, p. 107–56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00014-7>.
  20. Berglund A, Johannsen TH, Stockholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, and clinical presentation of female 46, XY disorders of sex development. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016;101(12):4532–40. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2248>.
  21. Arboleda VA, Vilain E. Yen & Jaffe's *Reproductive Endocrinology*. 2014.
  22. Acero MG, Moreno O, Gutiérrez A, Sánchez C, Cataño JG, Suárez-Obando F, et al. Novel homozygous mutation in a colombian patient with persistent mullerian duct syndrome: Expanded phenotype. *International Braz J Urol* 2019;45(5):1064–70. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0808>.
  23. Rane SR, Dangmali DP, Vishwasrao SD, Puranik SC. Persistent Mullerian Duct Syndrome with Testicular Seminoma in Transverse Testicular Ectopia. *J Hum Reprod Sci* 2018;11(3):300–2.
  24. Délot EC, Vilain EJ. Nonsyndromic 46,XX Testicular Disorders of Sex Development. *GeneReviews*® (Internet), 2015.
  25. Anomalía del desarrollo sexual 46,XX ovotesticular. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 n.d. <https://doi.org/10.1148/rg.326125507>.
  26. Swartz JM, Ciarlo R, Guo MH, Abrha A, Weaver B, Diamond DA, et al. A 46,XX Ovotesticular Disorder of Sex Development Likely Caused by a Steroidogenic Factor-1 (NR5A1) Variant. *Hormone Research in Paediatrics* 2017;87(3):191–5. <https://doi.org/10.1159/000452888>.
  27. Dalili S, Rad A, Kohmanae S. Pure gonadal dysgenesis (46 XX type) with a familial pattern. *Advanced Biomedical Research* 2015;4:162. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.162536>.
  28. De Andrade JGR, De Angelo Andrade LAL, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. 45,X/46,XY ovotesticular disorder of sex development revisited: undifferentiated gonadal tissue may be mistaken as ovarian tissue. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2017;30(8):1–6. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0039>.
  29. Kalantari H, Asia S, Totonchi M, Vazirinasab H, Mansouri Z, Zarei Moradi S, et al. Delineating the association between isodicentric chromosome y and infertility: A retrospective study. *Fertility and Sterility* 2014;101(4):1091-6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.048>.
  30. Lehmann KJ, Kovac JR, Xu J, Fischer MA. Isodicentric Yq mosaicism presenting as infertility and maturation arrest without altered SRY and AZF regions. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2012;29(9):939–42. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9822-y>.
  31. Miyado M, Muroya K, Katsumi M, Saito K, Kon M, Fukami M. Somaticly acquired isodicentric y and mosaic loss of chromosome y in a boy with hypospadias. *Cytogenetic and Genome Research* 2018; 154(3):122-125. <https://doi.org/10.1159/000488162>.
  32. Giltay JC, Ausems MGEM, Van Seumeren I, Zewald RA, Sinke RJ, Faas B, et al. Short stature as the only presenting feature in a patient with an isodicentric (Y)(q11.23) and gonadoblastoma. A clinical and molecular cytogenetic study. *European Journal of Pediatrics* 2001;160(3):154–8. <https://doi.org/10.1007/s004310000683>.
  33. Mekkawy M, Kamel A, El-Ruby M, Mohamed A, Essawi M, Soliman H, et al. Isodicentric Y chromosomes in Egyptian patients with disorders of sex development (DSD). *American Journal of Medical Genetics, Part A* 2012;158A(7):1594–603. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35487>.
  34. El-Bassyouni HT, El-Gerzawy A, Eid O, El-Ruby MO. Clinical and cytogenetic study of a non mosaic 46, X, isodicentric Yq in an Egyptian patient with Turner syndrome. *Genetic Counseling* 2013;24(1):37-44.
  35. Chahín S. Como abordar la inconformidad/incongruencia de género relacionado a la salud sexual en niños, niñas y adolescentes. In: Vásquez O, editor. *Disforia de Genero*. Fundación, Bogotá: Ediciones SAS; 2021, p. 63–85.