

LA ATENCIÓN INTEGRAL A LOS DSDs DESDE LA PERSPECTIVA MÉDICA

Desarrollo sexual diferente (DSD): tratamiento farmacológico

Differences or Disorders of Sex Development (DSD): pharmacological treatment

Jesús Barreiro, Paloma Cabanas, Julissa Angulo, Lidia Castro-Feijoo

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Resumen

Se acepta inducir el desarrollo puberal alrededor de los 11 años de edad ósea en las niñas y de los 12 años en los niños. En el varón: es la administración de preparados depot de testosterona de acción prolongada (enantato o cipionato) por vía intramuscular. La dosis inicial será de 25-50 mg cada 4 semanas y se incrementara en 50 mg, cada 6-12 meses, para alcanzar en 3-4 años la dosis de sustitución de un adulto, que oscila entre 200-250 mg cada 10-14 días. Los parches transdérmicos y los geles de testosterona no son recomendados para inducir el desarrollo puberal. En la mujer: iniciar con administración oral de estrógenos conjugados equinos (0,15 mg/día), etinil-estradiol (2,5-5 µg/día) o 17β-estradiol (5 µg/kg/día). Aumentar cada 6-12 meses, durante un periodo a 2-3 años, hasta alcanzar la dosis diaria de una mujer adulta, que es 0,6 a 1,2 mg de estrógenos conjugados, 10 a 20 µg de etinil-estradiol ó 1-2 mg/día de 17 β estradiol. Una vía alternativa a la terapia oral son los parches transdérmicos de 17β-estradiol que liberan 25 µg/día y de composición matricial. Estos permiten su fragmentación y la administración de dosis bajas y progresivamente crecientes. Completado el desarrollo puberal es necesario establecer una terapia sustitutiva a largo plazo con administración de una combinación continua o cíclica de estrógenos y progestágenos (estrógenos del 1 al 21 día y progesterona desde 12 al 21), una píldora combinada o la vía transdérmica

continua de estrógenos-progestágenos, que aporten una dosis de 50 µg/día de estradiol y progestágenos los últimos 10 días del ciclo.

Palabras clave: desarrollo sexual diferente (DSD), tratamiento farmacológico

Abstract

It is accepted to induce the pubertal development at around 11 years of bone age in the girls and of 12 years in the boys. In men: administration of depot long-acting testosterone (testosterone enanthate or cypionate) by intramuscular route. The initial dose will be 25-50 mg every 4 weeks with an increase to 50 mg every 6-12 months, to reach in 3-4 years the adult substitution dose ranging between 200-250 mg every 10-14 days. The transdermal patches and the gels of testosterone are not recommended to induce the pubertal development. In women: to initiate with oral administration of either equine oestrogens (0,15 mg/day), etinil-estradiol (2.5-5 µg/day) or 17 β-estradiol (5 µg/kg/day). To increase every 6-12 months, during a period of 2-3 years, until reaching the daily dose of an adult woman, which is 0.6 to 1.2 mg of either conjugated oestrogens, 10 to 20 µg of etinil-estradiol or 1-2 mg/day of 17β-estradiol. An alternative route to the oral therapy are the transdermal patches of 17β-estradiol that liberate 25 µg/day with a matrix composition. They allow its fragmentation and the administration of low and progressively increasing doses. Once the pubertal development is complete, long-term hormonal substitution can be constant or cyclical with a combination of oestrogen and a progestagen (oestrogen from 1st to 21st day and progestagen from 12th to 21st), a combined pill or the transdermal constant route.

Correspondencia:

Jesús Barreiro, Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento, Hospital Clínico Universitario, C/ Choupana S/N, 15706, Santiago de Compostela, Tel: 981951104
E-mail: jesus.barreiro.conde@sergas.es

Introducción

Las DSD (Desarrollo sexual diferente, *Differences or Disorders of Sex Development*) comprenden un amplio espectro de anomalías en las que existe una discordancia en los criterios, cromosómico, gonadal y fenotipo, que definen el género. Para hablar de DSD se recomienda utilizar la nomenclatura aceptada en el consenso de Chicago en 2006.

En los últimos años el diagnóstico etiológico de los DSD ha mejorado debido a los avances en medicina molecular. El estudio genético de las DSD es fundamental no sólo para su diagnóstico etiológico, sino para plantear el tratamiento más adecuado. Se hace necesario, por tanto, equipos multidisciplinares con experiencia en DSD para el seguimiento de estas alteraciones poco frecuentes, en la que los padres han adquirido un papel importante en la toma de decisiones transcendentales para el niño/a.

En cuanto a la terapia hormonal no existe un acuerdo generalizado acerca del mejor momento para iniciar el tratamiento, ni de las dosis iniciales, ni de pautas del aumento progresivo de las mismas. La mayoría de los grupos destacan la necesidad de iniciar el tratamiento farmacológico con una dosis baja y continuar con un aumento progresivo de la misma, pero con diferencias en cuanto a la edad del inicio y dosificación en los primeros años. Se acepta inducir el desarrollo puberal alrededor de los 11 años de edad ósea en las niñas y de los 12 años en los niños e incrementar lentamente. Si la talla final está comprometida, como sucede en el síndrome de Turner, se puede retrasar la terapia estrogénica.

Inducción del desarrollo puberal en el varón

El inicio del tratamiento hormonal sustitutivo en el varón no se recomienda efectuar con una edad ósea inferior a los 12 años y no es aconsejable esperar mucho más de los 13-14 años de edad cronológica, para no exponer al paciente a dificultades de relación con sus compañeros por el retraso madurativo, así como favorecer la adquisición adecuada de masa ósea.

En varones, la forma más sencilla y eficaz de inducir el desarrollo puberal es la administración de preparados depot de testosterona de acción prolongada (enantato o cipionato) por vía intramuscular. La dosis inicial será de 25-50 mg cada 4 semanas y se incrementará en 50 mg, cada 6-12 meses, para alcanzar en 3-4 años la dosis de sustitución de un adulto, que oscila entre 200-250 mg cada 10-14 días. El control de la eficacia se realiza por los cambios clínicos y los niveles de testosterona antes de la

próxima dosis. La testosterona depot, de administración intramuscular se absorbe lentamente, con un pico suprafisiológico entre el primero y tercer día y luego va disminuyendo hasta los 10 ó 14 días.

El objetivo terapéutico que se busca con su administración es alcanzar una virilización completa, que se podrá lograr a los tres o cuatro años del inicio y los niveles plasmáticos de testosterona antes de la nueva inyección estén en el límite bajo de la normalidad.

Los parches transdérmicos y los geles de testosterona no son recomendados para inducir el desarrollo puberal. El gel de testosterona no está aprobado para menores de 18 años, pero podría ser un método más fisiológico de inducción de la pubertad.

La administración de andrógenos no está exenta de efectos secundarios, que se van a manifestar en periodos de sobredosificación, pero éstos son mucho menos frecuentes que en adultos. Podemos destacar:

- Aumento de masa muscular, retención hídrica.
- Efectos cutáneos (acné y alopecia de localización temporal).
- Ginecomastia moderada por la aromatización periférica a estradiol.
- Eritrocitosis, trombocitosis y aumento de agregación plaquetaria.
- Alteraciones hepáticas: quistes hemorrágicos hepáticos, colestasis, adenoma.
- Disminución del tamaño testicular, azoospermia y oligospermia.
- Aumento de la libido y agresividad.

Se debe vigilar la eritrocitosis al inicio, a los 3 a 6 meses y después de cada cambio de dosis.

Inducción del desarrollo puberal en la mujer

Se acepta inducir el desarrollo puberal alrededor de los 11 años de edad ósea en las niñas.

En niñas, la inducción de la pubertad se realizará con estrógenos y con dosis iniciales muy bajas para evitar el cierre epifisario. Los regímenes más habituales empleados incluyen la administración oral de estrógenos conjugados equinos (0,15 mg/día), etinil-estradiol (2,5-5 µg/día) o 17β-estradiol (5 µg/kg/día). Esta dosis inicial se aumentará cada 6-12 meses, durante un periodo no inferior a 2-3 años,

hasta alcanzar la dosis diaria de sustitución estrogénica de una mujer adulta, que es de 0,6 a 1,2 mg de estrógenos conjugados, 10 a 20 µg de etinil-estradiol ó 1-2 mg/día de 17 β-estradiol. Si presenta sangrado menstrual o cuando lleve recibiendo por lo menos seis meses una dosis equivalente a 0,6 mg de estrógenos conjugados se añadirá un progestágeno cíclico (días 12 al 21 del ciclo). El mantener la monoterapia de estrógenos un tiempo prolongado aumenta el riesgo de hiperplasia y adenocarcinoma endometrial. No es necesario asociar a los estrógenos progestágenos si no existe estructura uterina.

Una vía alternativa a la terapia oral son los parches transdérmicos de 17β-estradiol que liberan 25 µg/día y de composición matricial. Este tipo de preparados permite su fragmentación y la administración de dosis bajas y progresivamente crecientes. La vía transdérmica tiene la ventaja de evitar el paso inicial por el hígado de los estrógenos orales. En el primer trimestre se recomienda comenzar con un octavo o un cuarto de parche de 25 µg, medio parche en el segundo semestre y el parche completo en el segundo año. Los incrementos de dosis, deben estar avalados por la valoración clínica de la paciente y el avance del desarrollo puberal.

El objetivo es alcanzar un desarrollo mamario y uterino adecuado (M4 y tamaño uterino por ecografía pélvica de > 34-40 mm con línea endometrial visible).

Completado el desarrollo puberal, es necesario establecer una terapia sustitutiva a largo plazo. En la mayoría debe administrarse una combinación continua o cíclica de estrógenos y progestágenos (estrógenos del 1 al 21 día y medroxiprogesterona desde el 12 al 21) y una alternativa más cómoda sería el uso de una píldora combinada [Progyluton® 21 días (11 comp. blancos de valerato de estradiol 2 mg y 10 comp. de color con 2 mg de valerato de estradiol + norgestrel 0,5 mg para los últimos 10 días) con siete días de descanso]. La opción a la vía oral es la administración transdérmica continua de estrógenos-progestágenos, que aporten una dosis de 50 µg/día de estradiol. Los parches se cambian cada 3-4 días durante tres semanas, transcurridas las cuales se suspende una semana el tratamiento en la cual se produce la menstruación.

Algunas consideraciones terapéuticas en DSD

Síndrome de Klinefelter

Deben recibir tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona. Se recomienda iniciarlo en torno a 11-12 años de edad ósea, a una edad similar que el

resto de sus compañeros, para alcanzar cambios puberales y lograr una buena mineralización ósea. Se deben usar ésteres de testosterona, con efecto de liberación lenta, administrado de manera secuencial por vía intramuscular, en dosis gradualmente crecientes. La dosis de inicio debe ser de 50 mg/mes y se incrementará cada seis meses hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente de 200 mg/día. La bolsa escrotal de estos pacientes es pequeña no permitiendo el uso de parche transdérmicos y no existen suficientes estudios en niños sobre el uso de aplicaciones dérmicas.

Con el tratamiento sustitutivo se busca conseguir una adecuada virilización puberal (tamaño del pene, distribución de la barba, vello sexual, desarrollo muscular, distribución de la grasa, etc), un crecimiento más normal (reduciendo la talla alta y las proporciones enucoides), disminuir la tendencia a la osteoporosis, una mejoría en la inserción social y mayor confianza en sí mismo. No modifica el tamaño de los testículos, ni la espermatogénesis, ni reduce la ginecomastia.

Síndrome de Turner

La edad de comenzar la terapia con estrógenos se debe consensuar con la paciente y sus padres. Tenemos que conocer que una vez iniciado el tratamiento sustitutivo con estrógenos, las posibilidades de crecimiento van quedar limitadas. Se recomienda instaurarlo cuando han alcanzado prácticamente la talla estimada al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento. Se debería comenzar a una edad similar a la que se inicia normalmente el desarrollo puberal en niñas, es decir en torno a 11 años de edad ósea. No obstante, la edad de inicio es discutida, algunos esperan hasta los 15 años por temor al cierre prematuro del cartílago de crecimiento y otros aconsejan iniciarlo a los 12 años de edad cronológica.

Se debe comenzar con dosis bajas de estrógenos sintéticos: etinilestradiol 2-5 µg/día o mejor con 17β estradiol e ir aumentado progresivamente cada 6-12 meses para lograr una progresiva y gradual feminización. Se debe añadir progestágeno (acetato de medroxiprogesterona: 5-10 mg/día en los días 12-21 días del ciclo) a finales del segundo año de inicio de la estrogenización. La terapia cíclica se recomienda, no sólo por los efectos psicológicos que tiene sobre el adolescente, sino también por la acción protectora que ejerce sobre el útero. La asociación de estrógenos y progestágenos parece disminuir el riesgo de adenocarcinoma de útero y de endometriosis. Al lograr un buen desarrollo mamario se puede pasar a tratamiento cíclico con anovulatorios con dosis bajas de estrógenos. El trata-

miento debe mantenerse o continuarse hasta la edad de la menopausia para prevenir la osteoporosis y la aterosclerosis prematura, y mantener el desarrollo mamario y de genitales externos.

Disgenesia gonadal mixta 45, X/46, XY (DGM 45, X/46,XY)

Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde virilización parcial y genitales ambiguos a pacientes con un fenotipo completo masculino o femenino.

El tratamiento debe ser realizado por un equipo multidisciplinar, en casos obvios de genitales ambiguos, permitiendo la toma de decisiones informada para la asignación de sexo y el planteamiento de procedimientos. A su debido tiempo, se realizará una reconstrucción quirúrgica de los genitales. Se recomienda la gonadectomía en pacientes con una asignación de sexo femenino debido al incremento de riesgo de gonadoblastoma. Se debe inducir el desarrollo puberal a la edad habitual.

En pacientes con asignación de sexo masculino, se requiere orquidopexia para fijar los testículos en el escroto y puede ser recomendable una biopsia en la pubertad. Generalmente, la gónada más disgenética debe ser eliminada. Debido al incremento de riesgo de malignidad, deben realizarse ecografías de las gónadas regularmente. El tratamiento hormonal sustitutivo es con ésteres de testosterona.

Quimera o DSD Ovotesticular (46,XX/46,XY)

Cualquiera que sea el sexo elegido, todo tejido que no corresponda con el sexo asignado debe ser eliminado y, en cambio, debe mantenerse el tejido gonadal que corresponda con el sexo, pues al llegar a la pubertad puede adquirir capacidad funcional. Puede ser necesario administrar un tratamiento hormonal complementario (testosterona o estrógenos) para lograr un desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios.

Síndrome de insensibilidad androgénica completa (CAIS; 46, XY)

Los genitales externos son de una mujer normal y no se plantean dilemas en la asignación del sexo. Las personas afectadas son educadas como mujeres, y cuando consultan por amenorrea primaria en la pubertad se debe reforzar la identidad femenina.

El tratamiento sustitutivo con estrógenos va a depender de si se ha realizado gonadectomía precoz. Si ésta se ha realizado se debe iniciar tratamiento

con estrógenos a la edad ósea de 11-12 años. Si no se ha realizado la gonadectomía estas pacientes van a hacer un buen desarrollo mamario por la producción estrogénica de los testículos y se puede realizar la gonadectomía al finalizar la pubertad por el riesgo de tumores gonadales y continuar tratamiento sustitutivo con estrógenos. La gonadectomía no se recomienda hasta completar el desarrollo y no antes de los 16 años, aunque mientras tanto deben mantenerse controles clínicos y de imagen (eco o RNM testicular). No es necesario añadir tratamiento con progestágenos por carecer de estructura uterina.

Síndrome de insensibilidad androgénica parcial (PAIS; 46, XY)

La asignación de sexo en los recién nacidos con ambigüedad genital sigue siendo la decisión más difícil y complicada para las familias y los médicos y sigue siendo objeto de controversia entre los profesionales y grupos de auto ayuda. Una adecuada decisión se debe basar en un diagnóstico lo más exacto posible y una predicción de lo que puede ocurrir en la pubertad y la vida adulta. La propuesta de asignación de sexo según la respuesta al tratamiento androgénico en el periodo de lactante no es útil, porque una buena respuesta no garantiza igual respuesta en la pubertad.

Si los genitales externos son predominantes femeninos la gonadectomía se recomienda realizarla antes de la pubertad para evitar las molestias físicas y emocionales de la clitoromegalia, fusión de los labios, desarrollo de caracteres masculinos en la pubertad y riesgo de cáncer. El riesgo de tumores gonadales es más precoz que en la formas completas y puede ser necesario realizar la gonadectomía prepuberal preventiva. En la pubertad se instaura la terapia estrogénica sustitutiva.

Si se asigna género masculino se recomienda asegurar que los testes estén en bolsa escrotal. Hay que monitorizar el desarrollo puberal espontáneo que se produce a la edad adecuada, con el fin de observar la progresión de la virilización espontánea en función de los niveles circulantes de testosterona, ya que existe una resistencia parcial a la acción de los andrógenos. El grado de resistencia es muy variable, incluso entre portadores de la misma mutación en el gen del receptor de andrógenos. Si la virilización es insuficiente se puede administrar tratamiento hormonal sustitutivo con dosis elevadas de andrógenos sintéticos que no puedan ser metabolizados a estrógenos. En la mayoría de pacientes se desarrolla una ginecomastia debido a la producción testicular y periférica de estradiol y la resistencia parcial a los andrógenos; la ginecomastia debe tener un tratamiento quirúrgico.

Deficiencia de esteroide 5-alfa-reductasa

El síndrome se caracteriza al nacimiento por la presencia de genitales externos ambiguos con un falo de aspecto clitoriano, hipospadias, escroto bífido y seno urogenital persistente con un orificio vaginal perineal ciego. Sin embargo, los fenotipos de los genitales externos pueden ir desde un aspecto femenino completo a un masculino con hipospadias y/o micropene. Los testículos se encuentran en los pliegues labio escrotales o en los canales inguinales. En la pubertad, a menos que se haya realizado una gonadectomía, se produce una virilización significativa sin ginecomastia. La asignación de género debe discutirse de forma cuidadosa para cada caso, dependiendo de los resultados esperados de la genitoplastia masculinizante. No necesita tratamiento sustitutivo en pubertad si no se extirpan los testes. Si se asigna una identidad femenina, se procede a una genitoplastia feminizante y a una gonadectomía y un tratamiento hormonal estrogénico a la edad adecuada.

Deficiencia 17-beta-hidroxi-esteroide deshidrogenasa (17 β HSDIII)

Al nacimiento presentan genitales femeninos o genitales externos ambiguos (fusión posterior de labio escrotal, clitoromegalia). Los testes se localizan en canal inguinal o labio escrotal. La próstata y las estructuras de Müller están ausentes. En la pubertad desarrollan signos de virilización y la mayoría ginecomastia. Si está asignado género femenino presentará hirsutismo y amenorrea primaria y si es masculino tendrá ginecomastia y desarrollo incompleto de genitales. Si tienen asignado el género femenino se puede hacer feminización de genitoplastia, gonadectomía y estrogenización.

La deficiencia de 17-cetoesteroide reductasa es a menudo mal diagnosticada durante la infancia y se detecta en la pubertad en chicos genéticamente masculinos que han sido educados como niñas y desarrollan hirsutismo y amenorrea primaria o que han sido criados como niños y presentan ginecomastia y desarrollo genital incompleto. Si el diagnóstico se establece en el nacimiento, se debe discutir cuál es el género a asignar, dependiendo de cuáles sean los resultados esperados de una genitoplastia masculinizante. Si se elige una identidad femenina se procederá a una genitoplastia y gonadectomía feminizantes.

DSD 46, XX o disgenesia gonadal 46, XX

Es un defecto ovárico primario que conduce a insuficiencia ovárica prematura. Las mujeres afectas durante la adolescencia presentan una pubertad

retrasada o ausente y como resultado una amenorrea primaria. Los genitales externos y internos se desarrollan con normalidad. Su tratamiento debe incluir terapia de reemplazo hormonal (estrógenos y progestágenos). La infertilidad es un problema y el embarazo se puede lograr mediante ovodonación.

Disgenesia gonadal completa 46, XY

Es un trastorno del desarrollo sexual (DSD) asociado con anomalías en el desarrollo gonadal que resulta en la presencia de genitales externos e internos femeninos, a pesar de un cariotipo 46, XY. Los pacientes presentan genitales externos e internos femeninos normales, pero con falta de desarrollo puberal, aunque la adrenarquia es normal. Las gónadas son disgenéticas y están asociadas a un riesgo mayor de desarrollar tumores abdominales.

Durante la pubertad se indicará la terapia hormonal sustitutiva estrogénica y progestágenos. La infertilidad es un problema de manejo importante; sin embargo, el embarazo puede ser factible a través de la ovodonación.

Disgenesia gonadal parcial 46, XY

La disgenesia gonadal parcial 46, XY (DGP 46, XY) es un trastorno del desarrollo sexual (DSD) asociado a anomalías en el desarrollo gonadal que da lugar a una ambigüedad genital de grado variable en un paciente portador de un cariotipo masculino 46,XY. Se caracteriza por genitales externos ambiguos con o sin estructuras müllerianas. El grado de ambigüedad genital externo varía en un espectro que va de un fenotipo casi femenino con clitoromegalia en un extremo a un fenotipo casi masculino con hipospadias aislados al otro. Se producen gonadoblastomas o tumores invasivos de células germinales en alrededor del 20-30% de los pacientes.

La terapia hormonal en pacientes con sexo social femenino se basa en estrógenos y progesterona para pacientes con útero para inducir las menstruaciones y solo estrógenos en pacientes sin útero. El reemplazo con andrógenos, incluyendo inyecciones de testosterona, se indicará en pacientes con sexo social masculino. Se requiere cirugía para permitir el desarrollo adecuado de genitales externos y la eliminación de estructuras internas inapropiadas para el sexo social, y debe efectuarse antes de los 2 años. La gonadectomía bilateral puede realizarse antes de la pubertad para evitar la degeneración de tejido disgenético en pacientes criados como mujeres debido al riesgo relativamente alto de neoplasia gonadal.

El síndrome del conducto mülleriano persistente (SCMP)

Es un raro trastorno del desarrollo sexual (DSD) caracterizado por la persistencia de los derivados müllerianos, el útero y/o las trompas de Falopio, en por lo demás niños normalmente virilizados. Son varones genótipicamente (46, XY) y fenotípicamente (genitales externos virilizados normales).

Los niveles de testosterona son habitualmente normales, a menos que haya ocurrido una degeneración testicular. El SCMP se descubre generalmente de manera accidental durante la cirugía por testículos no descendidos o hernias inguinales en niños con genitales externos normales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118: e488-e5000.
2. Pasterski V 1, Prentice P, Hughes IA. Impact of the consensus statement and the new DSD classification system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24 (2): 187-95.
3. Maimoun L, Philibert P, Cammas B. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductasa deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 296-307.
4. Jurgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, et al. Psychosexual development in children with disorder of sex development (DSD) e results from the German Clinical Evaluation Study. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 566.
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee Pa. Consensus statement of management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91:554.
6. Rodríguez A, Vela A, Grau G, Martínez-Múgica O, Rica Etxeberria I. Anomalías de la diferenciación sexual: decisiones terapéuticas y resultados a largo plazo. En: *Dilemas Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica*; Ed. Pulso 2014, 57-77.
7. Cohen-Kettenis PT. Gender Changes in 46,XY person with 5 α -Reductase-2 Deficiency and 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Deficiency. *Archives of Sexual Behavior* 2005; 34 (4): 399-410.
8. McCarty BM, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, Zacur H, Wisniewski AB. Medical and psychosexual outcome in women affected by complete gonadal dysgenesis. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 873.
9. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB Jr, Ross JL. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of randomized, doble-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 2014;00:E1754-E1764.
10. Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. *Pediatrics* 2014;134:e710-715.
11. Ediati A, Juniarto AZ, Birnie E, Drop SL, Faradz SM, Dessens AB. Gender development Indonesian children, adolescents, and adults with disorders of sex development. *Arch Sex Behav* 2015,44:1339-1361.
12. Koust E, Papathanasiou A, Skordis N. Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals. *Hormones* 2010; 9(3):218-231.
13. Dacou-Voutetakis C. A multidisciplinary approach to the management of children with complex genital anomalies. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:668-669.
14. Thyn U, Richter-Appelt H, Wiesemann C, Holterhus PM, Hiort O. Deciding on gender in children with intersex conditions: considerations and controversies. *Treat Endocrinol* 2005;4: 8.
15. Kojima Y, Mizuno K, Nakane A, Kato T, Kohri K, Hayashi Y. Long-term physical hormonal and sexual outcome of males with disorders of sex development. *J Pediatr Surg* 2009; 44(8):1491-6.
16. Hughes leuan A. Evaluation and Management of Disorders of Sex development. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 6th edition. Ed by C. Brook, P. Clayton, R. Brown 2009: 192-212.
17. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein Ko, Singh R, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17-estradiol (E2):

- randomized clinical trial in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2716-24.
18. Rodríguez Hierro F. Disgenesias gonadales. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2th Edición. Ed J. Argente y cols. 2000; 797-825.
 19. Audi L, Fernández Cancio M, Torán N, Piro C. Anomalías de la diferenciación sexual. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4th Edición. Ed. M. Pombo y cols. 2009; 583-609.
 20. Santalha M, Amaral B, Pereira J, Ribeiro L, João Oliveira M, Figueiredo S, et al. Pubertad precoz periférica: 46, XY completa gonadal disgenesia. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81 (4): 246-50.
 21. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, Machado MG, Inácio M, Silva RB, et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. *J Urol*. 2014; 191 (Supl 5): 1532-6.
 22. Lambert SM 1, Vilain EJ, Kolon TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am*. 2010; 37 (2): 195-205.
 23. Slowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Wolski JK, Oszukowska E, Hilczer M, Jakubowski L, et al. The risk of neoplasm associated with dysgenetic testes in prepubertal and pubertal/adult patients. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015; 53(3):218-26.
 24. Becker D, Wain LM, Chong YH, Gosai SJ, Henderson NK, Milburn J, et al. Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty - a case series. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Aug 15. pii: /j/jpem.ahead-of-print/jpem-2015-0175/jpem-2015-0175.xml. doi: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2015-0175>.
 25. Ganka Douglas, Marni E. Axelrad, Mary L. Brandt, Elizabeth Crabtree, Jennifer E. Dietrich, et al. Consensus in Guidelines for Evaluation of DSD by the Texas Children's Hospital Multidisciplinary Gender Medicine Team. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. Volume 2010, Article ID 919707, 17 pages .doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/919707>.