Hospital Universitario 12 de Octubre

# TEMA 4:

# ASPECTOS GENÉTICOS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN DSD

## Índice


1. Introducción a la genética de los DSD
2. Mecanismos genéticos involucrados en la diferenciación sexual
3. Alteraciones genéticas más frecuentes en los distintos tipos de DSD
4. Pruebas genéticas disponibles y su indicación en el estudio de los DSD
5. Estudio de cariotipo y técnicas citogenéticas avanzadas
6. Paneles de genes y secuenciación masiva (NGS)
7. Genética y asesoramiento familiar en DSD
8. Correlación genotipo-fenotipo: utilidad y limitaciones


## 1. INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA DE LOS DSD

Los **trastornos del desarrollo sexual (DSD)** son un grupo heterogéneo de condiciones en las que el **desarrollo gonadal, genital o de los caracteres sexuales secundarios** se ve alterado por una disrupción en los procesos biológicos que determinan el **sexo cromosómico, gonadal o fenotípico**. En su inmensa mayoría, los DSD tienen un **componente genético subyacente**, lo que convierte al estudio genético en un pilar central del proceso diagnóstico.

A diferencia de otras malformaciones congénitas, en los DSD las alteraciones genéticas pueden afectar desde **elementos cromosómicos macroscopables** (como monosomías, trisomías o reordenamientos estructurales), hasta **mutaciones monogénicas** en genes implicados directamente en la cascada de diferenciación sexual y gonadal. La **compleja interacción entre el genotipo y el ambiente hormonal intrauterino** también implica que, en muchos casos, no hay una correlación lineal entre una mutación genética y el fenotipo clínico.

### Clasificación genética general de los DSD

Desde el punto de vista **genético**, los DSD pueden clasificarse según el nivel de alteración:

- **Alteraciones cromosómicas**: Implican anomalías numéricas o estructurales de los cromosomas sexuales (45,X; 47,XXY; 46,XX/46,XY quimera). Estas alteraciones suelen detectarse con **cariotipo estándar** y explican cerca del **15-20% de los DSD**.
- **Alteraciones génicas monogénicas**: Mutaciones en genes clave de la determinación sexual (SRY, SOX9, NR5A1, DHH, etc.) o de la **biosíntesis o acción hormonal** (CYP21A2, CYP17A1, AR). Estas alteraciones requieren **secuenciación genética** y explican aproximadamente **un 40-50% de los DSD**.
- **Alteraciones epigenéticas**: Si bien menos conocidas, se ha descrito que ciertas **alteraciones en la regulación epigenética de genes clave** pueden interferir en la determinación y diferenciación sexual sin alteraciones estructurales evidentes.

### Justificación del estudio genético

El estudio genético en un paciente con DSD no solo es una herramienta diagnóstica, sino que también permite:

- Confirmar la **etiología molecular**, lo que facilita la **toma de decisiones terapéuticas** (especialmente en casos que requieren gonadectomía por riesgo tumoral).
- Definir el **riesgo de recurrencia familiar**, esencial en familias con consanguinidad o historial previo de DSD.
- Contribuir a la **asignación de sexo** y al asesoramiento sobre **desarrollo puberal y fertilidad**.
- Detectar **alteraciones sindrómicas asociadas**, mejorando el seguimiento global.

## 2. MECANISMOS GENÉTICOS INVOLUCRADOS EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

El proceso de **determinación y diferenciación sexual** es el resultado de una secuencia precisa de eventos genéticos y hormonales que guían el desarrollo gonadal y genital. Su base genética incluye **genes maestros**, factores reguladores y vías de señalización específicas que interactúan desde las etapas más tempranas del desarrollo embrionario.

### 2.1. Determinación del sexo gonadal: el eje SRY-SOX9

La **determinación gonadal primaria** ocurre en la **semana 6** del desarrollo, cuando la gónada bipotencial del mesodermo intermedio inicia un proceso de **diferenciación hacia testículo o hacia ovario**, según la **presencia o ausencia** de ciertos factores genéticos.

### En el varón 46,XY

- El gen **SRY** (localizado en el brazo corto del cromosoma Y) es el **factor determinante testicular primario**.

- **SRY** activa la expresión de **SOX9**, gen maestro en la formación de los cordones testiculares y diferenciación de células de Sertoli.
- SOX9 induce la expresión de **AMH**, responsable de la **regresión de los conductos de Müller**.
- Otros genes como **NR5A1** (que codifica SF1), **DHH** (Desert Hedgehog) y **WT1** contribuyen a la **formación de testículos funcionales**.

### En la mujer 46,XX

- En ausencia de SRY, la gónada bipotencial sigue el **programa ovárico**, dependiente de genes como:
  - **WNT4** y **RSPO1**, que promueven la diferenciación ovárica.
  - **FOXL2**, esencial para la **mantención del linaje ovárico** y para inhibir la transdiferenciación testicular.
- La ausencia de AMH permite el desarrollo de los **conductos de Müller** (útero, trompas y parte superior de la vagina).

## 2.2. Diferenciación sexual secundaria: acción hormonal

Una vez establecida la gónada (testículo u ovario), las **hormonas sexuales fetales** determinan el desarrollo de los genitales internos y externos.

- **Testosterona**: Secretada por las células de Leydig fetales. Es crucial para el desarrollo de los **conductos de Wolff** (epidídimo, deferentes, vesículas seminales).
- **DHT (dihidrotestosterona)**: Derivada de la conversión periférica de testosterona por la **5α-reductasa tipo 2**, es esencial para la **virilización de los genitales externos**.
- **AMH**: Producida por las células de Sertoli; causa la regresión de los **conductos de Müller**.

## 2.3. Mecanismos de alteración genética

Las mutaciones que afectan cualquiera de estos genes pueden causar DSD a distintos niveles:

- **Defectos en SRY**: Disgenesia gonadal 46,XY.
- **Duplicación de SOX9**: Testiculación en 46,XX.
- **Mutaciones en AR (receptor de andrógenos)**: Insensibilidad androgénica.
- **Mutaciones en CYP21A2**: Hiperplasia suprarrenal congénita.
- **Microdeleciones WT1**: Disgenesia gonadal con nefropatía (síndrome de Denys-Drash).

### 2.4. Mosaicos y quimeras genéticas

Además de las mutaciones lineales, los DSD pueden originarse por **mosaicismo (45,X/46,XY)** o por **quimerismo verdadero (46,XX/46,XY)**, en los que dos líneas celulares de distinto origen cromosómico conviven en un mismo individuo. Estos casos son de particular interés quirúrgico, ya que la **presencia de tejido gonadal mixto** (ovotestis) es frecuente.

## 3. ALTERACIONES GENÉTICAS MÁS FRECUENTES EN LOS DISTINTOS TIPOS DE DSD

El conocimiento de las **bases moleculares** de los DSD ha avanzado de forma significativa en las últimas dos décadas, gracias a la **secuenciación genética masiva (NGS)** y al estudio funcional de las vías de **determinación y diferenciación sexual**. Actualmente, conocemos más de **60 genes** cuya alteración puede originar un DSD, y cada año se descubren nuevos mecanismos genéticos implicados.

Dada la **complejidad etiológica** de estos trastornos, es útil agrupar las alteraciones genéticas en **categorías diagnósticas** según el momento y el mecanismo afectado. A continuación, se detallan las **alteraciones genéticas más relevantes** según la clasificación clínica de los DSD.

### 3.1. Alteraciones genéticas en DSD con anomalías cromosómicas sexuales

#### Síndrome de Turner (45,X y mosaicos)

- **Gen implicado**: No se identifica un único gen causal. La monosomía parcial o completa del cromosoma X afecta genes de la región **PAR1** y genes implicados en el mantenimiento gonadal (SHOX, ZFX, DDX3X).
- **Fenotipo**: Disgenesia gonadal, talla baja, linfedema, malformaciones renales y cardiovasculares.
- **Riesgo quirúrgico**: Hipoplasia gonadal con alto riesgo de gonadoblastoma en mosaicos 45,X/46,XY.

#### Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

- **Gen implicado**: Sobrecarga génica por el cromosoma X extra; algunos estudios implican disfunción de **NR5A1** por interacción alterada.
- **Fenotipo**: Hipogonadismo hipergonadotrópico, testículos pequeños, ginecomastia, infertilidad.
- **Riesgo quirúrgico**: Mayor riesgo de tumores germinales testiculares.

### Quimerismo 46,XX/46,XY

- **Gen implicado**: Fusión de dos cigotos de distinto sexo.
- **Fenotipo**: Ovotesticular DSD con gónadas mixtas (ovotestis), genitales ambiguos o discordantes.
- **Riesgo quirúrgico**: Requiere evaluación gonadal bilateral, biopsia y manejo individualizado.

## 3.2. Alteraciones genéticas en DSD 46,XY

### Disgenesia gonadal completa o parcial

- **Genes implicados**:
  - **SRY**: mutaciones o deleciones.
  - **SOX9**: haploinsuficiencia o defectos en regulación.
  - **NR5A1 (SF1)**: mutaciones heterocigotas.
  - **WT1**: mutaciones asociadas al síndrome de Denys-Drash o Frasier.
  - **DHH**: mutaciones ligadas a disgenesia gonadal y neuropatía.
- **Fenotipo**: Gonadoblastoma en disgenesia gonadal con cromosoma Y.
- **Riesgo quirúrgico**: Gonadectomía preventiva ante disgenesia gonadal con Y residual.

### Defectos en la biosíntesis de andrógenos

- **Genes implicados**:
  - **STAR**: déficit de transporte de colesterol.
  - **CYP11A1**: déficit de colesterol desmolasa.
  - **HSD3B2**: déficit de 3β-HSD.
  - **CYP17A1**: déficit de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa.
  - **SRD5A2**: déficit de 5α-reductasa tipo 2.
- **Fenotipo**: Grado variable de virilización insuficiente y genitales ambiguos.
- **Riesgo quirúrgico**: Reconstrucción de seno urogenital, reconstrucción escrotal o vaginoplastia según el caso.

### Defectos en la acción androgénica (Insensibilidad a andrógenos)

- **Gen implicado**: **AR (receptor de andrógenos)**.
- **Fenotipo**:
  - **CAIS (insensibilidad completa)**: fenotipo femenino completo con gónadas testiculares.
  - **PAIS (insensibilidad parcial)**: genitales ambiguos o hipospadias severas.
- **Riesgo quirúrgico**: En CAIS, gonadectomía postpuberal; en PAIS, reconstrucción genital compleja.

### Persistencia de conductos de Müller (PMDS)

- **Genes implicados**:
  - **AMH**: mutaciones inactivantes.
  - **AMHR2**: mutaciones en el receptor de AMH.
- **Fenotipo**: Presencia de útero y trompas en un neonato 46,XY con testículos.
- **Riesgo quirúrgico**: Manejo de estructuras müllerianas persistentes durante la orquidopexia.

## 3.3. Alteraciones genéticas en DSD 46,XX

### Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

- **Gen implicado**: **CYP21A2** (déficit de 21-hidroxilasa, 95% de casos).
- **Fenotipo**: Virilización de genitales externos en RN 46,XX.
- **Riesgo quirúrgico**: Cirugía de reconstrucción genital, sobre todo en formas Prader III-V.

### DSD testicular 46,XX

- **Genes implicados**:
  - **SRY**: translocado al cromosoma X o autosomas.
  - **SOX9**: duplicación o activación ectópica.
  - **RSPO1**: mutaciones activadoras.
- **Fenotipo**: Genitales masculinos o ambiguos, infertilidad.
- **Riesgo quirúrgico**: Orquidopexia o gonadectomía según fenotipo.

## 3.4. Alteraciones genéticas sindrómicas

- **WT1** (Denys-Drash, Frasier): Disgenesia gonadal + nefropatía + riesgo tumoral.
- **WNT4**: Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser con virilización parcial.
- **SOX9**: Displasia campomélica con disgenesia gonadal.

## Cuadro resumen: Genes y DSD asociados

| Gen | Tipo de DSD | Fenotipo típico |
|---|---|---|
| SRY | Disgenesia gonadal 46,XY, DSD testicular 46,XX | Ambiguo o masculino |
| SOX9 | Disgenesia gonadal, campomélica | Ambiguo, displasia ósea |

| | | |
|---|---|---|
| NR5A1 | Disgenesia gonadal, insuficiencia adrenal parcial | Ambiguo |
| WT1 | Disgenesia gonadal + nefropatía | Ambiguo, tumores renales |
| CYP21A2 | Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) | Virilización femenina |
| AR | Insensibilidad androgénica | Femenino (CAIS) o ambiguo (PAIS) |
| SRD5A2 | Déficit 5α-reductasa | Ambiguo, hipospadias |
| AMH/AMHR2 | Persistencia de conductos de Müller (PMDS) | Testículos + útero |
| STAR | Hiperplasia lipoidea congénita | Insuficiencia adrenal y gonadal |
| CYP11A1 | Déficit de colesterol desmolasa | Ambiguo, crisis suprarrenal |
| HSD3B2 | Déficit de 3β-HSD | Ambiguo, insuficiencia suprarrenal |
| CYP17A1 | Déficit de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa | Ambiguo, hipertensión |
| RSPO1 | DSD testicular 46,XX | Masculino con cariotipo 46,XX |
| DHH | Disgenesia gonadal parcial | Ambiguo |
| WNT4 | Hipoplasia mülleriana + virilización | Ambiguo, útero hipoplásico |
| FOXL2 | Disgenesia gonadal 46,XX | Ambiguo, insuficiencia ovárica |
| GATA4 | Disgenesia gonadal + malformación cardíaca | Ambiguo |

# 4. PRUEBAS GENÉTICAS DISPONIBLES Y SU INDICACIÓN EN EL ESTUDIO DE LOS DSD

La **evaluación genética** es una de las piezas clave en el diagnóstico integral de los **DSD**, permitiendo confirmar el origen molecular y orientar tanto el manejo médico como quirúrgico, además del **asesoramiento familiar**. Existen varias **pruebas genéticas** que pueden aplicarse de forma **escalonada**, dependiendo de la sospecha clínica, el fenotipo, el cariotipo y los resultados hormonales.

## 4.1. Pruebas básicas iniciales

- **Cariotipo convencional (bandeo G)**: Detecta anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas sexuales (45,X; 47,XXY; translocaciones SRY).
- **FISH (Hibridación in situ fluorescente)**: Permite identificación rápida de la **presencia del gen SRY** y evaluación de mosaicismos con alta resolución (45,X/46,XY).
- **MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)**: Detecta **deleciones o duplicaciones submicroscópicas** en genes clave (SRY, SOX9, NR5A1).

### 4.2. Pruebas de mayor complejidad

- **Array-CGH (hibridación genómica comparada)**: Útil en DSD **sindrómicos,** identifica **microdeleciones o microduplicaciones** que pueden no ser visibles en cariotipo.
- **Paneles génicos dirigidos**: Agrupan genes relacionados con DSD (paneles de 30-60 genes). Son especialmente útiles en **46,XY DSD** sin anomalías cromosómicas.
- **Secuenciación masiva (NGS)**: En pacientes sin diagnóstico claro tras estudios iniciales, permite analizar cientos de genes implicados en **determinación sexual, esteroidogénesis y acción hormonal** en un solo análisis.

### 4.3. Indicaciones específicas según fenotipo

- **Genitales ambiguos con cariotipo 46,XX y virilización**: Estudio de **CYP21A2** (hiperplasia suprarrenal congénita).
- **46,XY con disgenesia gonadal**: Panel de **genes de determinación gonadal** (SRY, SOX9, WT1, NR5A1, DHH).
- **Insensibilidad androgénica**: Estudio específico de **AR**.
- **Persistencia de conductos müllerianos**: Análisis de **AMH** y **AMHR2**.

## 5. ESTUDIO DE CARIOTIPO Y TÉCNICAS CITOGENÉTICAS AVANZADAS

### 5.1. Cariotipo convencional

- Es el primer estudio genético ante cualquier sospecha de DSD.
- Detecta anomalías **numéricas** (Turner, Klinefelter) y **reordenamientos estructurales** (translocación de SRY a un cromosoma autosómico o X).
- Resolución: aproximadamente 5-10 Mb (megabases).

#### Ventajas

- Accesible, económico y ampliamente disponible.
- Fundamental para la **clasificación inicial** (46,XX, 46,XY, mosaicos).

#### Limitaciones

- No detecta **microdeleciones o mutaciones puntuales**.
- Puede pasar por alto mosaicismos de baja frecuencia.

### 5.2. FISH (Hibridación in situ fluorescente)

- Detecta la **presencia o ausencia de regiones específicas,** como la región SRY en el cromosoma Y.
- Útil en sospecha de **mosaicismo 45,X/46,XY** o translocación de **SRY**.

### 5.3. Array-CGH

- Permite detectar **microdeleciones o microduplicaciones** a nivel submicroscópico.
- Especialmente útil en DSD asociados a malformaciones sindrómicas o dismorfismos.
- Sensible a alteraciones menores no detectables en cariotipo.

## 6. PANELES DE GENES Y SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

La incorporación de la **secuenciación masiva** ha revolucionado el diagnóstico molecular de los DSD, permitiendo un abordaje **multigénico**, especialmente útil en casos **46,XY DSD** sin causa evidente.

### 6.1. Paneles génicos específicos para DSD

- Permiten analizar simultáneamente genes clave de:
  - **Determinación gonadal** (SRY, SOX9, NR5A1, WT1, DHH, GATA4).
  - **Esteroidogénesis** (STAR, CYP11A1, HSD3B2, CYP17A1, CYP21A2).
  - **Acción hormonal** (AR, SRD5A2, AMH, AMHR2).
- Tiempo de respuesta: 4-8 semanas según el laboratorio.

#### Ventajas

- **Alta eficiencia diagnóstica** en DSD monogénicos.
- Orienta el **asesoramiento genético familiar**.

### 6.2. Exoma clínico y secuenciación completa (WES/WGS)

- Indicados en:
  - Casos con **fenotipo complejo o sindrómico**.
  - DSD sin causa tras paneles y estudios hormonales completos.
- Permite descubrir nuevas mutaciones en genes no previamente implicados en DSD.

### Limitaciones

- Mayor complejidad interpretativa.
- Requiere equipo especializado en **bioinformática clínica**.
- Puede identificar **hallazgos incidentales** no relacionados.

El uso escalonado de estas técnicas (cariotipo → array-CGH → panel génico → WES/WGS) permite un **diagnóstico personalizado**, adaptado al fenotipo específico, y maximiza las posibilidades de obtener un diagnóstico molecular en cada paciente con DSD.

## 7. GENÉTICA Y ASESORAMIENTO FAMILIAR EN DSD

El diagnóstico genético de un DSD no solo tiene **implicaciones clínicas** para el paciente, sino que también afecta a la familia en términos de comprensión de la enfermedad, **riesgo de recurrencia** en futuros embarazos y manejo de **la incertidumbre sobre el desarrollo futuro del niño o niña**. El **asesoramiento genético** es una parte integral del manejo de los DSD y debe ofrecerse desde el momento inicial, con especial énfasis tras la confirmación diagnóstica.

### 7.1. Objetivos del asesoramiento genético

- **Explicar la causa genética subyacente**, cuando es conocida.
- **Describir el patrón de herencia** y el **riesgo de recurrencia**.
- **Informar sobre la variabilidad fenotípica**, especialmente en condiciones con expresión incompleta.
- **Favorecer la toma de decisiones informada**, sobre intervenciones médicas y quirúrgicas.
- **Promover un afrontamiento adaptativo**, evitando sentimientos de culpa o estigmatización.

### 7.2. Asesoramiento en DSD ligados al cromosoma X

En condiciones como la **insensibilidad androgénica completa o parcial (CAIS/PAIS)**, ligadas a mutaciones en **AR**, el asesoramiento debe abordar:

- **Herencia recesiva ligada al X**.
- Riesgo de **transmisión materna**.
- Posible estudio de **portadoras** en familiares femeninas (hermanas, tías).

### 7.3. DSD de novo y riesgo de recurrencia bajo

En DSD debidos a mutaciones **de novo,** como muchas disgenesias gonadales 46,XY por mutaciones en **SOX9** o **NR5A1,** el riesgo de recurrencia es generalmente **bajo,** aunque puede incrementarse si se detecta **mosaicismo germinal** en uno de los progenitores.

### 7.4. Asesoramiento en mosaicismos y quimerismo

En situaciones como el **quimerismo 46,XX/46,XY** o el mosaicismo **45,X/46,XY,** el asesoramiento debe ser especialmente cuidadoso para explicar la **complejidad en la predicción fenotípica** y las **dudas sobre fertilidad futura,** además de la **necesidad de vigilancia tumoral**.

## 8. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO: UTILIDAD Y LIMITACIONES

La correlación entre el genotipo (alteración genética detectada) y el fenotipo (manifestaciones clínicas y anatómicas) es uno de los principales retos en el estudio de los DSD. Aunque en muchos casos existe una relación relativamente directa entre la mutación y el cuadro clínico, en otros casos la expresión fenotípica es **altamente variable,** incluso entre individuos con la misma mutación dentro de una misma familia.

### 8.1. Ejemplos de correlación clara

| Gen | Mutación | Fenotipo típico |
|---|---|---|
| CYP21A2 | Déficit severo | HSC clásica con virilización 46,XX |
| AR | Mutaciones nulas | Insensibilidad androgénica completa (CAIS) |
| SRD5A2 | Mutaciones severas | Genitales ambiguos con virilización tardía en pubertad |

En estos casos, la **mutación detectada** suele correlacionar de forma consistente con la **gravedad de la alteración genital y gonadal,** facilitando el asesoramiento y la planificación terapéutica.

### 8.2. Ejemplos de correlación variable

| Gen | Mutación | Variabilidad fenotípica |
|---|---|---|
| NR5A1 | Mutaciones heterocigotas | Desde criptorquidia aislada hasta disgenesia gonadal completa |

| Gen | Mutación | Variabilidad fenotípica |
|---|---|---|
| SOX9 | Duplicaciones parciales | Desde hipospadias hasta testiculación completa en 46,XX |
| AR | Mutaciones moderadas | Desde hipospadias proximal hasta virilización completa |

Esta **variabilidad intra e interfamiliar** complica el pronóstico y obliga a adoptar un **seguimiento individualizado,** adaptado a la evolución clínica y endocrinológica de cada paciente.

## 8.3. Factores moduladores

### Factores genéticos adicionales

- **Modificadores génicos**: Variantes en genes relacionados pueden modular la expresión fenotípica (p.ej., variantes en **NR5A1** modulando disgenesias gonadales por mutaciones en **WT1**).
- **Mosaicismo**: La presencia de **líneas celulares genéticamente diferentes** puede explicar la discordancia entre genotipo y fenotipo.

### Factores epigenéticos

- **Metilación diferencial**: Algunos genes de la determinación sexual están sometidos a regulación epigenética, lo que puede alterar su expresión sin mutación directa.

### Factores hormonales y ambientales intrauterinos

- **Exposición a andrógenos exógenos** o disruptores endocrinos puede modificar el desarrollo genital incluso con genotipo normal.

## 8.4. Utilidad de la correlación genotipo-fenotipo

- Permite **estratificar el riesgo** de complicaciones (gonadoblastoma, infertilidad).
- Mejora la **planificación quirúrgica** al anticipar grados de masculinización o feminización.
- Contribuye a un **asesoramiento familiar más preciso,** ajustado a la situación concreta.

### 8.5. Limitaciones y retos

- La **expresión incompleta** de muchas mutaciones complica el diagnóstico prenatal y el asesoramiento anticipado.
- En ciertos DSD, el **fenotipo neonatal** no refleja necesariamente el fenotipo puberal o adulto (p.ej., déficit de 5α-reductasa tipo 2).
- La **interpretación de variantes de significado incierto (VUS)** es uno de los principales retos del diagnóstico molecular actual.

¡Perfecto! Aquí tienes **20 referencias bibliográficas internacionales** actualizadas y relevantes para el **Tema 4: Aspectos genéticos y pruebas diagnósticas en DSD**, todas en **formato Vancouver**, y seleccionadas de libros, artículos y revisiones de alto impacto. Son útiles tanto para consulta de residentes como para especialistas que necesiten profundizar.

Autores: C. Tordable Ojeda, D. Cabezalí Barbancho

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. **Pediatrics**. 2006;118(2):e488-500.
2. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (DSD). **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2016;84(5):771-88.
3. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. **Nat Rev Endocrinol**. 2018;14(7):415-29.
4. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. **Horm Res Paediatr**. 2016;85(3):158-80.
5. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen J, Robevska G, Hollink F, Forrest S, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. **Genome Biol**. 2016;17:243.
6. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2009;70(2):173-87.
7. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2011;25(2):221-38.
8. Croft B, Sanders C, Davies L, Goodall J, Mazurkiewicz M, Fenech G, et al. Genetic diagnosis of endocrine disorders in the UK: investigation and findings in a large cohort of individuals with differences of sex development. **Genet Med**. 2021;23(7):1295-1303.

9. Achermann JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser D, et al, eds. **Endocrinology: Adult and Pediatric**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2027-2053.
10. Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, Barseghyan H, Adam MP, Fechner PY, et al. Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development. **J Clin Endocrinol Metab**. 2015;100(2):E333-44.
11. McElreavey K, Bashamboo A. Monogenic forms of disorders of sex development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2018;32(4):355-366.
12. Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. **Nat Rev Endocrinol**. 2014;10(10):603-15.
13. Barbaro M, Cools M, Looijenga LH, Drop SL, Wedell A. Genetics of disorders of sex development. In: Fauser BC, editor. **Encyclopedia of Endocrine Diseases**. 2nd ed. Elsevier; 2018. p. 117-129.
14. Pappo AS, Armstrong GT. Genetics, genetic testing, and risk assessment in disorders of sex development and pediatric gonadal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 869-88.
15. Flück CE, Meyer-Böni M, Pandey AV, Kempná P, Miller WL, Schoenle EJ, et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. **Am J Hum Genet**. 2011;89(2):201-18.
16. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. **J Clin Endocrinol Metab**. 2014;99(5):1503-9.
17. Bashamboo A, McElreavey K. Human sex-determination and disorders of sex development (DSD). **Semin Cell Dev Biol**. 2015;45:77-83.
18. Balsamo A, Baldazzi L, Menabò S, Pirazzoli P, Cicognani A. Disorders of sex development: a genetic study of patients in a multidisciplinary clinic. **Endocr Connect**. 2013;2(2):69-77.
19. Croft B, Goodall J, Mazurkiewicz M, Sanders C, Davies L, Achermann JC. High diagnostic yield of NGS in individuals with DSD. **Endocrine Abstracts**. 2018;56:P1-30.
20. Kyriakou A, Dessens A, Bryce J, Iotova V, Juul A, Balsamo A, et al. Current models of care for disorders of sex development - results from an international survey of specialist centres. **Orphanet J Rare Dis**. 2016;11:155.