

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

Disgenesia gonadal pura XY

Estudio de dos casos.

Por los Dres.:

Rubén S. Padrón,¹¹ Pedro A. Perich,¹² Ricardo Güell¹³

Padrón, R. S. et al. *Disgenesia gonadal pura XY: Estudio de dos casos.* Rev Cub Med 13: 5, 1974.

Se presentan dos rasos portadores de disgenesia gonadal pura (DGP) con cariotipo XY, y se analizan brevemente las hipótesis patogénicas existentes. Se revisan el cuadro clínico, al igual que los resultados de los estudios hormonal, anatomopatológico y citogenético, correlacionándolos con lo reportado en la literatura. Se plantean las posibilidades diagnosticodiferenciales de este síndrome, y se expone un cuadro resumen de las patologías capaces de cursar con fenotipo femenino a pesar de tener un cariotipo masculino. Se señala la gonadectomía profiláctica como conducta terapéutica a seguir, así como los fundamentos, para emitir este criterio.

El cuadro clínico que actualmente denominamos disgenesia gonadal pura (DGP) es conocido desde hace mucho tiempo, probablemente el primer caso reportado en la literatura sea el paciente descrito por *Sellheim* en 1924^o o el de *Galant* en 1926;¹⁴ pero una mejor comprensión de esta entidad sólo comenzó con el advenimiento de la citogenética.

En 1955, *Swyer*¹⁵ describió el primer caso en que se demostró una cromatina sexual negativa, por lo que la llamó pseudohermafroditismo masculino, este nombre no tuvo muchos seguidores pues excluía los casos con igual cuadro clínico, pero cromatin negativos.

En 1957 *Hojjenberg* y *Jackson*¹⁹ le dan el nombre de disgenesia gonadal, y para hacer énfasis en la casi total ausencia de

malformaciones somáticas se comenzó a llamar disgenesia gonadal pura, término con que se conoce en la actualidad.

Al estudiar la fórmula cromosómica de estos casos se ha comprobado que no existe una fórmula única, correspondiendo a *Harnden* y *Stewart*¹⁸ el reporte del primer caso con cariotipo 46, XY.

En este trabajo, en que reportamos los primeros casos de DGP XY en nuestro medio, nos proponemos analizar las principales características clínicas, los exámenes complementarios, así como hacer las consideraciones diagnosticodiferenciales de las ‘ hembras XY’ y enfatizar la conducta a seguir frente a estos pacientes.

¹¹ Endocrinólogo, especialista de 1er grado. Miembro del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. (Director. Profesor Dr. Oscar Mateo de Acosta). Zapata y D, Vedado, Habana.

¹² Residente de 3er. año de endocrinología.

¹³ Endocrinólogo, especialista de 1er. grado. Jefe del departamento de endocrinología infantil. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Presentación de los casos

Caso 1: C.C.P. Paciente de 28 años de edad, de la raza negra, casada. Asiste a consulta por amenorrea primaria. Padres sanos, 4 hermanos normales y una hermana de 34 años, amenorreica hasta los 30 en que tuvo sangramiento vaginal con tratamiento que desconocemos; es casada hace 4 años y estéril. Nuestra paciente presentó vello pubiano y desarrollo mamario pobre entre los 16 y 18 años. Las relaciones sexuales actuales son satisfactorias.

Datos al examen físico: (Fig. 1) proporciones eunucoideas, peso 63 Kg. talla 170 cm, brazada 188 cm, segmento inferior 97 cm, segmento superior 73 cm. Vello axilar y pubiano escaso; mamas hipoplásicas con pezón poco desarrollado. (Fig. 2), *cubitus valgo* ligero bilateral, genitales externos con labios mayores y menores poco desarrollados y clitoris normal (Fig. 3); vagina estrecha, pequeña y lisa, útero muy pequeño, no se palpan las gónadas. El resto del examen físico fue normal.

Exámenes complementarios: hemograma, eritrosedimentación, urea, glicemia, serología y parcial de orina normales. Rx de tórax, silla turca manos y rodillas: no alteraciones; Rx cráneo: hiperostosis frontal interna; mamografía: pequeña cantidad de tejido mamario bilateral; pelvineumografía: tabique transversal que recuerda los órganos genitales femeninos, no se observan ovarios. *Smear* vaginal: imagen hipotrófica; 17 cetosteroides urinarios: 11.5 mg/24 horas; gonadotropinas urinarias totales: más de 50 unidades ratón /24 horas; cromatina sexual (mucosa oral y leucocitos sangre periférica I: negativa. *Cariotipo*: 46. XV

Laparotomía: cordón fibroso de color rosado, vertical y adherido a la cara posterior de la vejiga, parece ser un "esbozo uterino", a los lados de las trompas y detrás de ellas "bandeletas" blanquecinas 5 fibrosas que parecen corresponder a ovarios. En el estudio histológico se halló un tejido muy vascularizado con algún tejido fibroso: en uno de sus extremos pequeño acúmulo de células alargadas y fusiformes que recuerda el estroma ovárico (corteza I; **II** se identifican folículos ni otras estructuras ováricas. La riqueza vascular recuerda la del hilio ovárico, identificándose en su seno restos de conductos mesonéfricos.

Al darle de alta se indicó tratamiento sustitutivo con estrógenos/progestágenos. La paciente **II** ha regresado a la consulta.

Caso 2: MELQ. Paciente de 26 años de edad, de la raza blanca, divorciada. Asiste a consulta por amenorrea. Madre asmática y padre epiléptico, un hermano anormal y otro deficitario mental; **II** tiene hermanas. A los 16 años fue atendida por un facultativo por ausencia de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, por lo que recibió tratamiento con hormona coriónica gonadotrópica y más tarde mestranol y progesterona, con estos tratamientos presentó desarrollo mamario y vello pubiano; al año y medio de tratamiento tuvo sangramiento vaginal por primera vez. Hace 5 años padeció de lúes la que curó con penicilina. Se casó a los **21** años y permaneció casada durante 3 años, refiriendo relaciones sexuales satisfactorias. Hace muchos años presenta poliuria y polidipsia.

Datos al examen físico: (Fig. 4) proporciones eunucoideas, peso 75 Kg, talla 179 cm, brazada 190 cm, segmento inferior 99 cm, segmento superior 80 cm. diámetro biacromial 44 cm. diámetro bitrocantereo 37,5 cm, circunferencia torácica 100 cm, circunferencia de caderas 102 cm. Vello corporal y axilar escaso, vello pubiano normal; mamas hipoplásicas con aréolas poco pigmentadas; *cubitus valgo* ligero izquierdo; genitales externos con labios mayores hipoplásicos, labios menores y clitoris normal; vagina larga, lisa e hipopigmentada, útero pequeño, no se palpan las gónadas. El resto del examen físico fue normal.

Exámenes complementarios: hemograma, eritrosedimentación, urea, glicemia, serología y parcial de orina normales; Rx de tórax y silla turca: no alteraciones; mamografía: tejido mamario bilateral escaso; *Smear* vaginal: imagen hipotrófica; biopsia endometrial: escasos elementos glandulares en fase proliferativa; 17 cetosteroides urinarios: 11,6 mg/24 horas; estrógenos urinarios: 51,18 y 63,3 mcg/24 horas; gonadotropinas urinarias totales: mayor de 5 y menor de 50 unidades ratón/24 horas; prueba de Sed: normal. Laparoscopia: útero de caracteres normales, trompas enrojecidas y tortuosas, ovarios disminuidos de tamaño parcialmente ocultos tras las trompas. Cromatina sexual (mucosa oral y leucocitos sangre periférica): negativa. Dermatoglifo: número de crestas digitales alto (168), gran frecuencia de rizos en los dedos (ocho y dos*)

Fig. 1.—Nótese las proporciones eunucoides, la lipoplasia mamaria y la escasez de vello pubiano. (Caso 1).





Fig. 2.—Obsérvese la hipoplasia mamaria y la escasez de vello axilar. (Caso 1).



Fig. 3.—Nótese la hipoplasia de los genitales externos. (Caso 1).



Fig. 4.—Obsérvese la alia talla, las proporciones eunucoïdes, la hipoplasia mamaria y la normalidad del vello pubiano. (Caso 2).

asas cubitales), trirradio axial próxima), patrones en la región tenar (asa distal) y en las áreas interdigitales 12 y 13 (asa distal bilateral), línea A-B 78, ángulo ald 77°. *Cariotipo: 46, XY.*

Laparotomía: útero de carácter prácticamente normal, trompas engrosadas, tortuosas y enrojecidas, ovarios de pequeño tamaño. En el estudio histológico se halló túnica albugínea muy engrosada, y subyacente un tejido conectivo fibroso que recuerda el estroma ovárico, en el que r.o se identifican folículos y sí abundantes calcificaciones; escasos grupos de células del hilio.

COMENTARIOS

La DGP es un síndrome raro, pero bien definido clínicamente; sin embargo, su patogenia no se lia esclarecido totalmente pollo que se lian planteado diferentes hipótesis que tratan de explicarla.

Algunos autores^{4,20,28,30} creen que un factor genético impide que el esbozo gonadal pueda

convertirse en ovario por la acción de 2X, o testículo por la acción de Y, conduciendo a una aplasia o hipoplasia gonadal. Esto explicaría la aparición de casos familiares, ya sean cromatín positivos, negativos o ambos. En caso de tratarse de testículos esto se lograría por una inhibición directa de los genes determinantes de la masculinidad en el cromosoma Y o

por bloqueo de una etapa temprana de la morfogénesis testicular,³⁸ lo que explicaría la incidencia familiar de DGP junto con casos de pseudohermafroditismo masculino.⁴⁵ ya que cuando falla el testículo, los caracteres clínicos del caso dependen más de la extensión del fallo gonadal que del complemento cromosómico preciso.⁸ Otros autores⁶ creen que existen diferentes bases genéticas para esta condición y sugieren que no es una entidad unietiológica, sino el resultado de un desarrollo anormal de un cigoto cuyo patrón cromosómico puede ser variable.

No todos los autores están de acuerdo en la base genética del síndrome y entre otras causas se han planteado las siguientes: influencias maternas no genéticas, por ej. viral o metabólica;⁸⁸ causas del medio ambiente; ^{30,43} factores embriopáticos; ³⁰ incluso la administración de estrógenos a la madre;¹⁵ todo lo cual bloquearía el desarrollo y función de la gónada fetal en un estadio temprano. Por último, se ha planteado que, en sujetos genéticamente masculinos, podría persistir un centro cíclico, lo que daría lugar a una producción androgénica testicular deficiente en el desarrollo fetal temprano, lo que está apoyado por el hecho de

haberse logrado la inducción de un *feed-back* positivo en estos casos.²⁷ Esta última hipótesis nos explicaría sólo los casos con cariotipo X\.

Las características clínicas principales del síndrome de DGP son: fenotipo femenino sin malformaciones somáticas importantes, estatura normal o alta, proporciones eunucoideas, desarrollo mamario ausente o muy pobre, genitales infantiles o hipoplásicos (incluyendo útero), y gónadas disgenéticas, rudimentarias. Nuestros dos casos reúnen todas las características señaladas como veremos a continuación.

Se han descrito casos con amenorrea secundaria,²⁰ pero la amenorrea primaria observada en nuestros casos suele ser lo habitual. Esto es consecuencia lógica del desarrollo gonadal existente. Al administrar tratamiento sustitutivo en forma adecuada, se presenta sangrado vaginal, al lograrse un mejor desarrollo uterino; secuencia ésta que se comprobó en uno de los casos (MELQ).

El caso 1 es de raza negra lo que se ha reportado en muy pocas ocasiones.

CUADRO I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DGP

1. Fenotipo	Femenino
2. Malformaciones congénitas	Ausentes
3. Talla	Normal o alta
4. Proporciones corporales	Eunucoideas
5. Desarrollo mamario	Ausente o escaso
6. Vello axilopubiano	Escaso
7. Genitales externos	Hipoplásicos
8. Utero	Muy poco desarrollado
9. Gónadas	Rudimentarias ("stresk")

Se ha reportado la incidencia familiar de DGP,^{7,10,11,21,22,24,20,38} por lo que deben investigarse los antecedentes familiares de todo paciente en que se haga este diagnóstico. I no de nuestros casos tiene una "hermana" que pudiera ser portadora de DGP, pero no hemos podido investigarla.

Las dos pacientes tienen fenotipo femenino, son de alta talla, ambas muestran proporciones eunucoides y están prácticamente libres de malformaciones somáticas, ya que el *cubitus valgus* ligero que presentan puede hallarse en muchos sujetos normales. Los dos casos tienen hipoplasia mamaria. El desarrollo del vello pubiano, de los labios menores y vagina observado en uno de ellos seguramente se debe al tratamiento hormonal que ha recibido durante cierto tiempo.

No hallamos signos de virilización, como hirsutismo o hipertrofia del clitoris; lo que ocasionalmente se ha hallado en este síndrome,^{10,11,40} sobre todo asociado a una hiperplasia de células de Leydig^{37,10,18,22} o a un tumor de la gónada disgenética.^{11,42}

La hiperostosis frontal interna hallada en uno de los casos creemos es una coincidencia sin significación patológica o patogénica.

La mamografía confirmó la impresión clínica de existencia de tejido mamario escaso.

Tanto el *smear* vaginal como la biopsia endometrial reflejan el bajo influjo estrogénico que existe en estos pacientes;^{0,10, 22,17,40} lo que fue comprobado en nuestros dos casos.

Los 17 cetosteroides urinarios se han hallado bajos^{17,18} o normales^{11,22,26} en la DGP; nosotros hallamos valores normales. Las gonadotropinas urinarias generalmente se encuentran aumentadas,^{9,11,17,87} pero con cierta frecuencia se encuentran valores normales^{17,19,24,25,36,41} y en raras ocasiones se hallan valores disminuidos.^{28,40} Estos hallazgos tan

disímiles pueden ser expresión de la sensibilidad del método de determinación empleado o quizás del grado de trastorno de la gónada. En uno de nuestros casos constatamos valores elevados, mientras que en el otro fueron normales.

Los estrógenos urinarios del caso 2 fueron normales, lo que junto al resultado de las gonadotropinas podría hablar de cierto grado de funcionalismo gonadal. La determinación de otros esteroides no ha dado resultados uniformes.^{3,0,22}

En el estudio de los pacientes portadores de DGP es necesario conocer el estado anatómico de las gónadas; para este fin pueden ser útiles la pelvineumografía, la laparoscopia y si es necesario la laparotomía exploradora. Tanto la pelvineumografía como la laparoscopia realizada, apoyaron el diagnóstico clínico en los dos casos. Atendiendo a estos resultados se llevó a cabo la laparotomía ginecológica donde pudo comprobarse la disgenesia gonadal, aunque de grado distinto en ambos pacientes; en el caso 1 es un típico *streak*, como es frecuente en la DGP.^{5,8,12,25,33,38,42,43} El desarrollo gonadal y uterino observado en el caso 2 pudiera estar en relación con el tratamiento hormonal administrado.

Nuestros hallazgos en el estudio anatómopatológico de las gónadas coinciden con lo reportado en la literatura; aunque en este tipo de paciente la arquitectura gonadal no es uniforme ni típica.^{3,12,13,19,34,30}

El estudio dermatoglífico se ha realizado en muy pocos casos de DGP^{3,34,30} por lo que no existen reportes suficientes que permitan establecer la existencia de patrones sugestivos o típicos de esta entidad o su normalidad. Este examen pudo realizarse en uno de nuestros casos y los hallazgos en el mismo planteaban la posibilidad de que se tratase de una disgenesia gonadal.

El estudio citogenético puede demostrarnos la existencia de una cromatina sexual positiva⁷.

¹⁷¹⁹²⁵³⁰ y un *cariolipo* 46, XX ' 22,25,35,36. Pero con cierta frecuencia Hallamos una cromatina sexual negativa como en los dos casos aquí descritos. También se han reportado pacientes con cromatina positiva en un tejido y negativa en otro,²¹ así como distintos tipos de mosaicismos, sobre todo con fórmulas 45, X/16, XV;⁸²³³⁴⁴²⁴³ 45, X/46, XX;⁵⁷⁴² 16. XX/46. XY,¹⁴³ etc. Algunos autores⁴³ prefieren llamar "pura" solamente a los casos con *cariotipos* 46, XX ó 46, X), incluyendo los casos con otras fórmulas cromosómicas en las llamadas variantes de la disgenesia gonadal.

El diagnóstico positivo de esta entidad se hace fundamentalmente desde el punto de vista clínico, basándose en las características enunciadas en el cuadro I. El diagnóstico diferencial de la DGP XY se hará con aquellas patologías capaces también de dar lugar a "hembras" XY/v-¹⁸³⁰³⁸⁴¹ como son el Síndrome de Morris o testículo feminizante;²³⁰ el déficit de 17 cetosteroides reductasa¹¹¹¹ y el déficit de 17-20 desmolasa.⁴⁴ Los síntomas y signos en que nos basamos para este fin se resumen en el cuadro II.

Como se observa en el mismo, en ocasiones no es fácil el diagnóstico diferencial entre estas afecciones siendo necesario un estudio completo,

tanto desde el punto de vista clínico, como hormonal, anatomopatológico y citogenético.¹⁵⁴¹

Una vez hecho el diagnóstico de DGP XY debemos asumir una conducta terapéutica. La mayoría de los autores concuerdan que la presencia de un cromosoma Y en el cariotipo de un paciente portador de una disgenesia gonadal de cualquier tipo nos obliga a realizar gonadectomía profiláctica,³¹²³⁸³⁷⁴¹ pues en esas gónadas la potencialidad carcinogénica es elevada, como lo demuestra el hallazgo de muchos casos con tumores gonadales,¹¹¹²³²⁴¹ los que muchas veces sólo se descubren durante la laparotomía.⁴² Teter y Boczkowski¹ también aconsejan realizar laparotomía en aquellos casos que presenten signos de masculinización, cuando exista una masa tumoral en la localización ovárica y/o cuando halla pruebas radiológicas de tumor. Nosotros realizamos laparotomía y gonadectomía profiláctica en nuestros dos casos, pues estamos en completo acuerdo con lo expresado anteriormente.

Agradecimiento

Agradecemos la colaboración de los departamento de cirugía, anatomopatológica e iconopatografía del hospital "Comandante Fajardo" en el estudio de estos casos.

CUADRO II

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS "HEMBRAS" XY

	D. G. P. XY	Sind. Morris	Déficit de 17 K ⁺ S reductasa	Déficit de 17-20 demolasa
Talla	N o alta	N o alta	N	N
Fenotipo	Femenino	Femenino	Femenino	Fem. o Masc.
Proporciones corporales	Eunucoides	Eunucoides	N	?
Mamas	Hipoplásticas	N	N	?
Vello axilopubiano	Escaso	Escaso o	Androide	?
Hernia inguinal	NO	Ausente	NO	?
Sangramiento vaginal	Post-tto.	Frecuente	NO	NO
Virilismo	En ocasiones	NO	En pubertad	En ocasiones
Genitales externos	Hipoplásticos	Raras veces	Hipoplásticos	Hipo. o Ambiguo
Útero	Hipoplástico	Hipoplásticos	Ausente	Rudimentario
Trompas	Presentes	Ausente	Ausentes	Presentes o no
Gónadas	Agenesia o	Ausentes	Testículos no	Testículos no
Vasos deferentes	"bandeletas"	Testículos no	descendidos	descendidos
Gonadotropinuria	NO	descendidos	Si	?
Esteroides	N, A o D	Si o No	?	?
Cromatina sexual	N, o D	N, A o D	Testosterona D	Testosterona D
Cariotipo	Negativa	N sexo Masc.	Androstediona	Est. HCG: No Est.
Histología gonadal	46, XY	Negativa	Negativa	Negativa
	Estroma ovárico	46, XY	46, XY	46, XY
	No folículos	Tubos inmaduros Leydig	Tubos inmaduros Leydig	
	Tubos a veces	hiperplásicos ("pseudo-adenomas")	hiperplásicos, Memb. B, engrosada.	?
	Semejan Cel. Leydig		No células germinales	

N: Normal
HCG: Hormona corionica
ganadotropa.

A: Aumentada.

D: Disminuídas.

Est: Estimulación.

?: No consigna en sus descripciones.

SUMMARY

Padrón, R. S. et al. AT *puré gonadal dysgenesis. A report o) two cases.* Kev Cub Med 13: 5, 1974.

Two patients with XY-cariotype *puré gonadal dysgenesis* (PGD) are presented and the existing pathogenic hypothesis are briefly reviewed. The clinical picture, as well as the results of the hormonal, anatomicopathological and cytogenetic studies are all reviewed and correlated to those reported in literature. The diagnostic-differential possibilities of this syndrome are indicated, and a summary picture of the pathologies which can show a female phenotype, despite they have a male karyotype, is given. Prophylactic gonadectomy is pointed out as the treatment. In the following.

RESUME

Padrón, R. S. et al. *Disgénésie gonadique puré XY. Rinde de deux cas.* Rev Culi Med 13: 5 1974.

Les auteurs présentent deux malades porteurs de *dysgénésie gonadique puré DGP* avec caryotype XY et ils analysent les hypothèses pathogéniques existantes. On revise le cadre clinique et les résultats de l'étude hormonale anatomopathologique et cytogénétique correspondants à ce rapporté dans la littérature. On montre les possibilités diagnostique-différentielles de ce syndrome et un cadre où l'on resume les pathologies qui peuvent présenter un phénotype féminin malgré le caryotype masculin. Ils présentent la gonadectomie prophylactique comme une conduite thérapeutique à suivre ainsi que les bases de ce jugement.

PS3ICME IlaapoH Pe., h ap. HüCTaH roHajiaJiiHaii jmoreHe3HH Xy;
WsjnjeHae ffBjrx C^aeB. Rev Cub Med 13* 5, 1974.

ИпeфлCTaBjLfiiOTCfl £Ba óojihhx 'lacTOñ r0Haj;ajiBH0ii ,nncreHe3nefl c Kapno- tmiom xy h nnoDo,miTCH KopoTKirii aHajiE3 cyweeTBymicc naToreHHHx rn- nOT630B. ИпoB0jDiTCfl nepecMOTp KlijHirqecKoñ KapTHHti, a Tapaa pe3yjn>- TaTH ropioHajrbHoro - iisy^eHHff, aHaTOMonaTOJioraHeckoro z iihToreHeTH- 'ieckoro HccjieпоBaHHH z oonocTaBjiHioTCH c flaHHHMH na jarpeaTypH, fle- ;iaeTca aHa^H3 B03M0SH0CTe8 jm\$epeHmani>Horo ,MarH03a aToro 3a<5o- ;ieBafm.q h npejcTaB^eTCH cOKpameHHBH Tattjma naTOJiorafi, KOTOjue MoryT pasBHBaTtch npa xeHKOM \$eHOTicie HecMOTpH Ha HaranHa MyxKO- ro KapzOTffia. PeKOMeHjiyeTCH npo\$HjTaKTOTecKaa poHaiOKTOMHa n oCmc- H\$eTocí aa hsm ocHOBHbaeicfl oT npejuio*eHiie,

BIBLIOGRAFIA

1. —*Armstrong, C. N.* Intersexuality in man; Intersexuality. Ed. C. N. Armstrong y A. J. Marshall. Academic press. London, New York., pag. 369, 1964.
 2. —*Arce Hidalgo, B.* Síndrome de Feminización Testicular. Reporte de 15 casos. Trabajo presentado en la 1 Jornada Científica de las Escuelas de Medicina de Cuba. Habana. 1973.
 3. —*fiardin, C.* (T. et al. In vivo and in vitro studies of androgen nieta bol ism in a patient with *puré Gonadal Dysgenesis* and Leydig cell hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 29: 1429, 1969.
 - 4.—*Barr, M. L., D. M. Carr.* Sex chromatin, cex chromosomes and sex anomalies. Can Med Ass J 83 : 979, 1960.
 5. —*Barr, M. L. et al.* Male pseudohermaphroditism and *Puré Gonadal Dysgenesis* in sisters. Am J Obstet Gynecol 99: 1047, 1967.
 - 6.—*Brogger, A., A. Strand.* Contribution to the study of the so-called *Puré Gonadal Dysgenesis*. Acta Endocrinol 48: 490, 1965.
 7. —*Bustamante, J. et al.* Variedades clínicas de la *disgenesia gonadal*. (Revisión de 16 casos inéditos). Rev Soc Colomb Endocrinol 61: 125, 1969.
- Dewhurst, C. J.* AV A O Mosaicism. Lancet 2: 783. 1962.
9. —*Dewhurst, C. J. et al.* XY female with absent gonads and vestigial pelvic organs. J Obstet Gynecol Brit Commonw 70: 675, 1963.

10. —*Elliot, G. A. et al.* Gonadal dysgenesis in three sisters, *J. Clin Endocrinol* 19: 995 1959.
11. —*Fine, G. et al.* Gonadoblastoma occurring in a patient with familial gonadal dysgenesis *Ara J Clin Pathol* 38: 615, 1962.
12. —*Fischer, P. et al.* XY Gonadal dysgenesis and malignancy. *Lancet* 2: 110, 1969.
13. —*Furteza, G. et al.* Esliidio autorradiográfico de un caso de disgenesia gonadal pura con cariotipo 46. XY. *Rev Esp Obstet Gynecol* 27: 27, 1968.
14. —*Galant, A.* Citado por Lenz.
15. —*Gardner, L. I. et al.* 46, XY female: Anti-androgenic effect of oral contraceptive. *Lancet* 2: 667, 1970.
16. —*Greenblatt, R. B. N. C. armona.* The eunuchoid female: a case study. *J Clin Endocrinol* 15: 877, 1955.
17. —*Greenblatt, R. B. et al.* Gonadal dysgenesis with androgenic manifestations in the tall eunuchoid female. *J Clin Endocrinol* 16: 235, 1956.
18. —*Harnden, D. G., J. S. Stewart.* The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis. *Br Med J* 2: 1285, 1959.
19. —*Hoffenberg, R., W. P. U. Jackson.* Gonadal dysgenesis in normal-locking females. *Br Med J* 1: 1281, 1957.
20. —*Hoffenberg, R., W. P. U. Jackson.* Gonadal dysgenesis with menstruations: a report of 2 cases. *J Clin Endocrinol* 17: 902, 1957.
21. —*Izakovic, V.* Gonadal dysgenesis in two sisters with male sex-pattern and female characteristics in polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Endocrinol* 20: 1301, 1960.
22. —*Judd, H. L. et al.* Testosterone production in a patient with pure gonadal dysgenesis. Fifty-first meeting of the Endocrine Society. New York, pag. 57, 1969.
23. —*Judge, D. L. C. et al.* XY/XO Mosaicism. *Lancet* 2: 407, 1962.
24. —*Klotz, H. P. et al.* Le syndrome ovaire non fonctionnel infantilisme genital et sexe chromosomique male. *Sem Hop Paris* 35: 3230, 1959.
25. —*Landau, B. et al.* Rare gonadal dysgenesis with an XX chromosomal pattern in streak gonads. *Ann Int Med* 70: 421, 1969.
26. —*Lenz, W.* Anomalías de los cromosomas sexuales, disgenesias gonadales. intersexualidad: en: *Genética Humana*. Tomo III/1 ed. P. E. Becker. Ediciones Toray, Barcelona, pag. 410, 1968.
27. —*Leydendecker, G. et al.* Studies on the function of the hypothalamic sexual centre in the human: presence of a cyclic centre in a genetic male. *Acta Endocrinol (suppl.)* 155: 36, 1971.
28. —*Milcu, S. M. et al.* Somatic and visceral malformations in Turner's Syndrome and in its variants. *Rev Roum Endocrinol* 7: 103, 1970.
29. —*Netter, A., et al.* Dysgenesis gonadique avec chromosomes XY. *Ann Endocrinol* 21: 257, 1960.
30. —*Pujol-Amat, P. et al.* Testicular feminizing syndrome and "pure" gonadal dysgenesis. *Am J Obstet Gynecol* 106: 736, 1970.
31. —*Saez, J. M. et al.* Familial male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17 = Ketosteroid reductase defect. I Studies in vivo *J. Clin Endocrinol* 32: 604, 1971.
32. —*Saez, J. M. et al.* Endocrine and metabolic studies in children with male pseudohermaphroditism. *J Clin Endocrinol* 32: 611, 1971.
33. —*Saez, J. M. et al.* Further in vivo studies in male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17-Ketosteroid reductase defect (compared to a case of testicular feminization). *J Clin Endocrinol* 34: 598, 1972.
34. —*Schlegel, R. J. et al.* Testicular XO/XY mosaicism in a phenotypic female with XY sex chromosomes in other tissues: *J Clin Endocrinol* 26: 847, 1966.
35. —*Schlegel, R. J. et al.* XX chromosomes in streak gonads. *Lancet* 1: 684, 1967.
36. —*Schlegel, R. J. et al.* XX sex chromosomes in cells cultured from "streak" gonads and in peridial leukocytes. *J Clin Endocrinol* 27: 1588, 1967.
37. —*Sohval, A. R.* Syndrome of pure gonadal dysgenesis. *Am J Med* 38: 615, 1965.
38. —*Sternberg, W. R. et al.* Familial XY gonadal dysgenesis. *New Eng J Med* 278: 695, 1968.
39. —*Stewart, J. S. S.* Gonadal dysgenesis: The genetic significance of unusual variants. *Acta Endocrinol* 33: 89, 1960.
40. —*Swyer, G. I. M.* Male pseudohermaphroditism: A hitherto undescribed form. *Br Med J* 3: 109, 1955.
41. —*Taylor, H. et al.* Neoplasms of dysgenetic gonads. *Am J Obstet Gynecol* 96: 816, 1966.
42. —*Teter, J., K. Boczkowski.* Occurrence of tumors in dysgenetic gonads. *Cancer* 20: 1301, 1967.
43. —*Van Wijk, J. M. M. Crumbach.* Disorders of sex differentiation en: *Text book of Endocrinology*. Fourth edition. Ed. R. H. Williams. Edited by Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, pag. 577, 1968.
44. —*Zachmann, M. et al.* Testicular 17-20 desmolas deficiency causing male pseudohermaphroditism. *Acta Endocrinol (suppl.)* 155: 65, 1971.