

Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud

110. DESARROLLO SEXUAL DIVERSO (DSD), excluyendo la HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)

El CSUR va dirigido a **pacientes pediátricos y adultos**, englobados dentro del DSD, "*Disorders of Sex Development (DSD)*", "Desarrollo Sexual Diverso" o "Anomalías del Desarrollo Sexual" definidas en el Consenso de Chicago del 2005, como todas aquellas "condiciones congénitas con desarrollo atípico del sexo cromosómico (cariotipo), gonadal (ovarios o testículos) o anatómico (genitales internos y externos femeninos o masculinos)". Queda excluida la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) en sus diferentes formas y el complejo extrofia-epispadias y extrofia cloacal, que son objeto de otros CSUR.

Según la clasificación vigente referida, las entidades consideradas DSD se distribuyen en 3 grandes grupos, en función del cariotipo, que se especifican en el anexo I de este documento:

- Alteraciones cromosómicas
- Cariotipo 46,XY
- DSD 46,XX

La regulación de la diferenciación gonadal, así como el desarrollo sexual durante la vida fetal, son procesos complejos y altamente jerarquizados, en los que se da la activación y represión secuencial de una cadena de genes, factores de transcripción y proteínas. Se han descrito y caracterizado más de 60 genes en este proceso. Alteraciones en esta cadena de acontecimientos conducen a las DSD. Las manifestaciones clínicas se pueden detectar ya al nacimiento o en edad infantil, puberal o adulta.

Es necesario optimizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las personas DSD:

- por la complejidad del diagnóstico diferencial, debido al gran número de entidades, prácticamente todas ellas pertenecientes al grupo de enfermedades raras
- para llegar al diagnóstico clínico de manera precoz
- para consensuar de manera multidisciplinar y en consenso con la persona y/o tutores legales de los posibles tratamientos médicos y/o quirúrgicos, en caso de ser necesarios, o la no necesidad de tratamiento
- para realizar un correcto asesoramiento genético
- para realizar el acompañamiento físico y psíquico a lo largo de la vida
- para establecer unos canales de diálogo y trabajo común con las asociaciones de pacientes que permitan extrapolar conclusiones y avanzar en el conocimiento.

Toda la complejidad referida necesita la definición de Centros de Referencia, a nivel nacional, con una atención multidisciplinar que asegure un manejo correcto en las diferentes etapas de la vida.

Todo CSUR que se acredite para la atención a las personas con DSD, más allá de los criterios clínicos y técnicos debe regirse por los siguientes principios generales:

- No patologización
- Respeto a la libre autodeterminación de género
- Autonomía en la toma de decisiones tras una exhaustiva información
- Consentimiento adecuadamente informado
- Acompañamiento psicosexual sobre todo en niños y jóvenes
- Posibilidad de explorar de forma consensuada vías psicoeducativas alternativas a la medicina
- Atención sanitaria integral y de calidad según los mejores estándares disponibles, garantista, igualitaria y realizada por profesionales con formación específica adecuada, en proximidad y sin segregación.
- Igualdad entre ciudadanos con independencia de su origen y lugar de residencia
- Atención de proximidad cuando sea viable

A. Justificación de la propuesta

<p>► Datos epidemiológicos:</p>	<p>La incidencia y prevalencia de la mayor parte de los distintos tipos de DSD es desconocida, porque no existen ni programas de detección ni registros poblacionales sistematizados.</p> <p>De manera global se estima que la frecuencia es inferior al 1/4.500 -5.000 recién nacidos, aunque es muy variable según las diferentes entidades y las poblaciones. Así, para una misma entidad, con implicación de genes cuyas mutaciones tienen un efecto recesivo, la frecuencia es mayor en poblaciones con elevada consanguinidad. La mayor parte de ellas se incluyen dentro de las enfermedades raras, a excepción del S. de Klinefelter cuya prevalencia se estima en 1/600 personas.</p> <p>-Se ha estimado la incidencia global estimada para las 46,XY DSD en 1:20.000 recién nacidos. La más frecuente es la insensibilidad o resistencia a los andrógenos, por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (<i>AR</i>), por estar localizado en el cromosoma X y tener por lo tanto un efecto dominante en los 46,XY (30-40% de los casos con diagnóstico molecular en las series publicadas).</p> <p>Le siguen en frecuencia la deficiencia de 5alfa-reductasa tipo 2 (gen <i>SRD5A2</i>) (5% dependiendo de las zonas geográficas), las mutaciones heterocigotas en el gen <i>NR5A1</i> (4-5%), seguidos de una lista de hasta 60 otros genes bien caracterizados actualmente.</p> <p>- La incidencia global estimada para las 46,XX DSD es de 1:14-000-15.000 recién nacidos, mayoritariamente correspondientes a HSC.</p> <p>- La mitad de las personas DSD corresponden a HSC y Disgenesia gonadal mixta.</p>
---------------------------------	--

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados de referencia para la atención del Desarrollo Sexual Diverso

<p>► Experiencia del CSUR:</p> <p>- Actividad:</p> <ul style="list-style-type: none">• Número de personas que deben atenderse al año para garantizar una atención adecuada de DSD: <p>- Otros datos: investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<p><i>El CSUR debe atender a población pediátrica y adultos (mismo centro o alianza)</i></p> <ul style="list-style-type: none">- 3 personas nuevas con DSD* (población pediátrica y adultos) atendidos en el año en la Unidad de media en los tres últimos años- 15 personas en seguimiento (población pediátrica y adultos) con DSD* atendidos en el año en la Unidad de media en los tres últimos años- 30 procedimientos (en población pediátrica y adultos) realizados en el año de media en los tres últimos años. <p>Solo se contabilizarán los siguientes procedimientos:</p> <ul style="list-style-type: none">gonadectomías/biopsias gonadalescirugía reconstructiva vaginalcirugía reconstructiva de uretra <p>La Unidad tiene que tener actividad anual en los tres procedimientos</p> <p><i>*Se incluyen los casos recogidos en el anexo de la ficha y se excluyen: hiperplasia suprarrenal congénita en todas sus variantes (que se consideran en un CSUR propio), síndrome de Klinefelter (por su incidencia), hipospadias aislados (con una incidencia de 1:4.000, reflejo de un servicio de urología pediátrica referente, pero no necesariamente con experiencia en las DSD), así como todas aquellas condiciones ya valoradas en un CSUR propio (complejo extrofia-epispadias y extrofia cloacal)</i></p> <ul style="list-style-type: none">- El Centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para pediatría y sus áreas específicas, endocrinología y nutrición, ginecología y obstetricia- La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo.<ul style="list-style-type: none">▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad.- La Unidad participa en publicaciones en este campo sobre diferentes aspectos de las DSD.
--	---

<p>Formación básica de los miembros del equipo ^a:</p> <p>- Equipamiento específico necesario para la adecuada atención DSD:</p>	<p>Unidades que colaboran en la atención. El coordinador será uno de los miembros de la Unidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atención continuada del equipo médico-quirúrgico las 24 horas los 365 días del año. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente con DSD. - Resto personal de la Unidad: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 pediatras con dedicación exclusiva a endocrinología pediátrica ▪ 1 endocrino ▪ 1 psicólogo clínico y/o psiquiatra ▪ 1 profesional con dedicación exclusiva a genética (citogenética y genética molecular) ▪ 1 profesional con dedicación exclusiva a laboratorio de hormonas ▪ 1 ginecólogo con dedicación preferente a ginecología del adolescente y salud sexual y reproductiva ▪ 1 cirujano pediátrico con dedicación preferente a cirugía genito-urinaria ▪ 1 urólogo ▪ 1 cirujano plástico ▪ 1 gestor de casos ▪ Personal de enfermería y de quirófano <p>El coordinador asistencial ha de demostrar una experiencia en DSD de, al menos, 5 años. El resto del equipo básico ha de demostrar una experiencia mínima de 3 años.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consulta DSD, para todas las edades - Para la población pediátrica, el centro ha de disponer de: <ul style="list-style-type: none"> -Hospitalización pediátrica y neonatal -Consulta multidisciplinar: endocrinología, cirugía pediátrica, neonatología, pediatría, psiquiatría/psicología infanto-juvenil, ginecología, genética - Para la atención de adultos, el centro ha de disponer de: <ul style="list-style-type: none"> -Hospitalización de adultos -Consulta multidisciplinar: endocrinología, ginecología/obstetricia, cirugía plástica, psiquiatría/psicología, urología
--	--

► **Recursos de otras unidades o servicios** además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención de DSD ^a:

- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros donde habitualmente tratan al paciente a los recursos de la Unidad, mediante vía telefónica, e-mail o similar.

El centro donde esté ubicado el CSUR deberá disponer de los siguientes Servicios o Unidades, todos ellos con experiencia en la atención pediátrica y de adultos con DSD:

- Servicio/Unidad de cuidados intensivos neonatales, en el propio hospital
- Servicio/Unidad de cuidados intensivos pediátricos, en el propio hospital
- Servicio/Unidad de pediatría
- Servicio/Unidad de neonatología
- Servicio/Unidad de cuidados intensivos adultos
- Servicio/Unidad de anestesiología
- Servicio/Unidad de cirugía pediátrica, que cuenta con
 - Área quirúrgica pediátrica, incluyendo neonatal, con:
 - Monitores y respiradores para pacientes pediátricos
 - Material quirúrgico para poder desarrollar las técnicas referidas en el punto anterior, desde recién nacidos hasta adolescentes
 - Medios endoscópicos pediátricos y equipamiento de cirugía mínimamente invasiva
- Servicio/Unidad de genética, para establecer un diagnóstico genético adecuado, es clave para la interpretación de resultados y posterior consejo genético, tanto para el paciente como para los familiares
- Laboratorio con capacidad de realización de todas las determinaciones hormonales específicas y necesarias para cada tipo de diagnóstico, tanto en el propio centro como derivaciones específicas a centros externos, si fuera preciso
- Unidad que disponga de las técnicas de citogenética (cariotipo convencional, cariotipo de alta resolución, técnicas de hibridación "in situ"), de hibridación genómica comparada para la detección de deleciones e inserciones, secuenciación por Sanger de los genes candidatos conocidos y secuenciación con técnicas de nueva generación (paneles de exoma de genes candidatos, exoma completo)
- Servicio/Unidad de radiodiagnóstico, como soporte al diagnóstico, que disponga de: radiología convencional y con contraste, ecografía, TAC y RM, incluyendo acceso a RM fetal

	<ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad endocrinología pediátrica para la orientación diagnóstica, el tratamiento hormonal sustitutivo, y el seguimiento durante la infancia y adolescencia. También para un correcto acompañamiento durante el desarrollo puberal y una correcta transición al seguimiento de adulto. - Servicio/Unidad endocrinología adultos, con lo que queda garantizada la transición del paciente pediátrico, que ya es conocido por el especialista, así como el manejo de pacientes diagnosticados en edad adulta y que puedan requerir seguimiento clínico y analítico de las personas que requieren sustitución hormonal, control de complicaciones cardiovasculares y metabólicas propias de estas entidades - Servicio/Unidad de ginecología y obstetricia: para el seguimiento, tanto a nivel de la salud genital y sexual, como de las gestaciones que se presenten o las posibilidades reproductivas <ul style="list-style-type: none"> - Cuenta con Unidad de medicina materno-fetal y diagnóstico prenatal - Servicio/Unidad de cirugía plástica: trabajará de manera conjunta con el Servicio de ginecología/ urología en la cirugía reconstructiva genital de adultos, sobre todo en lo que respecta a genitoplastias y vaginoplastias y cirugía mamaria. - Servicio/Unidad de urología: para el manejo de los genitales masculinos del adulto, y para la andrología, responsables de la preservación de la fertilidad masculina en aquellos pacientes que sean tributarios. - Área quirúrgica de adulto, con toda la tecnología necesaria: medios endoscópicos y equipamiento de cirugía mínimamente invasiva. - Servicio/Unidad de psiquiatría y/o psicología clínica, que pueda dar apoyo psicológico/psiquiátrico tanto a padres/tutores que lo precisen, como al niño en desarrollo hasta la edad adulta, así como para valoración de los desórdenes concomitantes que pueda presentar el paciente. - Servicio/Unidad de medicina nuclear - Servicio/Unidad de anatomía patológica para el estudio de biopsias gonadales o gonadectomías, así como para el estudio del resto de tejidos que haya que extirpar (restos müllerianos, tejido glandular...) - Servicio/Unidad de trabajo social
<p>► Seguridad del paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de

	<p>forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño. - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).
<p>► Existencia de un sistema de información adecuado:</p>	<p>El hospital, incluida la Unidad de referencia, codifica con la CIE.10.ES y recoge los datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD):</p> <p>La Unidad tiene codificado el RAE-CMBD de alta hospitalaria en el 100% de los casos.</p>

	<p>- La Unidad dispone de un registro de pacientes con DSD, que al menos cuenta con los datos recogidos en el RAE-CMBD.</p> <p>La Unidad dispone de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</p>
<p>► Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR^b:</p>	<p>Los indicadores se concretarán con las Unidades designadas:</p> <p>La Unidad cuenta con protocolos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos accesibles, actualizados y conocidos por todos los profesionales de la Unidad.</p> <p>La Unidad mide los siguientes indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - % de personas DSD reingresadas antes de los 7 días después del alta, respecto al total de personas DSD ingresadas en el año - % de personas DSD reintervenidas en el año, antes de 72 horas, respecto al total de personas DSD intervenidas en el año - Mortalidad hospitalaria (x 100): personas fallecidas con DSD a los que se ha realizado cirugía respecto al total de personas DSD intervenidas (Mortalidad hospitalaria: Mortalidad dentro de los 30 días postoperatorios o hasta el alta hospitalaria) - % infección herida quirúrgica: personas DSD con infección herida quirúrgica tras cirugía de DSD realizada en el año respecto al total de personas DSD intervenidas en el año

^a Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.

^b Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad Asistencial.

Bibliografía

1. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Baratz Dalke K, Liao LM, Lin-Su K, Looijenga LH 3rd, Mazur T, Meyer-Bahlburg HF, Mouriquand P, Quigley CA, Sandberg DE, Vilain E, Witchel S; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-180.
2. 2-Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, Elford S, Hughes IA, Izatt L, Krone N, Miles H, O'Toole S, Perry L, Sanders C, Simmonds M, Watt A, Willis D. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 May;84(5):771-788.
3. Laura Audí, Mónica Fernández-Cancio. DSD: Terminologías, registros y proyectos colaborativos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6 Suppl(2):15-20
4. GrApSIA. Tratamiento y afrontamiento del SIA: una tarea compartida. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6 Suppl(2):28-34
5. Lucinda Paz-Valiñas, Leonor Varela-Lema, Gerardo Atienza Merino. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
6. Ahmed SF, Bryce J, Hiort O. International networks for supporting research and clinical care in the field of disorders of sex development. *Endocr Dev*. 2014;27:284-292.
7. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, Arlt W, Audi L, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Darendeliler F, Drop S, Ellaithi M, Guran T, Hiort O, Holterhus PM, Hughes I, Krone N, Lisa L, Morel Y, Soder O, Wieacker P, Ahmed SF. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):E348-355.
8. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1503-1509.
9. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006;91:554-563.
10. Kalra R, Cameron M, Stern C. Female fertility preservation in DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33:101289.
11. Baetens D, Verdin H, De Baere E, Cools M. Update on the genetics of differences of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101271.
12. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev*. 2019 1;40:1547-1572.
13. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:415-429.
14. Baronio F, Ortolano R, Menabò S, Cassio A, Baldazzi L, Di Natale V, Tonti G, Vestrucci B, Balsamo A. 46,XX DSD due to Androgen Excess in Monogenic Disorders of Steroidogenesis: Genetic, Biochemical, and Clinical Features. *Int J Mol Sci*. 2019 17; 20:4605.
15. Laura Audí Parera, Cristina Azcona San Julián, Jesús Barreiro Conde, José Antonio Bermúdez de la Vega, Atilano Carcavilla Urquí,

Luis Antonio Castaño González, José M.^a Martos Tello, Amaya Rodríguez Estévez, Diego Yeste Fernández, Leopoldo Martínez Martínez, María José Martínez-Urrutia, Cristina Mora Palma, Julio Guerrero-Fernández. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. Protocolos de Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2019;1:1-19

16. Intersexual States. Disorders of Sex Differentiation. J Martínez Mora. Ed DOYMA, 1994. ISBN 84-7592-573-1

17. Guerrero-Fernández J, González Casado, I. "Patología del desarrollo sexual y gonadal". 1ª Edición. J. Guerrero y I. González Editor. Ergon Ediciones. Madrid. 2018, pág 463-645. ISBN:978-84-17194-44-4

18. Yeste D, Clemente M. Síndromes de ambigüedad genital. M. Cruz. Manual Pediatría. Ed Ergón. 2020 (pp: 829-834). Madrid. ISBN: 978-84-17194-65-9

19. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta, JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, Escribano A. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. Anales de Pediatría 2017;87(2): 116.e1-116.e10

ANEXO I CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL (DSD)

CLASIFICACIÓN DEL DESARROLLO SEXUAL DIVERSO (DSD)

DSD CROMOSOMA SEXUAL:

- A. 45,X0 y mosaicos 45,X0 / 46,XX: Síndrome de Turner y variantes
- B. 47,XXY: Síndrome de Klinefelter y variantes (**excluido de este CSUR**)
- C. 45,X0 / 46,XY: Disgenesia gonadal mixta DSD ovotesticular
- D. 46,XX / 46,XY: DSD Quimerismo, DSD ovotesticular

DSD 46,XY:

A. ALTERACIONES DEL DESARROLLO GONADAL (TESTÍCULOS)

- 1. Disgenesia gonadal completa (Sd Swyer)
- 2. Disgenesia gonadal parcial
- 3. Síndrome de regresión testicular
- 4. DSD ovotesticular

B. ALTERACIONES EN LA SÍNTESIS O ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS

1. Alteraciones en la biosíntesis de los andrógenos:

- Deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (*HDS17B3*)
- Deficiencia de 5 α -reductasa tipo 2 (*SRD5A2*)
- Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (*StAR*) (**excluída de este CSUR**)
- Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (*HDS3B2*) (**excluída de este CSUR**)
- Deficiencia de 17 α -hidroxilasa / 17-20 liasa (*CYP17A1*) (**excluída de este CSUR**)
- Deficiencia P450 oxidorreductasa (*POR*) (**excluída de este CSUR**)

2. Alteraciones en la acción de los andrógenos:

- Insensibilidad total a los andrógenos (CAIS:Complete Androgen Insensitivity Syndrome)

- Insensibilidad parcial a los andrógenos (PAIS: Partial Androgen Insensitivity Syndrome)

3. Alteraciones del receptor LH (LHCGR):

- Hipoplasia o aplasia de células de Leydig

4. Alteraciones en la síntesis o acción de la hormona antimülleriana:

- Síndrome de los conductos de Müller persistentes (AMH / AMHR2)

C. OTROS

- Hipospadias severo (**excluido de este CSUR**)
- Extrofia cloacal (**excluido de este CSUR, por CSUR propio**)

46,XX DSD:

A. ALTERACIONES EN EL DESARROLLO GONADAL (OVARIO)

1. DSD Ovotesticular
2. DSD Testicular 46,XX (*SRY, dup SOX9, RSPO1*) o varón 46,XX.
3. Disgenesia gonadal

B. EXCESO DE ANDRÓGENOS

1. FETALES

- Deficiencia de 21-hidroxilasa (CYP21A2) (**excluido de este CSUR**)
- Deficiencia de 11-β-hidroxilasa (CYP11B1) (**excluido de este CSUR**)
- Deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) (**excluido de este CSUR**)
- Deficiencia P450 oxido-reductasa (POR) (**excluido de este CSUR**)
- Deficiencia de citocromo b5 (CYB5) (**excluido de este CSUR**)
- Mutaciones del receptor de glucocorticoides (NR3C1)

2. MATERNOS

- Deficiencia de aromatasas placentaria y fetal (*CYP19A1*)
- Deficiencia P450 oxido-reductasa (*POR*)
- Tumores fetales o placentarios productores de andrógenos

3. EXÓGENOS:

- fármacos

C. OTROS

1. Extrofia cloacal (*excluido de este CSUR*)
2. Atresia vaginal
3. MURCS (“Mullerian Renal Cervicothoracic Somites abnormalities”)
4. Otros síndromes

Clasificación original del Consenso Chicago 2005

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006;91:554-563.

Table 2 An example of a DSD classification

Sex chromosome DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
(A) 45,X (Turner syndrome and variants)	(A) Disorders of gonadal (testicular) development 1. Complete gonadal dysgenesis (Swyer syndrome)	(A) Disorders of gonadal (ovarian) development 1. Ovotesticular DSD 2. Testicular DSD (eg, SRY+, dup SOX9) 3. Gonadal dysgenesis
(B) 47,XXY (Klinefelter syndrome and variants)	2. Partial gonadal dysgenesis 3. Gonadal regression 4. Ovotesticular DSD	
(C) 45,X/46,XY (mixed gonadal dysgenesis, ovotesticular DSD)	(B) Disorders in androgen synthesis or action 1. Androgen biosynthesis defect (eg, 17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, 5 α -reductase deficiency, StAR mutations) 2. Defect in androgen action (eg, CAIS, PAIS) 3. LH receptor defects (eg, Leydig cell hypoplasia, aplasia) 4. Disorders of AMH and AMH receptor (persistent mullerian duct syndrome)	(B) Androgen excess 1. Fetal (eg, 21-hydroxylase deficiency, 11-hydroxylase deficiency) 2. Fetoplacental (aromatase deficiency, POR) 3. Maternal (luteoma, exogenous, etc)
(D) 46,XX/46,XY (chimeric, ovotesticular DSD)	(C) Other (eg, severe hypospadias, cloacal extrophy)	(C) Other (eg, cloacal extrophy, vaginal atresia, MURCS, other syndromes)

While consideration of karyotype is useful for classification, unnecessary reference to karyotype should be avoided; ideally, a system based on descriptive terms (for example, androgen insensitivity syndrome) should be used wherever possible.
AMH, anti-mullerian hormone; CAIS, complete androgen insensitivity syndrome; DSD, disorders of sex development; MURCS, mullerian, renal, cervicothoracic somite abnormalities; PAIS, partial androgen insensitivity syndrome; POR, cytochrome P450 oxidoreductase.