PROCESUL DE SEXUALIZARE

- La om, procesul de sexualizare este iniţiat şi controlat genetic, în principal de genele cromozomilor sexuali la care, în diferite etape, interferează şi acţiunea unor gene autozomale.

Procesul de sexualizare

cuprinde 2 fenomene complexe şi succesive:

- ***determinismul genetic al sexului,***
- ***diferenţierea sexuală*.**

1. Determinismul genetic al sexului

= ***stabilirea sexului genetic şi formarea gonadelor.***

- Determinismul sexului are loc în momentul amfimixiei gameţilor

(X sau Y adus de spermatozoid)

- **Ovulele sunt homogametice (crz. X).**

- **Spermatozoizii sunt heterogametici:**
  - **50% dintre ei prezintă X,**
  - **50% cromozom Y.**

- ⇒ premizele pentru un "sex ratio"1:1

- În realitate, **sexul F ↑↑.**

- ***Cauze:***

  - hemizigoţia sexului masculin ⇒ gene letale de pe cromozomul X ⇒ influenţa negativa in dezvoltarea embrio-fetală masculină.

  – ***frecvenţa embrionilor XY este ↑↑ la avortoni***

  – ***mortalitatea perinatală la nn de sex masculin este ↑↑***

- Alţi factori organizatori, steroizi gonadali, hormoni peptidici şi receptori tisulari sunt de asemenea implicaţi în determinismul sexual.
  - ***Formarea gonadelor este cheia evenimentelor care conduc la dezvoltarea fenotipului sexual.***

- **La ≈ 6 săptămâni după fecundare, la embrionii XY se dezvolta gonadele care preiau din acest moment iniţierea procesului de diferenţiere sexuală.**

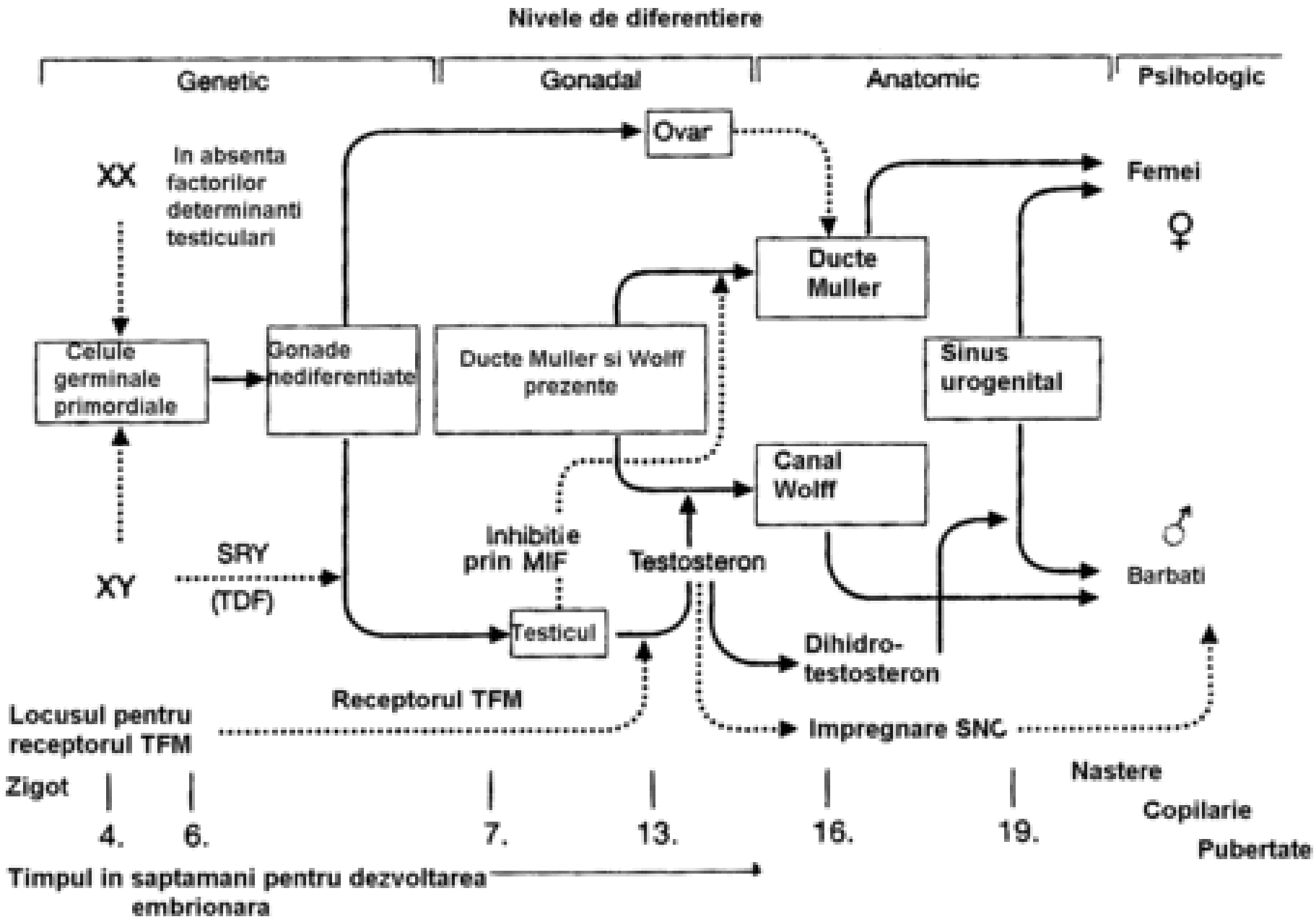
- ***La embrionii XX, morfogeneza ovarelor se încheie târziu, către săptămâna 20***

2. Diferenţierea sexuală

- Urmează etapei determinismului genetic al sexului şi al formării gonadelor.
- Se desfăşoară pe parcursul dezvoltării ontogenetice embrio-fetale, când se formează CGI şi OGE.

2. Diferenţierea sexuală

- Procesul diferenţierii sexuale se încheie odată cu maturarea pubertară neurocomportamentală ⇒ premisele pentru capacitatea de procreere.
  - ***Întreruperea la orice nivel a organizării sexuale va avea ca rezultat tulburări în grade variabile ale dezvoltării sexuale normale***


Nivele de diferentiere
Genetic
Gonadal
Anatomic
Psihologic
XX
In absenta factorilor determinanti testiculari
Ovar
Femei
♀
Ducte Muller
Celule germinale primordiale
Gonade nediferentiate
Ducte Muller si Wolff prezente
Sinus urogenital
Canal Wolff
Inhibitie prin MIF
Testosteron
SRY
(TDF)
XY
Testicul
Dihidro-testosteron
♂
Barbati
Receptorul TFM
Locusul pentru receptorul TFM
Impregnare SNC
Zigot
4.
6.
7.
13.
16.
19.
Nastere
Copilarie
Pubertate
Timpul in saptamani pentru dezvoltarea embrionara

Sexualizarea normală implică procese ordonate:

- ***stabilirea sexului genetic în momentul concepţiei***
- ***translaţia sexului genetic spre sexul gonadal***
- ***translaţia sexului gonadal spre sexul somatic.***

Sexualizarea normală

Diferenţierea gonadelor ***reprezintă cheia evenimentelor care conduc la*** ***dezvoltarea fenotipului sexual,*** ***proces complex, reglat prin mecanisme diferite de cel puţin*** ***30 de gene*** ***localizate atât pe cromozomii sexuali cât şi pe autozomi.***

Exemple de gene implicate în determinismul și diferențierea sexuală

Denumirea genei	Localizare	Observații
SRY	Yp11	Factor determinant testicular, pierderea funcției determină DG XY
SOX9	17q24	Inițiază dezvoltarea testiculară, diferențierea celulelor Sertoli
WT1	11p13	Pierderea funcției sau haploinsuficiența determină agenezia gonadelor și a rinichilor (PrRM și DG XY)
SF-1	9q33	Receptor nuclear care poate determina agenezie gonadală și adrenaliană (DG și insuficiență suprarenală)
AR	Xq	Receptor androgenic
21-OH	6p	Implicată în etiologia PHF

- procesul de sexualizare = complex
- implicarea mai multor gene gonozomale şi autozomale

⇓

- *pot perturba:*
  - determinismul genetic în formarea gonadelor,
  - diferenţierea sexuală a CGI şi a OGE

⇓

diferite forme de intersexualităţi

Determinismul sexului gonadal: cromozomii sexuali, gene autozomale

Finalizarea diferenţierii gonadale: **hormonii**

Depăşirea perioadei critice de acţiune a hormonilor ⇒ tulburări ale diferenţierii sexuale, ***în prezenţa unui sex genetic şi gonadal concordant şi normal.***

Hormonii

pot exercita efecte asupra ţesuturilor unui organism inclusiv asupra SNC ⇒ repercursiuni privind comportamentul sexual din viaţa adultului.

STRUCTURA GENICĂ A CROMOZOMILOR SEXUALI

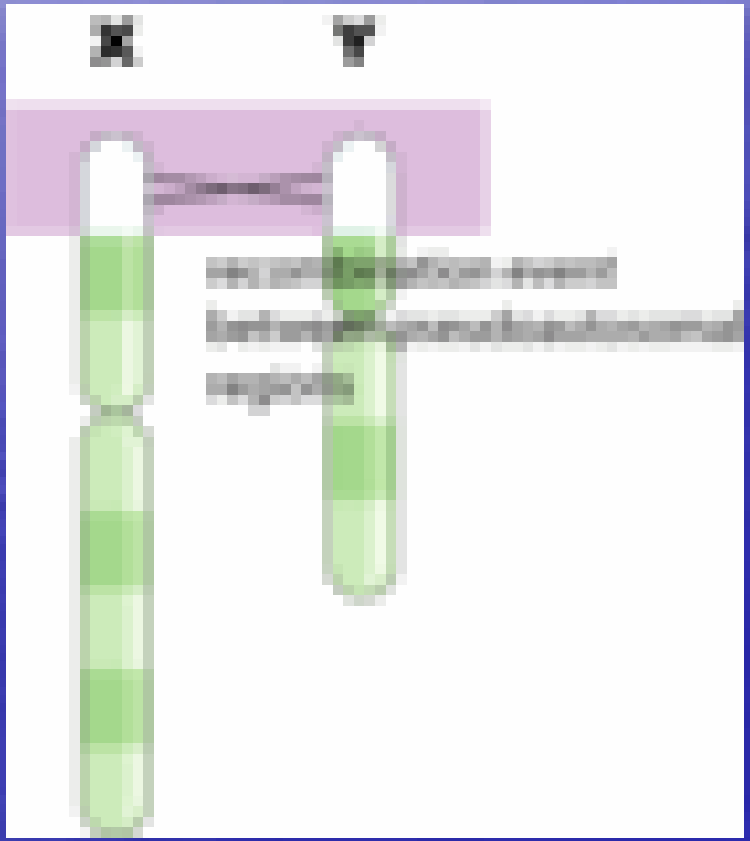
- Cromozomii gonozomi s-au diferenţiat dintr-o pereche de autozomi, suferind pe parcursul evoluţiei unele remanieri genice.

- Cromozomii X şi Y prezintă diferenţe morfo-structurale şi de reglaj genic, deţinând gene cu funcţii diferite.

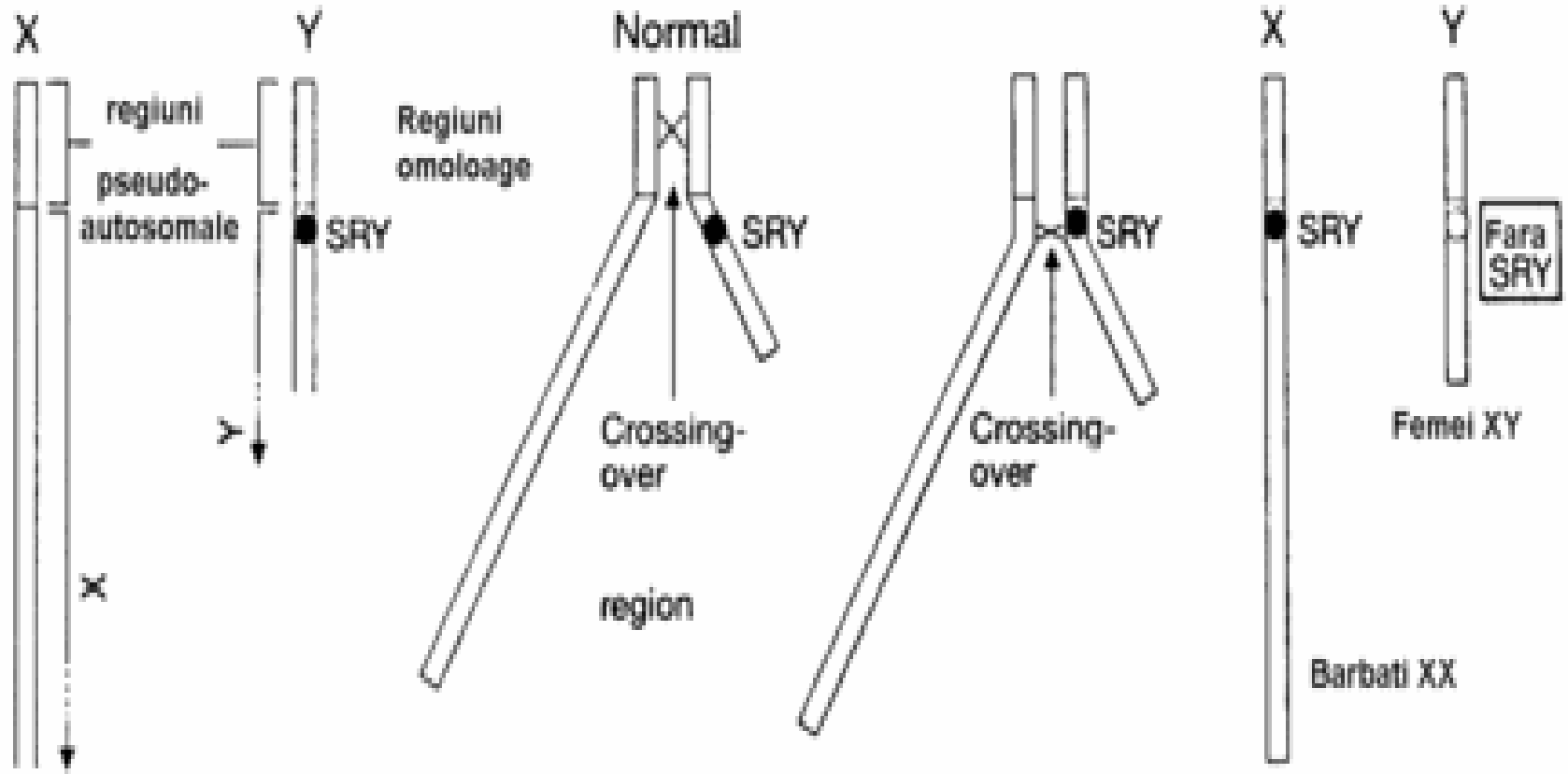
Dintre genele localizate pe cromozomul Y notăm:

- regiunea ***SRY*** - braţul "p", în imediata vecinătate a regiunii pseudo-autosomale (Yp11.2) echivalent cu ***TDF*** (testis determining factor)). SRY rol în iniţierea masculinizării, a transformării primordiilor de gonade în testicule embrionare, proces care începe încă din săpt. 6-7 de dezv. Intrauterină; proteina specificată de gena SRY acţionează direct asupra moleculelor de ADN din celulele progonadelor.
- Gena ***HYA*** (gena pentru antigenul H-Y) - braţul "q" (probabil juxtacentromeric), codifică Ag H-Y care acţionează de asemenea asupra celulelor din primordiile de gonade, determinând împreună cu SRY transformarea acestora în testiculi.

Cromozomii X si Y : regiuni pseudoautozomale



- Dacă alinierea cromozomilor X şi Y în meioză este neparalelă va avea loc un crossing-over greşit (crossing-over nelegitim), în urma căruia este posibilă translocarea uneia sau mai multor gene de pe Y pe X, aceasta ducând la apariţia unor tulburări de sexualizare (de exemplu, bărbaţii XX sau femeile XY).



1. SRY ramane pe cromosomul Y

2. Transferul SRY pe cromosomul X prin crossing-over inegal intre gonosomi

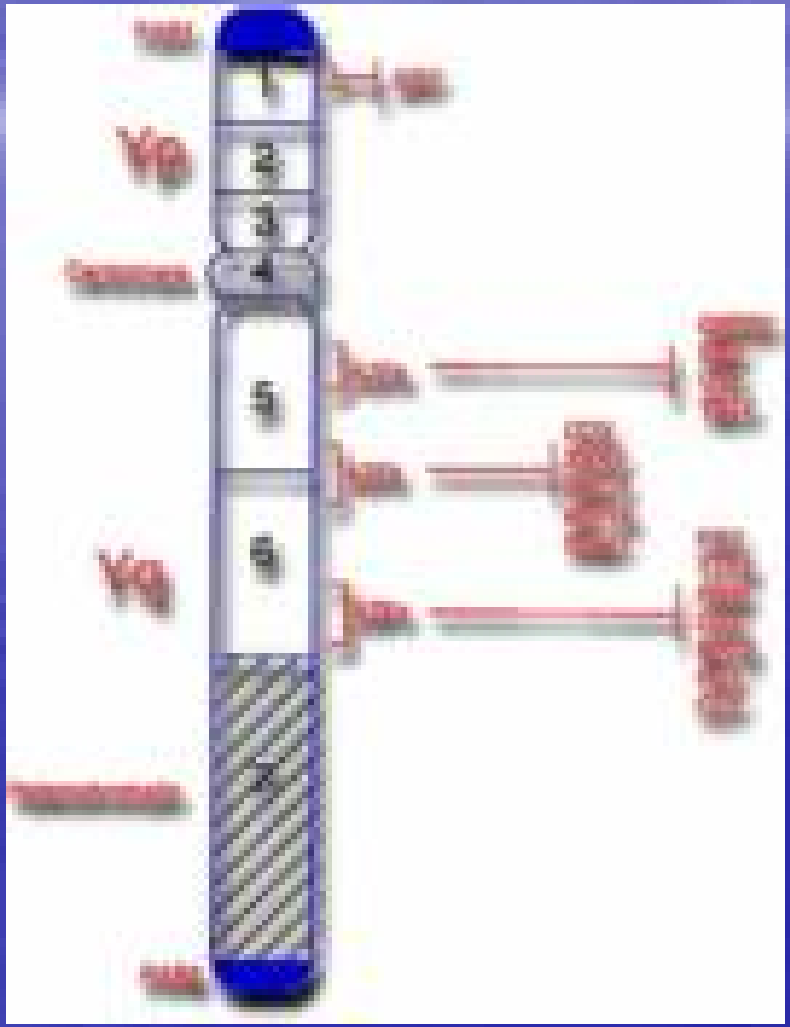
- Gena (gene) ***Sp*** cu rol în desfăşurarea spermatogenezei (sinonime: AZO, AZF-Azoospermia Factor).

  Regiunea AZF a fost împărţită în 3 domenii notate AZFa, AZFb, AZFc.

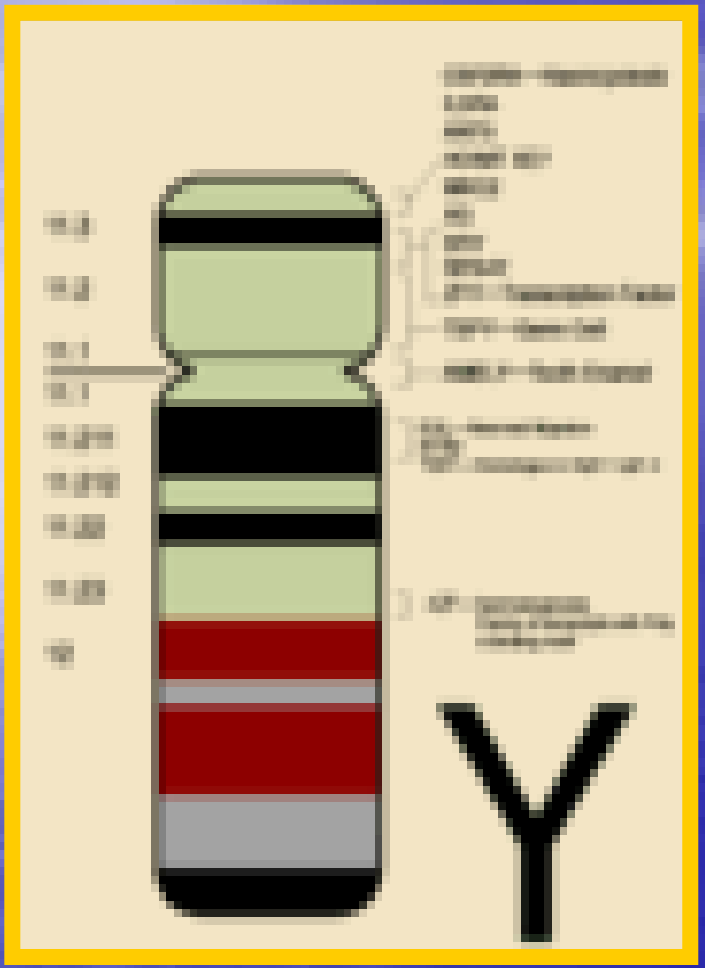
  Deleţiile AZFa sunt rare (1-5%) dar severe, cu absenţa completă a celulelor Sertoli.

  Deleţiile AZFb (16%) şi AZFc (60%) sunt frecvente, fiind asociate cu blocarea spermatogenezei.

Cromozomul Y



- Gene notate ***STA***, responsabile pentru dezvoltarea staturală şi pentru dezvoltarea psiho-comportamentală, incluse în regiunea cu efect stimulator pentru creşterea staturală (CGY).
- Gena ***TSY*** (tooth size) responsabilă de constituirea mărimii dinţilor.



La om, prezenţa cromozomului Y este obligatorie pentru formarea gonadelor masculine.

Genele sexualizante de pe cromozomul Y sunt foarte penetrante astfel încât, unul sau mai mulţi cromozomi X în plus, nu schimbă sexul gonadic (de exemplu 47,XXY; 48,XXXY), dar va perturba desigur spermatogeneza şi aspectul fenotipic.

Cromozomul X :

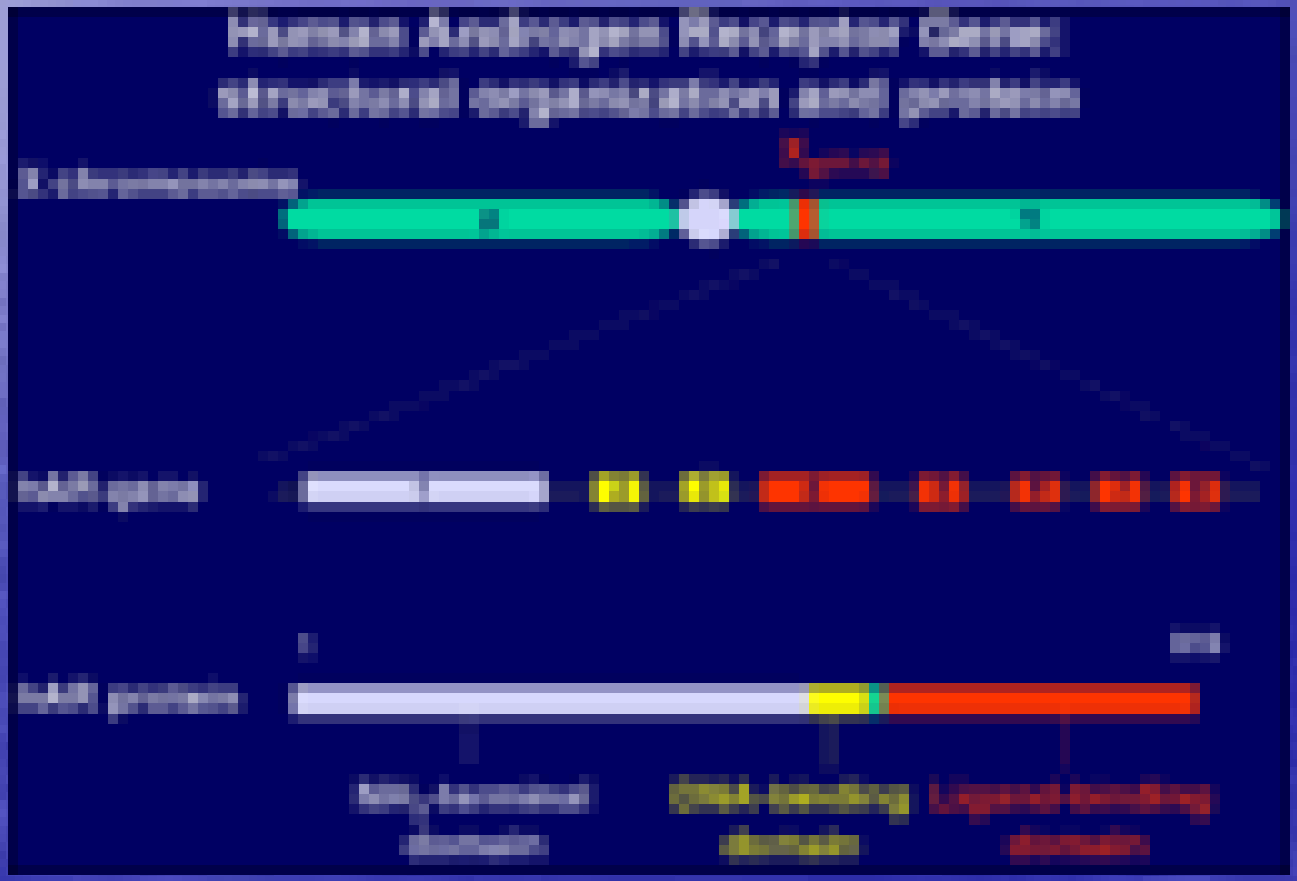
- telomeric braţ "p", regiune pseudo-autozomală, omoloagă celei de pe Y şi cu care se realizează crossing-over parţial între X şi Y.

- braţul "p" existenţa unor gene cu secvenţe codante omoloage dar nu identice cu cele din regiunea SRY, sau din alte zone de pe braţul "q" al cromosomul Y;

braţul "q"- gena denumită ***AR*** (receptor androgenic) care specifică receptori pentru androgeni.

- **În procesul de activare a testosteronului în DHT participă enzima 5-α-reductază specificată de o genă autozomală. Împreună cu DHT, receptorii pentru androgeni constituie un complex care serveşte la pătrunderea hormonului în nucleii celulelor din primordii şi la stimularea transcripţiei în celule, fiind necesar procesului diferenţierii sexuale a căilor genitale masculine .**
- **Mutaţii ale genei "AR" se întâlnesc în sindromul cu insensibilitate la androgeni (testicul feminizant).**

Cercetări bazate pe studii clinice şi citogenetice au evidenţiat regiuni "critice" cu importanţă diferită pentru funcţia normală ovariană: Xp11.2-11.4, respectiv Xq12-Xq27 .



Procesul de sexualizare cuprinde două fenomene complexe şi succesive:

- ***determinismul genetic al sexului****, include 2 etape:*
- formarea sexului genetic
- formarea sexului gonadic
- ***diferenţierea sexuală****, include 4 etape:*
- formarea CGI
- formarea OGE
- diferenţierea neurocomportamentală şi neurohormonală
- diferenţierea pubertară

1. ***Formarea sexului genetic*** are loc în momentul formării zigotului (în timpul fecundării) depinde direct de tipul cr. gonozom al spermatozoidului care participă la fecundare

2. ***Formarea sexului celular*** (atenţie numai la sexul feminin) în primele două săptămâni, prin inactivarea la embrionii XX a unuia din cei doi cromozomi X. Formarea sexului celular are drept scop realizarea echilibrului genetic între cele două sexe.

Sexul celular la organismele XX poate fi evidenţiat în interfază, sub forma corpusculului Barr.

3. *Formarea sexului gonadic*

Formarea gonadei nediferenţiate (progonada)

La 3 săpt. după fecundare se edifică în reg. mezonefrosului **crestele genitale** (**primordiile** de gonade "indiferente");

In săpt. 4 şi 5, din sacul vitelin migrează gonocite (celule cap de serie pentru gametogeneză) în crestele genitale+alte celule formand **progonada** alcatuita din corticală la exterior şi medulară la interior .

Embriologic, celulele care participă la formarea gonadelor nediferenţiate provin din regiunea **mezodermului** care va determina şi formarea suprarenalelor, rinichilor şi scheletului axial. Factorii implicaţi în formarea gonadelor nediferenţiate joacă un rol hotărâtor şi pentru organogeneza altor ţesuturi cu aceeaşi origine embriologică.

Principalii factori genetici care determină formarea gonadelor nediferenţiate sunt **SF1** (Steroidogenic Factor) şi **WT1.**

Determinismul genetic al formării testiculelor

Initierea testiculul în săptămâna 6-7 de gestaţie în medulara progonadei şi se termină în săpt. 12 când testicolul începe să coboare şi ajunge în regiunea inghino-scrotală în săpt. 22-30.

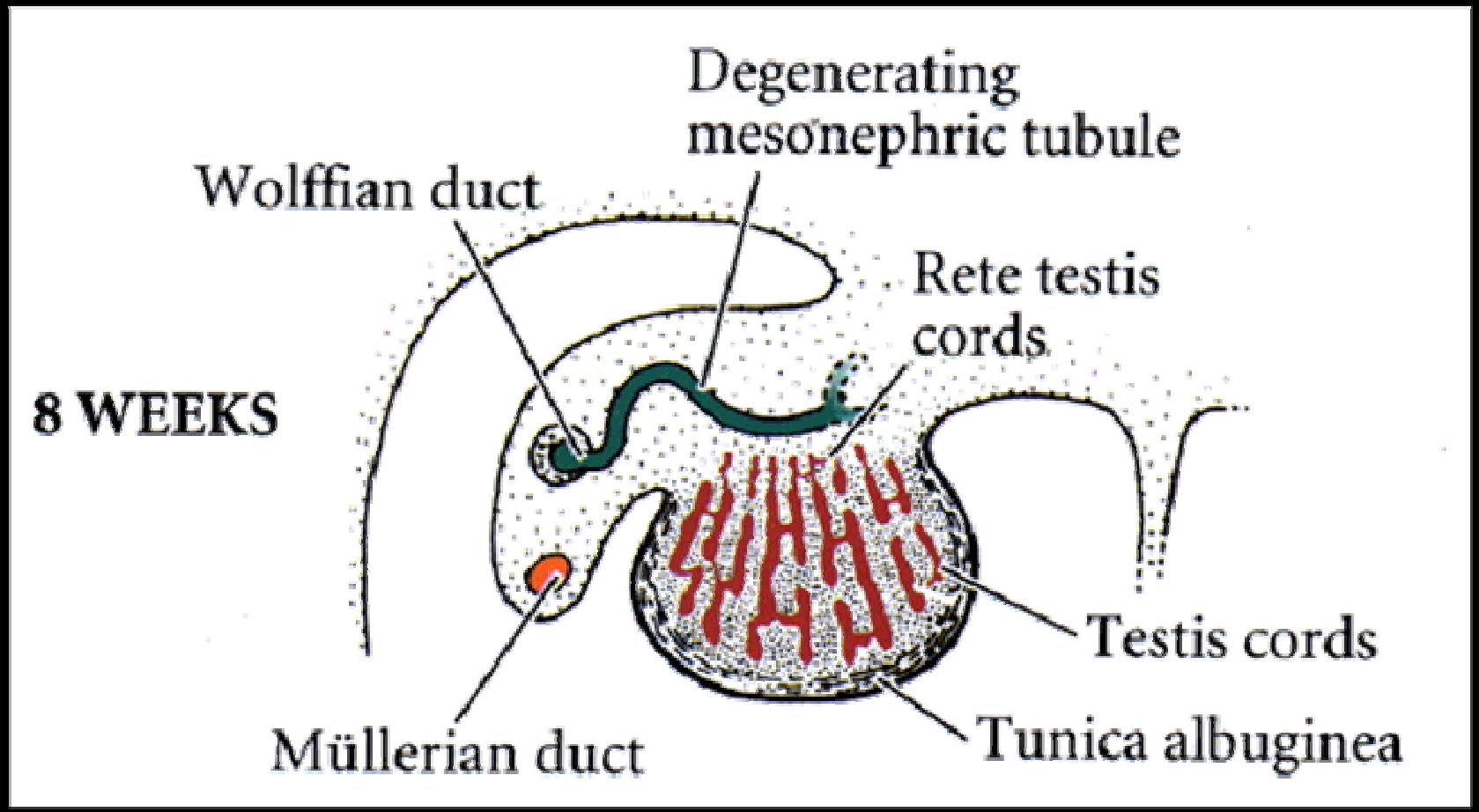
Orientarea gonadei bipotenţiale (nediferenţiată) în testicule necesită prezenţa a doi factori indispensabili: SRY şi SOX9, urmărind o cronologie precisă, şi precedând ca timp, cu 3-4 săptămâni formarea ovarelor. Este deci un fenomen activ, stimulat de factori genetici determinanţi.

Toate genele responsabile de formarea testiculelor nu sunt încă cunoscute. Actual se disting două grupe pe lângă cele deja amintite (SRY, SOX9).

La embrionii XY, sub acţiunea genelor de sexualizare, se va hipertrofia **zona medulară** edificându-se astfel testicolele embrionare (tubii seminiferi şi glanda Leydig); în paralel, gonocitele se vor transforma în spermatogonii.

Din săptămâna 8-9, în testiculii embrionari va începe sinteza testosteronului şi a factorului antimüllerian, ambii hormoni jucând un rol direct în continuarea diferenţierii sexuale masculine.

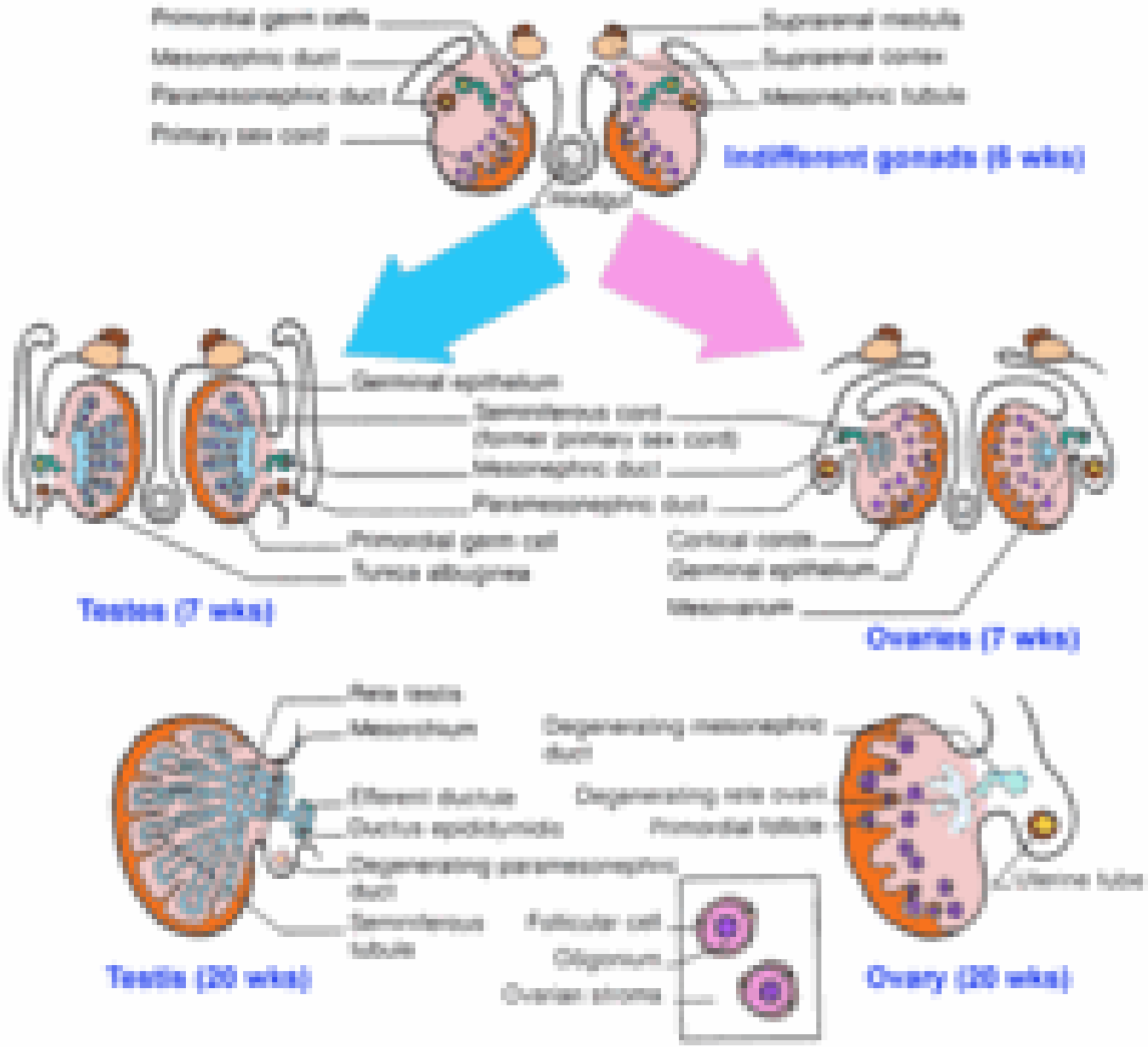
Testis Development



Determinismul genetic al formării ovarelor

- *la embrionii XX (-Y, -determinanţii genici testiculari) sub influenţa genelor DAX şi WNT4, pasiv abia către săptămânile 18-20 se vor forma ovarele;*

Gonadal Differentiation in the Human



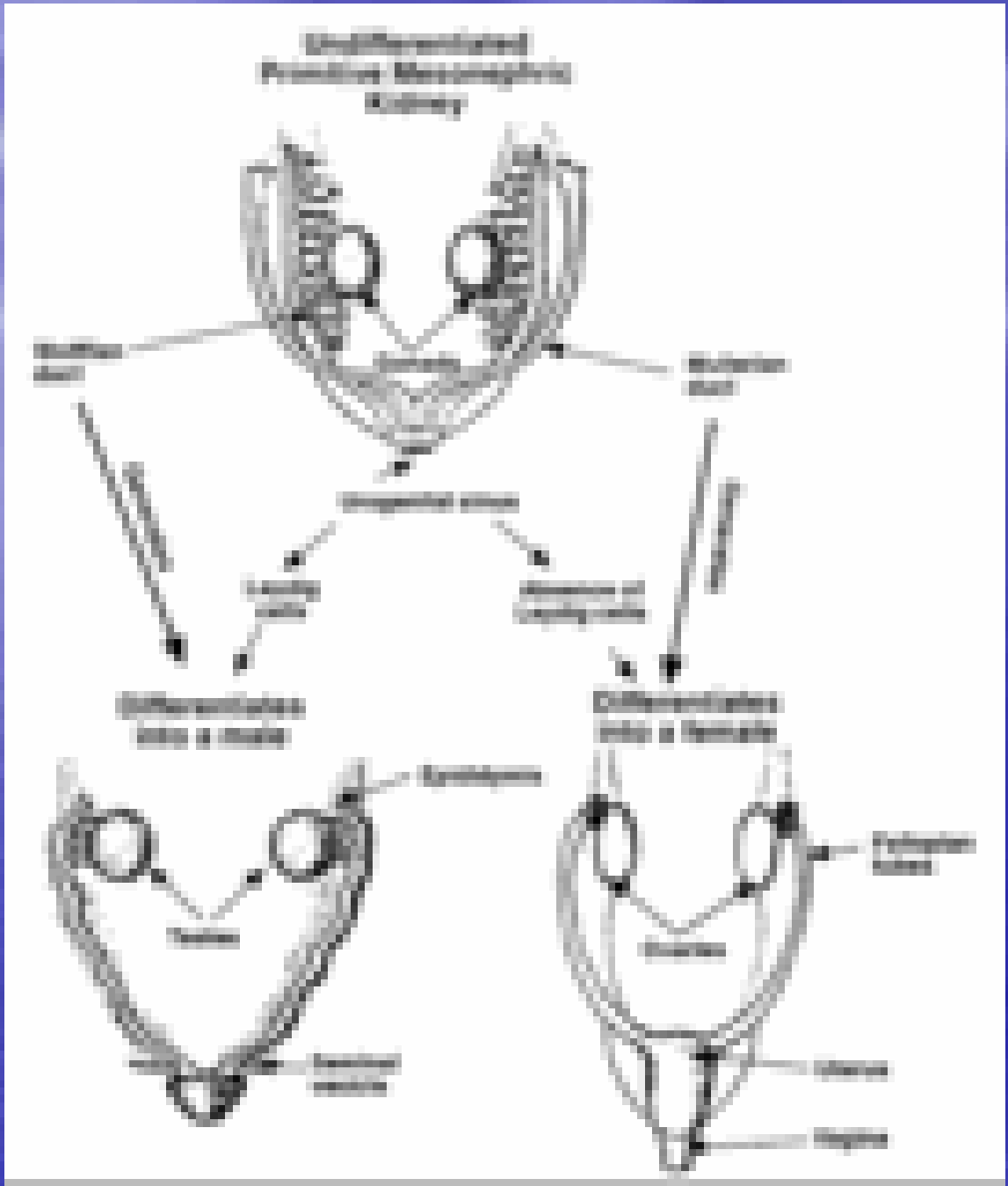
Formarea căilor genitale interne (CGI)

-luna II-a, bilateral concomitent se formează în cavitatea abdominală:

- **canale Muller** (→ *pasiv, căi gen. fem.: trompe uterine, uter, 1/3 vagin) prin regresia canalelor Wolf*

- ***canalele Wolff*** *(→ activ, căi gen. masc.: epididim, vase deferente, vezicule seminale), sub influenţa factorului antimullerian secretat de celulele Sertoli şi testosteronului secretat de celulele Leydig*

- procesul se încheie în luna a III-a

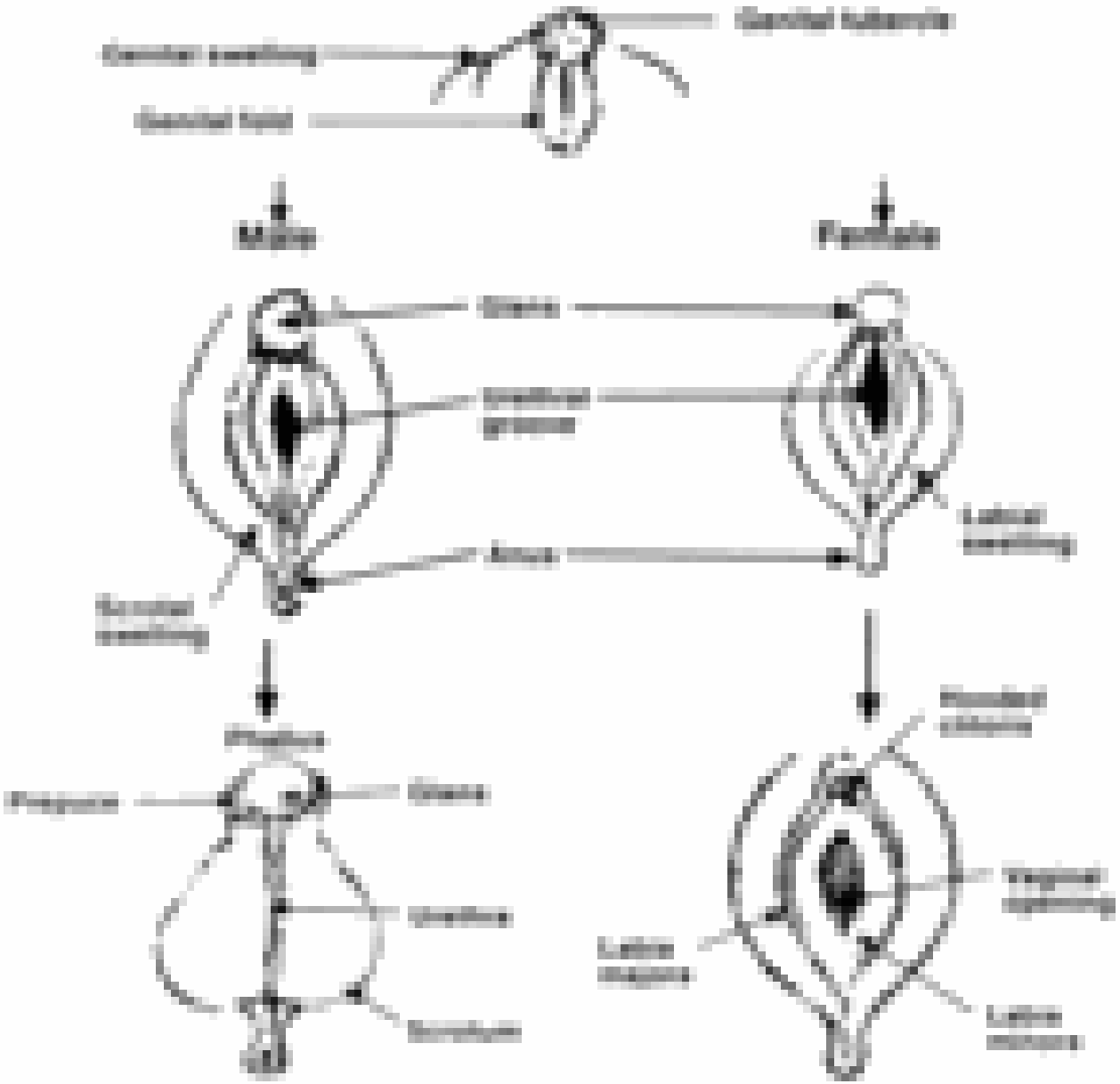


Formarea organelor genitale externe (OGE)

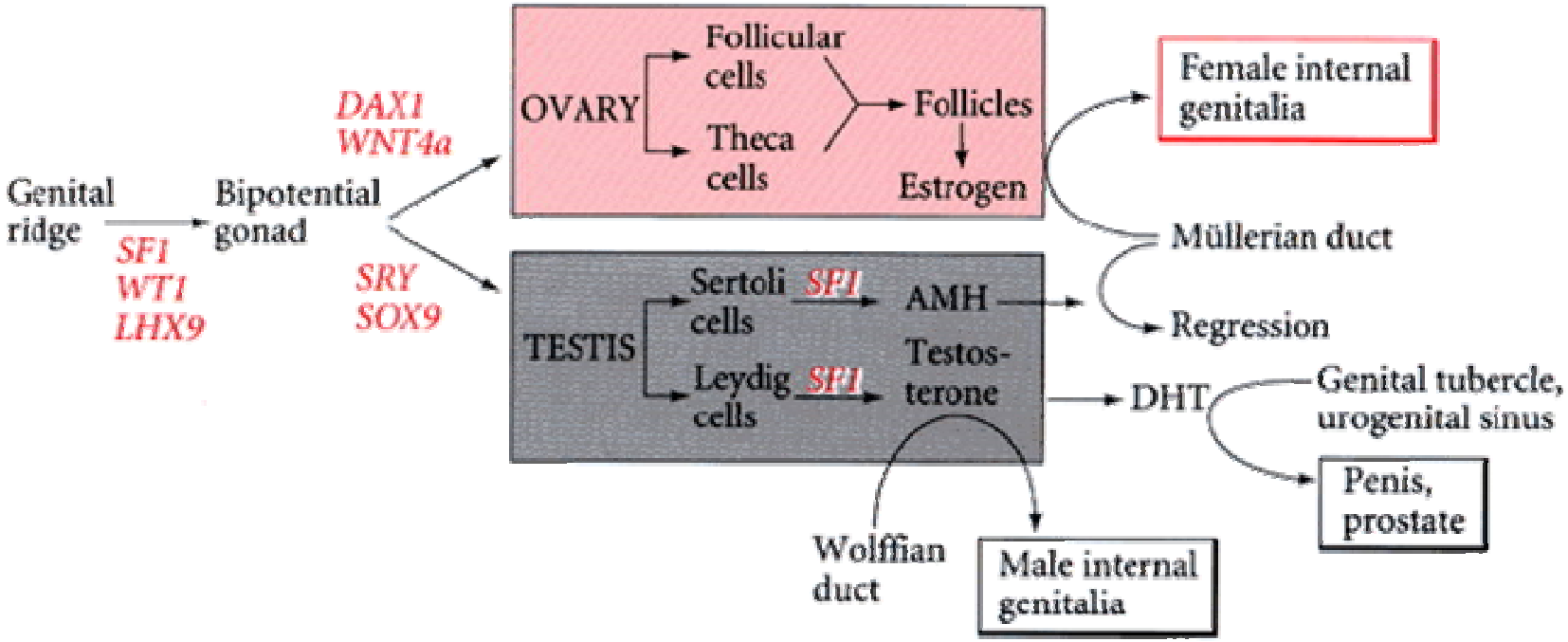
- luna III-a şi a IV-a
- se constituie din sinusul uro-genital

1. OGE masculine: proces activ prin:
   - testosteron $\xrightarrow{\text{5 alfa reductază}}$ DHT
   - DHT+proteină receptor AR $\longrightarrow$ DHT-R
   - DHT-R acţionează pe celulele ţintă din sinusul uro-genital → ***OGE masculine***

2. *OGE feminine: proces pasiv, în absenţa testosteronului este direcţionarea după modelul feminin a sinusului uro-genital*



Sex Determiantion



6. ***Etapa diferenţierii sexuale neurocomportamentale şi neurohormonale*** cuprinde modularea structurilor nervoase, în special hipotalamice, conform cariotipului (a încărcăturii cromozomice/genice). Acestora li se adaugă treptat caracteristicile specifice sexului.

La om, controlul sexualităţii trece de la nivel hormonal sub control cortical, astfel că învăţarea socială devine esenţială pentru desfăşurarea unei activităţi sexuale normale. După vârsta de 6 ani, când schema corporală este completă, identitatea sexuală este şi ea complet constituită şi stabilă.

7. ***Diferenţierea sexuală pubertară*** este ultima etapă, în care se instituie caracterele secundare sexuale şi consecutiv, maturitatea sexuală, cu producerea de gameţi apţi de fecundare. Vârsta de debut este variabilă pentru cele două sexe fiind influenţată de factori genetici, sociali, climatici, nutriţionali sau psihici.

Orice abatere de la etapele mai sus menţionate va perturba procesul diferenţierii sexuale, cu apariţia unor tulburări ale sexualizării.

La indivizii cu o dezvoltare sexuală normală, sexul genetic, gonadal, somatic (al căilor genitale interne), fenotipic (al organelor genitale externe şi al caracterelor sexuale secundare), social şi psihologic (definit prin criterii comportamentale), coincid.

INTERSEXUALITATEA

Intersexualitatea = starea când un individ prezintă caracterististicile ambelor sexe:

- fizic,
- aparatul reproductiv,

- intersexualitatea = abatere de la fenotipul sexual ca bărbat sau femeie.

- diagnosticată la naştere la nou-născuţi cu organe genitale ambigui

!!! scapă diag. dacă fenotipic n-n se încadrează în sexul masculin sau feminin.

Evaluarea unui n-n cu organe genitale ambigui presupune :

- trăsături fenotipice care pot fi caracteristice
- istoric familial pentru stabilirea cauzelor care pot fi multiple.

Clasificarea didactică a stărilor cu intersexualitate se bazează pe **tipul de gonadă prezent**

- 6 stări nosologice distincte :

- **Hermafroditismul adevărat** – stare intersexuală cu ambele structuri gonadale;
- **Pseudohermafroditismul feminin** – două ovare;
- **Pseudohermafroditismul masculin** – două testicole;
- **Disgenezia gonadală mixtă** – testicol şi bandeletă ovariană fibrozată;
- **Disgenezia gonadală pură** – bandelete ovariene fibrozate bilateral;
- **Bărbaţii XX**.

Hermafroditismul adevărat

Frecvenţă rară a intersexualităţii, un procent mai mic de 10% în cadrul acesteia

- prezenţa atât a ţesutului testicular cât şi a celui ovarian.
- gonadele pot fi - ovar şi testicol,
- - o combinaţie dintre acestea denumită ovotestis
- - ovotestis şi o gonadă.
- Căile genitale interne = ambele tipuri, derivate mulleriene şi wolffiene.
- OGE= ambigui, tendinţa este spre masculinizare.
- Morfotipul = variabil.

!! Majoritatea hermafrodiţilor sunt declaraţi de **gen masculin** la naştere, dar la pubertate 90% dezvoltă sâni şi 40% au cicluri menstruale.

forma comună gonadală este ovotestis-ul, o singură trompă uterină şi/sau un singur duct deferent, nefuncţionale.

Biopsia gonadală confirmă diagnosticul.

-ovarul şi testicolul când sunt prezente se găsesc în poziţie anatomică normală. Tumorile gonadale sunt rare.

Cariotipul poate fi : - 46,XX
- 46,XY
-variate forme de mozaicism 45,X/46 ,XY; 45,X/46 ,XY/47,XYY
-46,XX/46,XY, stare denumită himerism .

!! Cariotip 46,XX cu ţesut testicular poate fi explicat prin translocaţia regiunii SRY de pe cr. Y pe un cr. X sau pe unul autosom.

Formarea testicolului la cariotipul 46,XX fără constatarea regiunea SRY sugerează cooperarea cu SRY şi a altor gene situate Y, X şi/sau autosomal care împreună determină formarea testicolului.

Cariotipul 46,XY cu existenţa ţesutului ovarian

? Posibil ca să existe o proporţie greu detectabilă de linii celulare XX.

2. Pseudohermafroditismul feminin (PHF)

Se caracterizează prin:

- **prezenţa gonadei feminine,**
- **cariotip 46,XX**
- **fenotip sexual virilizat**

Intersexualitatea este intalnita la 1 din 2000 n.n.

98% din cazuri sunt PHF datorate hiperplaziei congenitale adrenaliene

I. Hiperplazia adrenaliană congenitală prin deficit enzimatic (CAH)

-exista 6 tipuri de CAH, dar doar tipurile I-IV sunt virilizante determinand PHF:

II. Transfer transplacentar de androgeni materni prin:

- medicamente administrate în sarcină(progestative de sinteza) ;
- tumori materne secretante de androgeni(ovariene, suprarealiene);
- deficienţă placentară de aromatază, enzimă care converteşte testosteronul în estradiol;

Deficitul de 21 hidroxilază

- Enzima 21-OH- esenţială în biosinteza hormonilor steroizi
- gena care specifica enzima are locusul 6p.23 şi sindromul este RA
- Deficitul de enzimă >> blocaj în sinteza hormonilor steroizi, apare : un deficit de cortizol, posibil de mineralocorticoizi şi o supraproducţie de androgeni
- Gradul de virilizare al sinusului uro-genital şi al organelor genitale externe depinde de trei factori : vârsta expunerii la androgeni, cantitatea androgenilor prezenţi şi puterea virilizantă a androgenilor specifici.

Dovada virilizării este dezvoltarea exagerată a clitorisului existând pe baza aspectului OGE 5 tipuri de virilizare, descrise de Prader.

- **Tipul I : hipertrofie clitoridiană ;**
- **Tipul II : hipertrofie clitoridiană cu aspect scrotal al labiilor mari şi mici ;**
- **Tipul III : clitorisul este voluminos, orificiile uretral şi vaginal se deschid la nivelul sinusului uro-genital;**
- **Tipul IV : sinusul uro-genital se deschide printr-un orificiu punctiform la baza clitorisului peniform;**
- **Tipul V : masculinizarea este completă cu pliuri labio-scrotale cudate şi orificiul uretral situate la extremitatea organului penoclitoridian.**

Sunt distincte **trei forme clinice** pentru deficitul de enzimă 21-OH.

- severă care asociază virilizare şi pierdere de sare cu posibil deces timpuriu postnatal, corespunde la CAH tipII
- cu virilizare şi accentuarea acesteia la pubertate şi cu o creştere accelerată în timpul copilăriei, corespunde la CAH tipI
- **cu debut mai tardiv , virilizarea apare în copilărie sau adolescenţă, ovare polichistice, oligomenoree sau amenoree, hirsutism, infertilitate→considerată - starea heterozigotă a mutaţiei genice**

3. Pseudohermafroditismul masculin (PHM)

Caracterizat prin :

- cariotip 46,XY,
- gonadele testicoli,
- OGE contradictorii, slab masculinizate, cu ambiguitate şi chiar feminine.

Patogenic, sunt incluse în PHM o multitudine de stări patologice dintre care exemplificăm :

- Deficienţa de Factor Antimullerian
- Deficienţa de testosteron, prin mutaţii ale genelor ce specifică enzime implicate în biosinteza sa
- Deficienţa de testosteron, prin hipolazia/aplazia celulelor Leydig datorită lipsei de LH sau a receptorilor pentru LH
- Deficienţa de enzimă 5-alfa-reductaza,enzima de conversie a testosteronului în DHT
- Deficit de utilizare a testosteronului (sindrom de insensibilitate la androgeni)

Deficienţa de factor antimullerian

- !! depistarea la naştere dificilă deoarece OGE sunt de sex masculin
- - suspicionată la un băiat cu hernie inghinală unilaterală şi criptorhidie contralaterală.
- - intervenţia chirurgicală evidenţiază uter şi trompă uterină de partea herniei
- - uneori prezenţa unui duct deferent datorită secreţiei de testosteron de către testicolul contalateral.
- -risc de malignizare –testicol.
- transmiterea poate fi recesiv X-linkată sau dominant autosomală.

Deficienţe în sinteza testosteronului

- -sinteza testosteronului se desfasoară în 5 etape enzimatice,
- - în fiecare etapă pot apărea defecte.
- -**enzimele** (20-α hidroxialza, 3-β hidroxisteroid dehidrogenaza, 17-α hidroxilaza) implicate în trei dintre aceste etape sunt comune cu cele ale sintezei hormonilor adrenalieni şi deficitul lor determină ambiguitate sexuală,simptome de hiperplazie adrenaliană congenitală.
- -17,20 desmolaza şi 17 cetosteroid reductaza sunt implicate doar în sinteza androgenilor şi defectele lor determină ambiguitate genitală.
- Diagnostic la nou-născuţi:cariotip 46,XY prezintă gonade masculine şi OGE cu ambiguitate.
- OGE răspund la tratamentul cu testosteron, iar copii cu hiperplzie congenitală adrenaliană necesită şi administrare de hormoni corticosteroizi şi miniralocorticoizi.
- transmitere RA.

Deficienţa de enzimă 5-alfa-reductaza,enzima de conversie a testosteronului în DHT

- - mutaţie RA a genei ce specifică enzima 5-alfa-reductaza, care converteşte testosteronul în forma sa activă DHT.
- -cariotipul este 46,XY
- - testicole funcţionale.
- - OGE prezintă ambiguitate : fuziune labio-scrotală, sinus uro-genital comun, hipospadias sever
- - la pubertate datorită testosteronului apare o dezvoltare a penisului fără dezvoltarea prostatei şi a pilozităţii faciale care sunt sub controlul DHT.

Deficit de răspuns periferic la testosteron (sindrom de insensibilitate la androgeni)

- **!! - persoanele cu sindrom de insensibilitate la androgeni au cromosomii X şi Y.**
- - patogenia : absenţa sau disfuncţionalitatea receptorilor citosolici care leagă DHT-ul →complexul receptor-DHT, implicat în virilizarea sinusului urogenital şi formarea OGE masculine.
- - testicolul a fost prezent în viaţa intrauterină căile genitale interne sunt de tip masculin, iar OGE pot fi feminine sau cu grade variabile de ambiguitate.
- Etiologia este mutaţia genei AR (receptor androgen) localizată Xq12 .
- două forme ale sindromului :- cu insensibilitate **completă la androgeni**;

  - cu insensibilitate **incompletă**.

- **Forma cu insensibilitate completă la androgeni**

Patogenic tipurile de mutaţii anihilează gena AR determinând absenţa receptorilor androgenici.

Diagnostic :

- cariotip XY.

-fenotipul de tip feminin, armonios

-gonada- testicol plasat în labii, canalul inghinal sau abdominal, dar este disgenetic;**atenţie- înainte de pubertate unicul criteriu de suspiciune**

-căile genitale interne derivate din canalul Wolf sunt absente sau rudimentare

-OGE sunt tipic feminine, dar vaginul este orb.

-la pubertate se dezvoltă unele caracterele secundare ale sexului feminin (glande mamare) dar cu amenoree primară.

morfotipul feminin = sinonimul *sindromului cu insensibilitate completă la androgeni* este "*testicol feminizant*".

Tratamentul- gonadectomie (având risc de malignizare), aport estrogenic.

- **Forma cu insensibilitate incompletă la androgeni**

Patogenic o reducere parţială a funcţiei receptorilor androgenici la un cariotip XY.

- poate fi dg. din copilărie când OGE prezintă semne de masculinizare ca :

fuziunea labială posterioară,

clitoromegalie.

- variabilitatea fenotipică este de la tentă feminină, la ambiguu,până la tipic masculin
- pacienţii prezintă clitoris peniform, micropenie, labii cu aspect scrotal cu sau fără prezenţa de testicole, sinus uro-genital comun, hipospadias, iar la pubertate ginecomastie şi absenţa unei virilizări

!! - datorită aspectului OGE la naştere sunt declaraţi de sex masculin.

- ambele forme cu ↑ testosteronului , în forma incompletă şi ↑ hormonului luteinizant.