

1 The Biologist (Lima), 2026, vol. 24 (1), XX-XX.

2 DOI: <https://doi.org/10.62430/rtb20262412135>

3 Este artículo es publicado por la revista The Biologist (Lima) de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática,
4 Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los
5 términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)
6 [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier
7 medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original.



8

9

ORIGINAL ARTICLE / ARTÍCULO ORIGINAL

10

CYTOGENETIC AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF FOUR
11 PATIENTS WITH DIFFERENCES IN SEXUAL DEVELOPMENT

12

13

CHARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA Y MOLECULAR DE CUATRO
14 PACIENTES CON DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

15

16

Anduriña Barrios-Martínez¹; Damarys García-Gómez¹, Enny Morales-Rodríguez¹,

17

Michel Soriano-Torres¹, Marilyn del Sol-González¹, Teresa Collazo-Mesa² & Luis

18

Alberto Méndez-Rosado^{1*}

19

20

¹Laboratorio de citogenética. Centro Nacional de Genética Médica de La Habana. Cuba.

21

abarrios@infomed.sld.cu / damarysgarcia@infomed-sld.cu / enny@infomed.sld.cu /

22

michel.soriano@cngen.sld.cu / marilynsg@infomed.sld.cu / albermen@infomed.sld.cu

23

²Laboratorio de Biología Molecular. Centro Nacional de Genética Médica. Cuba.

24

tcollazo@infomed.sld.cu

25

*Corresponding author: albermen@infomed.sld.cu

26

Running Head: Cytogenetic and molecular characterization of patients

27

Barrios-Martínez *et al.*

28

29

Anduriña Barrios-Martínez:  <https://orcid.org/0000-0002-5957-3538>


30

Damarys García-Gómez: <https://orcid.org/0000-0001-7289-7265>

31

Enny Morales-Rodríguez:  <https://orcid.org/0000-0001-9261-1084>


32

Michel Soriano-Torres:  <https://orcid.org/0000-0003-3335-8669>

33

Marilyn del Sol-González:  <https://orcid.org/0000-0002-1454-6800>

34

Teresa Collazo-Mesa:  <https://orcid.org/0000-0002-3984-9189>

35

Luis Alberto Méndez-Rosado:  <https://orcid.org/0000-0002-4401-0054>

36

37 ABSTRACT

38 Differences in sexual development (DSD) encompass a diverse spectrum of conditions
39 arising from alterations during fetal development related to genetic, gonadal, or
40 phenotypic sex. With a prevalence of less than 1 case per 2,000 newborns, these entities
41 are classified as rare diseases. The objective was to characterize four patients with
42 differences in sexual development through cytogenetic and molecular analysis in order
43 to establish genotype-phenotype correlations. Four patients were evaluated due to
44 presenting reproductive disorders. Lymphocyte cultures with GTG-banding were
45 performed, complemented by fluorescence in situ hybridization (FISH) using X-
46 centromeric and *SRY* gene locus-specific probes. Additionally, *SRY* gene detection was
47 carried out using polymerase chain reaction (PCR). Three patients with a male
48 phenotype presented a 46,XX karyotype and the presence of the *SRY* gene, suggesting a
49 translocation of the *SRY* locus to the X chromosome during paternal meiosis. One
50 patient with a female phenotype exhibited a 46,XY karyotype and the absence of the
51 *SRY* gene. Distinct phenotypic peculiarities were observed in the patients consistent
52 with their respective diagnoses. The integration of cytogenetic techniques (karyotype +
53 FISH) and molecular methods (*SRY* detection) is fundamental for the accurate diagnosis
54 of these entities. These findings not only help elucidate underlying genetic mechanisms
55 but also guide personalized genetic counseling strategies, minimizing clinical
56 uncertainty for affected families.

57 **Keywords:** Chapelle Syndrome – Disorders of Sex Development – Swyer Syndrome

58

59 RESUMEN

60 Las diferencias del desarrollo sexual, comprenden un espectro diverso de condiciones
61 originadas por alteraciones en las etapas del desarrollo fetal relacionadas con el sexo
62 genético, gonadal o fenotípico. Con una prevalencia inferior a 1 caso por cada 2 000
63 recién nacidos, estas entidades se clasifican como enfermedades raras. El objetivo fue
64 caracterizar citogenéticamente y molecularmente a cuatro pacientes con desarrollo
65 sexual diferente con el fin de establecer correlaciones genotipo-fenotipo. Fueron
66 evaluados cuatro pacientes, debido a los trastornos reproductivos que presentaban. Se
67 realizó cultivo de linfocitos con bandeado GTG, complementado con hibridación *in situ*
68 fluorescente mediante sondas centroméricas del X y locus específico del gen *SRY*.
69 También la detección del gen *SRY* se llevó a cabo mediante reacción en cadena de la

70 polimerasa. Tres pacientes con fenotipo masculino presentaron cariotipo 46,XX y
71 presencia del gen *SRY*, sugiriendo una translocación del locus *SRY* al cromosoma X
72 durante la meiosis paterna. Un paciente con fenotipo femenino mostró un cariotipo
73 46,XY y ausencia del gen *SRY*. Se observan peculiaridades fenotípicas en los pacientes
74 acordes con el diagnóstico realizado. La integración de técnicas citogenéticas (cariotipo
75 + FISH) y moleculares (detección de *SRY*) es fundamental para el diagnóstico preciso
76 de estas entidades. Estos hallazgos no solo permiten elucidar mecanismos genéticos
77 subyacentes, sino que también orientan estrategias de asesoramiento genético
78 personalizadas, minimizando la incertidumbre clínica en las familias afectadas.

79 **Palabras clave:** síndrome Chapelle – síndrome de Swyer – Trastornos Desarrollo
80 Sexual

81

82 **INTRODUCCIÓN**

83 Las diferencias en el desarrollo sexual (DDS), anteriormente denominadas anomalías
84 del desarrollo sexual (ADS), comprenden un grupo heterogéneo de condiciones
85 originadas por variaciones en las etapas del desarrollo fetal. Estas determinan el sexo
86 cromosómico, gonadal (ovarios o testículos) o anatómico (genitales internos o externos)
87 del individuo. (Horowitz *et al.*, 2025).

88 Su prevalencia es baja (inferior a 1 por cada 2.000 recién nacidos), lo que las clasifica
89 como enfermedades raras. Su etiología es predominantemente genética, con más de 40
90 genes identificados en la regulación de la diferenciación sexual; no obstante, en una
91 minoría de casos, pueden influir factores maternos o ambientales (Hughes *et al.*, 2006;
92 Kavanaugh *et al.*, 2021).

93 Este proceso biológico es complejo y secuencial: comienza con la determinación del
94 sexo cromosómico durante la fecundación, continúa con la diferenciación gonadal —
95 donde la cresta indiferenciada evoluciona hacia testículo o ovario— y concluye con la
96 formación del sexo fenotípico. Cualquier alteración en estos periodos críticos del
97 desarrollo fetal puede dar lugar a las DDS (Díaz-Hernández & Merchant-Larios, 2008).

98 La etapa inicial del desarrollo genital es común a ambos sexos durante las primeras seis
99 semanas posfecundación. A partir de la séptima semana, inicia la diferenciación gonadal
100 regulada por una red de genes. En este contexto, la presencia del gen *SRY* en el
101 cromosoma Y es el factor determinante para el desarrollo testicular, actuando como el
102 iniciador de una cascada de genes reguladores complementarios (Krishna *et al.*, 2017).

103 El diagnóstico de las DDS exige un enfoque multidisciplinario que integre: estudios
104 clínicos: antecedentes, exploración física y técnicas de imagen; análisis fisiológicos:
105 bioquímica general y perfiles hormonales; estudios citogenéticos: determinación del
106 cariotipo. (Barrios-Martínez *et al.*, 2022).

107 Posteriormente, la evaluación integrada de estos datos permite el análisis de genes
108 candidatos según el diagnóstico diferencial. En casos específicos, es fundamental la
109 caracterización molecular del gen *SRY*, particularmente en pacientes con cariotipo
110 46,XX y presencia de tejido testicular, o en individuos 46,XY con disgenesia gonadal.
111 Estas condiciones suelen manifestarse con infertilidad, ambigüedad genital o
112 discordancia entre el sexo genético y el fenotípico (Kutney *et al.*, 2016; Lambert *et al.*,
113 2021),

114 El objetivo del presente trabajo es caracterizar citogenéticamente y molecularmente a
115 cuatro pacientes con desarrollo sexual diferente mediante el análisis del cariotipo y la
116 detección del gen *SRY*, con el fin de establecer correlaciones genotipo-fenotipo y
117 fundamentar el asesoramiento genético.

118

119 MATERIAL Y MÉTODOS

120 La presente investigación se llevó a cabo entre enero de 2023 y diciembre de 2024. Se
121 realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo de una serie de casos que
122 incluyó a cuatro pacientes con infertilidad de más de un año de evolución o DDS. Todos
123 los sujetos fueron evaluados previamente en consultas de genética médica.

124 Las muestras se remitieron a los laboratorios de Citogenética y Biología Molecular del
125 Centro Nacional de Genética Médica (La Habana), Cuba, para realizar el análisis del
126 cariotipo, hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y el estudio molecular del gen *SRY*.

127 Para el análisis citogenético, se recolectaron 5 mL de sangre periférica heparinizada, los
128 cuales fueron procesados mediante cultivos celulares y bandeo GTG, siguiendo los
129 protocolos estandarizados de la institución. La descripción de los cariotipos se realizó
130 conforme a la nomenclatura del sistema ISCN 2024 (Liehr, 2021).

131 La técnica de FISH se efectuó empleando sondas específicas para la región del gen *SRY*
132 (marcada con fluorocromo rojo en Yp11.2) y para el centrómero del cromosoma X
133 (Spectrum Aqua, CEP Xp11.1-q11.1). Asimismo, se empleó la reacción en cadena de la
134 polimerasa (PCR) para la detección del gen *SRY*. Los productos de amplificación se
135 visualizaron mediante transiluminación UV, identificando fragmentos de 510 pb para el
136 control interno y de 609 pb para el gen *SRY*.

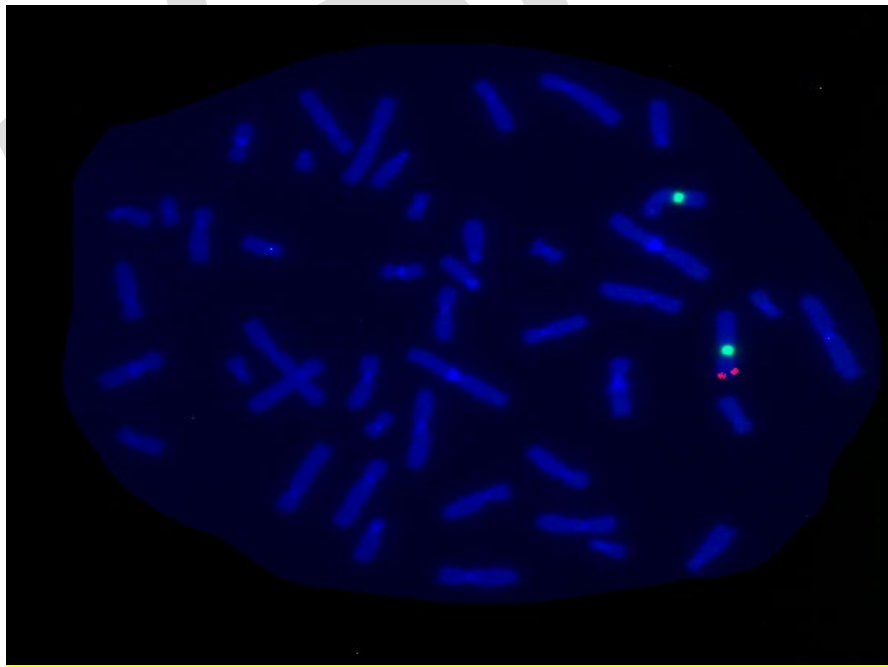
137 **Aspectos éticos:** Los resultados de esta investigación cuentan con la aprobación del
138 Comité de Ética e Investigación y del Consejo Científico del Centro Nacional de
139 Genética Médica de La Habana, Cuba. (Resolución # 28/2025). Tras informar a los
140 pacientes sobre los objetivos del estudio, se procedió a la obtención del consentimiento
141 informado. Para garantizar el anonimato, los datos fueron codificados al ingresarlos en
142 la base de datos del laboratorio. Finalmente, las muestras de sangre se desecharon
143 conforme a las normas de bioseguridad y no se emplearon para fines adicionales.

144

145 **RESULTADOS**

146 A continuación, presentamos una descripción de los pacientes estudiados teniendo en
147 cuenta sus características clínicas y el diagnóstico obtenido.

148 **Caso # 1:** Paciente con fenotipo masculino, pene pequeño y baja talla que fue remitido
149 al laboratorio de citogenética por presentar infertilidad. En el espermograma fue
150 detectada una azoospermia. El diagnóstico citogenético convencional fue 46,XX en 25
151 metafases analizadas con una resolución de 450 bandas. Tabla 1. Los estudios mediante
152 la técnica FISH utilizando las sondas CEP del cromosoma X y la sonda LSI del gen *SRY*
153 detectaron una probable translocación X,Y (Figura 1). El cariotipo del paciente fue:
154 46,X .ish der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.2)



155

156 **Figura 1.** Muestra la translocación X,Y. El derivativo X tiene el marcaje centromérico
157 verde (DXZ1) y el marcaje del gen *SRY* en rojo ubicado en Xp. Aparece la X normal
158 con su centrómero marcado en verde.

159

160 **Caso # 2:** Paciente con fenotipo masculino normal que fue remitido al laboratorio de
 161 citogenética por presentar 5 años de infertilidad. En el espermograma fue detectada una
 162 azoospermia. El diagnóstico citogenético convencional mostró 46,XX en 30 metafases
 163 analizadas con una resolución de 500 bandas. Los resultados utilizando la técnica FISH
 164 (sondas CEP del cromosoma X y sonda LSI del gen *SRY*) detectaron una probable
 165 translocación X,Y (Tabla 1). El cariotipo del paciente después de los resultados del
 166 FISH fue: 46,X . ish der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.2).

167

168 **Caso #3:** Paciente con fenotipo masculino, genitales externos normales, que es remitido
 169 al laboratorio producto de su infertilidad. El diagnóstico citogenético convencional fue
 170 de 46, XX en 20 metafases con una resolución de 550 bandas. Al realizar la técnica
 171 FISH (sondas CEP del cromosoma X y sonda LSI del gen *SRY*) se detectó una
 172 translocación X,Y (Tabla 1). El cariotipo final del paciente después de los resultados
 173 con la técnica FISH fue: 46,X.ish der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.2)

174

175 **CASO # 4:** Paciente con fenotipo femenino, genitales externos normales y normal
 176 desarrollo de las mamas. Un examen ultrasonográfico ginecológico reveló la ausencia
 177 de útero, de las trompas de Falopio y de ambos ovarios. Al examen físico se detectaron
 178 abultamientos bilaterales en los conductos inguinales semejantes a los que produce la
 179 criptorquidia. El cariotipo realizado mediante citogenética convencional mostró en 30
 180 metafases 46,XY con una resolución de 450 bandas (Tabla 1). Mediante genética
 181 molecular (extracción de ADN, PCR y corrida electroforética) no se detecta el gen *SRY*.
 182 La técnica FISH no estaba disponible en ese momento. Como resultado final se
 183 propuso: 46,XY SRY(-)

184

185 **Tabla 1.** Descripción de los resultados del cariotipo, del gen *SRY* y de la técnica
 186 utilizada para el diagnóstico.

Pacientes	Fenotipo	Cariotipo, Gen SRY	Método molecular
CASO # 1	Varón con azoospermia, baja talla, hipogenitalismo	46, XX , SRY (+)	FISH
CASO # 2	Varón normal azoospermia	con 46, XX, SRY (+).	FISH
CASO # 3:	Varón normal	con 46, XX, SRY (+)	FISH

azoospermia

CASO # 4: Fenotipo femenino, 46, XY, SRY (-) PCR
alteraciones del aparato
reproductor.

187 SRY: gen SRY, FISH: hibridación *in situ* fluorescente por sus siglas en inglés, PCR:
188 reacción en cadena de la polimerasa por sus siglas en inglés, (+): positivo, (-): negativo.

189

190 **DISCUSIÓN**

191 Las translocaciones X/Y son eventos genéticos poco frecuentes con escasos reportes en
192 la literatura (Kusz *et al.*, 2001; Morel *et al.*, 2001; Xiaoyi *et al.*, 2022). Las aberraciones
193 en los cromosomas sexuales pueden comprometer el desarrollo gonadal, derivando en
194 trastornos reproductivos y endocrinos complejos. Existen diversos tipos de
195 translocaciones X/Y (Hsu *et al.*, 1994); sin embargo, el cariotipo convencional presenta
196 limitaciones para el diagnóstico preciso de estas entidades, las cuales suelen ser
197 crípticas. En el presente trabajo, el diagnóstico final se realizó, en tres casos, mediante
198 la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), técnica disponible y estandarizada
199 en nuestro laboratorio. (Méndez-Rosado *et al.*, 2020).

200 Se presentan cuatro casos con trastornos reproductivos. En tres de ellos se identificó una
201 translocación X/Y, condición conocida como síndrome de La Chapelle (o varón
202 46,XX). Aproximadamente el 90% de estos casos se atribuye a la presencia del gen *SRY*
203 en el cromosoma X, tal como está presente en nuestros pacientes, producto de un
204 intercambio inusual de información genética durante la meiosis paterna. (Thaker *et al.*,
205 2023). La incidencia reportada del síndrome del varón 46,XX es de 1 por cada 20.000
206 recién nacidos. En el 90% de los pacientes, los genitales externos presentan una
207 virilización completa, lo que retrasa el diagnóstico hasta la pubertad, cuando suelen
208 manifestarse signos clínicos como hipogonadismo, ginecomastia, baja talla e infertilidad
209 recurrente. (Zenteno-Ruiz *et al.*, 2001). Estas características fueron reportadas en uno
210 de nuestros pacientes.

211 Todos los casos analizados en este estudio presentan un fenotipo masculino. No
212 obstante, uno de ellos muestra alteraciones fenotípicas como talla baja y micropene,
213 rasgos también descritos en la literatura. (Zenteno-Ruiz *et al.*, 2001) Es posible que, en
214 este paciente, el cromosoma X derivativo (portador del gen *SRY*) haya sufrido una
215 inactivación desfavorable, permitiendo que el cromosoma X normal permanezca activo
216 en mayor proporción. Existen reportes de casos similares que, debido a esta inactivación

217 preferencial del X derivativo, presentan incluso un fenotipo típicamente femenino.
218 (Brewer *et al.*, 2024; Politi *et al.*, 2024)

219 El cuarto caso corresponde a una paciente con cariotipo 46,XY y ausencia del gen *SRY*.
220 A pesar de su constitución cromosómica, presenta un fenotipo femenino con diversas
221 malformaciones del aparato reproductor. Un cariotipo 46,XY con *SRY* negativo es
222 indicativo de una disgenesia gonadal pura, conocida comúnmente como síndrome de
223 Swyer. En la literatura se han reportado nódulos calcificados en la región inguinal que
224 corresponden a testículos atrofiados (centellas gonadales) (Choi *et al.*, 2023). La
225 ausencia de tejido testicular normal en nuestra paciente sugiere que la mutación afectó a
226 un gen responsable del desarrollo o mantenimiento testicular, como el *SRY*. Debido al
227 elevado riesgo de desarrollar gonadoblastomas, esta paciente requiere un seguimiento
228 clínico regular (Rudnicka *et al.*, 2024).

229 La integración de técnicas citogenéticas (cariotipo + FISH) y moleculares (detección de
230 *SRY*) es fundamental para el diagnóstico preciso de estas entidades. Estos hallazgos no
231 solo permiten elucidar mecanismos genéticos subyacentes, sino que también orientan
232 estrategias de asesoramiento genético personalizadas, minimizando la incertidumbre
233 clínica en las familias afectadas.

234

235 **AGRADECIMIENTOS**

236 A los genetistas clínicos que remiten los casos a nuestro laboratorio con una correcta
237 delineación fenotípica de los pacientes.

238

239 **Author contributions: CRediT (Contributor Roles Taxonomy)**

240 **ABM** = Anduriña Barrios-Martínez

241 **DGG** = Damarys García-Gómez

242 **EMR** = Enny Morales-Rodríguez

243 **MST** = Michel Sorian-Torres

244 **MSG** = Marilyn del Sol-González

245 **TCM** = Teresa Collazo-Mesa

246 **LAMR** = Luis Alberto Méndez-Rosado

247

248 **Conceptualization:** ABM, LAMR

249 **Data curation:** EMR, DGG, TCM

250 **Formal Analysis:** LAMR
251 **Funding acquisition:** ABM, DGG, EMR, MST, MSG, TCM, LAMR
252 **Investigation:** ABM, LAMR
253 **Methodology:** MST, MSG
254 **Project administration:** ABM
255 **Resources:** MST, MSG
256 **Software:** LAMR
257 **Supervision:** MSG
258 **Validation:** LAMR, ABM
259 **Visualization:** EMR, DGG, TCM
260 **Writing – original draft:** ABM
261 **Writing – review & editing:** LAMR

262

263 **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 264 Barrios-Martínez, A., Soriano-Torres, M., García-Gómez, D., Benítez-Cordero, Y.,
265 González-Domínguez, N., & Méndez-Rosado, L.A. (2022). Rearreglos
266 cromosómicos complejos involucrados en la infertilidad masculina. *Salud,*
267 *Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias*, 2, 340.
- 268 Brewer, C.J., Coyan, A.G., Smith, N., Jones, B., Smolarek, T.A., & Liu, J. (2024).
269 SRY+ derivative X chromosome in a female with apparently typical sexual
270 development. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 12, e70033.
- 271 Choi, H.G., & Park, S. (2023). De la Chapelle syndrome: a case report. *Journal of the*
272 *Korean Society of Radiology*, 84, 1181-1184.
- 273 Díaz-Hernández, V., & Merchant-Larios, H. (2008). Bases moleculares de la
274 determinación sexual en mamíferos. *Ciencia Ergo Sum*, 15, 287-296.
- 275 Horowitz, K., Zayhowski, K., Palmour, N., Haghigat, D., & Joly, Y. (2025).
276 Navigating the disclosure landscape: parents' perspectives on healthcare
277 professionals' role in supporting intersex children and families. *Journal of Genetic*
278 *Counseling*, 34, e1962.
- 279 Hsu, L.Y. (1994). Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with
280 emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *American*
281 *Journal of Medical Genetics*, 53, 108–140.
- 282 Hughes, I.A., Houk, C., Ahmed, S.F., & Lee, P.A. (2006). Consensus statement on
283 management of intersex disorders. *Journal of Pediatric Urology*, 2, 148-162.

284 Kavanaugh, G.L., Mohnach, L., Youngblom, J., Kellison, J.G., Sandberg, D.E., &
285 Accord Alliance. (2021). "Good practices" in pediatric clinical care for
286 disorders/differences of sex development. *Endocrine*, 73, 723-733.

287 Krishna, K.B., Houk, C.P., & Lee, P.A. (2017). Pragmatic approach to intersex,
288 including genital ambiguity, in the newborn. *Seminars in Perinatology*, 41, 244-
289 251.

290 Kusz, K., Wojda, A., Wiśniewska, M., Latos-Bieleńska, A., & Jaruzelska, J. (2001). A
291 familial X/Y translocation: cytogenetic and molecular study. *Journal of Applied*
292 *Genetics*, 42, 237-240.

293 Kutney, K., Konczal, L., Kaminski, B., & Uli, N. (2016). Challenges in the diagnosis
294 and management of disorders of sex development. *Birth Defects Research Part C:*
295 *Embryo Today: Reviews*, 108, 293-308.

296 Lambert, S., Peycelon, M., Samara-Boustani, D., Hyon, C., Dumeige, L., Peuchmaur,
297 M., Fiot, E., Léger, J., Simon, D., Paye-Jaouen, A., Bouligand, J., Siffroi, J.-P.,
298 Carel, J.-C., McElreavey, K., El Ghoneimi, A., Brachet, C., Bouvattier, C.,
299 Martinerie, L. (2021). SRY-negative 46,XX testicular/ovotesticular DSD: long-
300 term outcomes and early blockade of gonadotropic axis. *Clinical Endocrinology*
301 *(Oxf)*, 94, 667-676.

302 Liehr, T. (2021). International system for human cytogenetic or cytogenomic
303 nomenclature (ISCN): some thoughts. *Cytogenetic and Genome Research*, 161,
304 223-224.

305 Méndez-Rosado, L.A., Gamboa, O.M., Torres, M.S., Mayedo, U.S., Rodríguez, M.G.,
306 & Martínez, A.B. (2020). Características del diagnóstico prenatal por hibridación
307 fluorescente in situ en Cuba. *Revista Cubana de Pediatría*, 92, e822.

308 Morel, F., Fellmann, F., Roux, C., & Bresson, J.L. (2001). Meiotic segregation analysis
309 by FISH investigation of spermatozoa of a 46,Y,der(X),t(X;Y)(qter-->p22::q11--
310 >qter) carrier. *Cytogenetic and Cell Genetics*, 92, 63-68.

311 Politi, C., Grillone, K., Nocera, D., Colao, E., Bellisario, M.L. & Loddo, S., Catino, G.,
312 Novelli, A., Perrotti, N., Rodolfo, I., & Malatesta, P.(2024). Non-invasive prenatal
313 test analysis opens a Pandora's box: identification of very rare cases of SRY-
314 positive healthy females, segregating for three generations thanks to preferential
315 inactivation of the XqYp translocated chromosome. *Genes (Basel)*, 15, 103.

316 Rudnicka, E., Jaroń, A., Kruszewska, J., Smolarczyk, R., Jażdżewski, K., Derlatka, P. *et*
317 *al.* (2024). A risk of gonadoblastoma in familial Swyer syndrome—a case report
318 and literature review. *Journal of Clinical Medicine*, *13*, 785.

319 Thaker, N., Parihar, P., Dhande, R., Raj, N. & Unadkat, B. (2023). A case of de la
320 Chapelle syndrome. *Cureus*, *15*, e48150.

321 Xiaoyi, C., Weiqiang, L., & Yuanyuan, P. (2022). Clinical genetic analysis of
322 imbalanced translocation between X and Y chromosomes. *Zhongguo You Sheng*
323 *Yu Yi Chuan Xue Za Zhi*, *30*, 615–618.

324 Zenteno-Ruiz, J.C., Kofman-Alfaro, S., & Méndez, J.P. (2001). 46,XX sex reversal.
325 *Archives of Medical Research*, *32*, 559-566.

326 Received April 24, 2026.

327 Accepted June 3, 2026.

328

329