



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICĂ MEDICALĂ

Narrative review

Evaluarea sugarului cu aspect genital atipic: tulburări de dezvoltare sexuală

Dr. Maria Marcu^{1,3}, Dr. Adalciza Cabalorta^{1,3}, Dr. Liviana Acatrinei^{1,3}, Asist. univ. dr. Iustinian Zegreanu^{1,2,3}, Conf. univ. dr. Aida Puia^{1,2,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca „Iuliu Hațieganu”, România, ²Cabinet Medical Individual Medicină de Familie, Cluj-Napoca, România, ³Medicină de familie

Primit: 10.04.2026 • Acceptat pentru publicare: 31.05.2026

Rezumat

Introducere: Tulburările de dezvoltare sexuală reprezintă un grup heterogen de afecțiuni congenitale caracterizate prin dezvoltarea atipică a sexului cromozomial, gonadal și anatomic. Termenul a fost introdus pentru a înlocui denumiri considerate stigmatizante, precum „hermafrodit” sau „pseudohermafrodit”, însă definiția rămâne încă dezbătută în comunitatea medicală și în grupurile de suport ale pacienților, fiind considerat un termen prea general.

Metodă: S-a realizat o analiză narativă a literaturii de specialitate privind aspectele genitale atipice la nou-născuți, punând accentul pe criteriile de diagnostic, mecanismele fiziopatologice și abordarea strategiilor clinice actuale în medicina de familie. Au fost analizate datele din ghidurile internaționale și din publicațiile recente referitoare la abordarea clinică și multidisciplinară a acestei afecțiuni.

Rezultate: Dezvoltarea sexuală normală începe încă din perioada embrionară, este controlată de factori genetici și hormonal, iar până în săptămâna a șaptea de sarcină, gonadele nu dobândesc caracteristici morfologice specifice pentru sexul feminin sau masculin. Gena SRY, localizată pe cromozomul Y, are rolul principal în determinarea sexului masculin, iar dintre hormonii cu rol esențial în acest proces se numără testosteronul, dihidrotestosteronul și hormonul anti-Müllerian. Orice perturbare a acestor procese poate determina apariția unor atipii de dezvoltare ale organelor genitale interne și externe.

Cele mai frecvente cauze ale tulburărilor de dezvoltare sexuală sunt hiperplazia adrenală congenitală prin deficit de 21-hidroxilază, sindromul de insensibilitate la androgeni și mozaicismul cromozomial sexual. Manifestările clinice sunt variate și includ hipospadias sever, curbatura severă a penisului, scrotul fuzionat cu prepuțul, incapacitatea de a palpa testiculele bilaterale, clitoromegalie sau fuziunea posterioară a labiilor mari. Uneori, atipiile genitale clinice sunt modificate discret, ceea ce face diagnosticul mai dificil.

Discuții: Evaluarea sugarului trebuie realizată precoce și include istoricul familial și al sarcinii, examen clinic atent, ecografie abdomino-pelvină și investigații hormonale și genetice. În cabinetul medicului de familie, accentul se pune pe examenul clinic, care presupune evaluarea dimensiunilor clitorofalusului, poziției gonadelor și raportului anogenital, precum și aprecierea gradului de virilizare prin scale standardizate.

Concluzie: Diagnosticul și managementul tulburărilor de dezvoltare sexuală necesită o abordare multidisciplinară. Identificarea rapidă a cauzelor și comunicarea empatică cu familia sunt esențiale atât pentru prevenirea complicațiilor medicale, cât și pentru reducerea impactului psihologic asupra pacientului și familiei sale.

Cuvinte cheie: *tulburări de dezvoltare sexuală, gena SRY, hiperplazia adrenală congenitală, atipii de dezvoltare*

MEDICAL PRACTICE

Narrative review

Evaluation of the infant with atypical genital appearance: disorders of sexual development

Abstract

Introduction: Differences of sex development represent a heterogeneous group of congenital conditions characterized by atypical development of chromosomal, gonadal, and anatomical sex. The term was introduced to replace terms considered stigmatizing, such as “hermaphrodite” or “pseudo hermaphrodite,” but the definition remains debated within the medical community and patient support groups, as it is considered too general.

Method: A narrative review of the literature on atypical genitalia in newborns was conducted, focusing on diagnostic criteria, pathophysiological mechanisms, and current clinical management strategies in family medicine. Data from international guidelines and recent publications regarding the clinical and multidisciplinary management of this condition were analyzed.

Results: Normal sexual development begins as early as the embryonic period and is controlled by genetic and hormonal factors; by the seventh week of pregnancy, the gonads have not yet acquired morphological characteristics specific to the female or male sex. The SRY gene, located on the Y chromosome, plays the primary role in determining male sex, and among the hormones essential to this process are testosterone, dihydrotestosterone, and anti-Müllerian hormone. Any disruption of these processes can lead to developmental abnormalities of the internal and external genitalia.

The most common causes of disorders of sexual development are congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, androgen insensitivity syndrome, and sex chromosome mosaicism. Clinical manifestations are varied and include severe hypospadias, severe penile curvature, a scrotum fused to the foreskin, inability to palpate the testes bilaterally, clitoromegaly, or posterior fusion of the labia majora. Sometimes, clinical genital abnormalities are subtle, which makes diagnosis more difficult.

Discussion: The infant's evaluation should be performed early and includes a family and pregnancy history, a careful clinical examination, an abdominal-pelvic ultrasound, and hormonal and genetic testing. In the family physician's office, the focus is on the clinical examination, which involves assessing the size of the clitoris, the position of the gonads, and the anogenital ratio, as well as evaluating the degree of virilization using standardized scales.

Conclusion: The diagnosis and management of disorders of sexual development require a multidisciplinary approach. Rapid identification of causes and empathetic communication with the family are essential for both preventing medical complications and reducing the psychological impact on the patient and their family.

Keywords: *differences of sex development, SRY gene, congenital adrenal hyperplasia, atypical developmental*

Introducere

Tulburările de dezvoltare sexuală (DSD – differences of sex disorders) (1) reprezintă un grup heterogen de patologii congenitale, care cuprinde toate afecțiunile în care dezvoltarea sexului cromozomial, gonadal și anatomic este atipică (2).

Definiția a fost propusă în 2005 și stabilită prin consens în 2006, însă nu este acceptată uniform, fiind prea generală. Este considerată un „termen umbrelă” deoarece nu oferă

suficientă specificitate pentru a fi utilă din punct de vedere diagnostic, iar din acest motiv, grupurile de suport ale pacienților consideră necesară revizuirea acestora de către comunitatea medicală. Definiția înlocuiește termeni cu sens peiorativ, precum “pseudohermafrodit” sau “hermafrodit” (3).

Aceste tulburări apar cu o frecvență de 1 la 1000 până la 4500 de nou-născuți vii.

Cele mai comune cauze sunt (4-6): hiperplazia adrenală congenitală cauzată de deficitul de 21-hidroxilază (în cazul indivizilor XX) (7), mozaicismul X/XY, sindromul de insensibilitate parțială sau completă la androgeni (în cazul indivizilor XY).

Dezvoltarea sexuală fiziologică și variațiile ei

Dezvoltarea sexuală fiziologică poate prezenta variații în mai multe etape, pe care le vom parcurge în cele ce urmează.

1. Gametogeneza

Diferențierea gonadală reprezintă ansamblul transformărilor prin care trec celulele germinale inițiale, denumite gonocite primordiale, până când ating stadiul de celule sexuale mature.

Sexul embrionului este determinat genetic încă din momentul fecundării, însă până în săptămâna a șaptea de sarcină, gonadele nu dobândesc caracteristici morfologice specifice sexului feminin sau masculin. Este un proces complex care implică numeroase gene, inclusiv gene de pe cromozomi non-sexuali. Elementul cu rol cheie este gena SRY de pe cromozomul Y (sex-determining region on the Y chromosome), care controlează dezvoltarea testiculelor. În absența proteinei SRY, lipsește factorul determinant pentru formarea testiculelor, iar fătul va fi de sex feminin. În acest punct al dezvoltării, tulburările de dezvoltare sexuală cuprind:

- absența completă a dezvoltării gonadale (disgenezie gonadală completă);
- dezvoltare gonadală parțială (disgenezie gonadală parțială);
- dezvoltare gonadală atipică pentru sexul cromozomial;
- dezvoltare gonadală cu caracteristici atât ovariene, cât și testiculare (ovotesticul).

2. Funcția gonadală

În cazul embrionului de sex masculin, sub influența genei SRY, celulele din cordoanele sexuale primitive proliferază, dezvoltându-se astfel cordoanele testiculare (medulare) care vor conține celule testiculare primordiale și celule de susținere Sertoli. Între cordoanele testiculare există celule interstițiale Leydig care, din săptămâna a 8-a de sarcină, încep să producă testosteron și hormonul insulin-like 3 (INSL3). Testosteronul este convertit în dihidrotestosteron, sub acțiunea 5-alfa-reductazei tip 2 (exprimată în afara testiculului).

Dihidrotestosteronul și, mai puțin, testosteronul, activează receptorii androgeni. Celele Sertoli produc hormonul antimüllerian (AMH – cunoscut și sub denumirea de substanță inhibitorie mülleriană sau factor de regresie mülleriană). În timpul dezvoltării embrionare și fetale, ovarul nu produce cantități semnificative de testosteron, INSL3 sau AMH. Pacienții cu tulburări de dezvoltare sexuală pot produce testosteron, dihidrotestosteron, INSL3 și AMH în cantități variabile.

3. Poziția gonadelor

În cazul sexului masculin tipic (XY), testosteronul și INSL3 determină coborârea gonadelor în scrot, iar în cazul sexului feminin tipic (XX), acești factori lipsesc; astfel,

gonadele rămân în abdomen. Pacienții cu tulburări de dezvoltare sexuală pot prezenta gonade cu localizări variate: în abdomen, în regiunea inghinală sau la nivelul labioscrotal.

4. Dezvoltarea pliurilor labioscrotale

În ontogeneza organelor genitale deosebim două stadii. Unul indiferent, când organele genitale masculine și feminine nu reprezintă particularități de sex. În acest stadiu, organele genitale externe sunt identice la embrionii de ambele sexe și cuprind tuberculul genital, pliurile și proeminențele/bureleții genitali. Al doilea stadiu cuprinde totalitatea proceselor de diferențiere sexuală a organelor.

Din proeminențele genitale embrionare se dezvoltă labiile mari sau scrotul. La persoanele tipice XY, sub acțiunea testosteronului și a dihidrotestosteronului, pliurile labioscrotale se unesc și formează scrotul, care devine pigmentat și cutat/încrêțit. La persoanele tipice XX, pliurile labioscrotale rămân separate și determină formarea labiilor mari. Pacienții cu tulburări de dezvoltare sexuală pot prezenta grade variate de fuziune, pigmentare sau încrêțire a pliurilor labioscrotale, în funcție de acțiunea androgenilor.

5. Forma și dimensiunea clitorofalusului

La indivizii XY tipici, sub acțiunea testosteronului și a dihidrotestosteronului, din tuberculul genital embrionar se dezvoltă penisul. La indivizii XX tipici, din tuberculul genital embrionar se dezvoltă clitorisul. Pacienții cu tulburări de dezvoltare sexuală pot prezenta variații ale dimensiunilor și curburii clitorofalusului, în funcție de gradul de acțiune al androgenilor.

6. Localizarea uretrei

La persoanele tipice XY, acțiunea androgenilor determină formarea uretrei peniene, aceasta trece printr-un proces complex de remodelare tisulară și poziționare, rezultatul fiind un meat uretral situat în vârful glandului. La persoanele tipice XX, absența androgenilor permite separarea tractului urinar de cel reproductiv și dezvoltarea unor orificii uretrale și vaginale distincte. Persoanele cu tulburări de dezvoltare sexuală pot prezenta deschiderea meatului uretral la orice nivel, de la vârful glandului până la perineu.

Unii sugari pot prezenta un orificiu în fund de sac la vârful clitorofalusului, care poate fi confundat cu meatul uretral, fiind cauzat de separarea incompletă a tractului genital de cel uretral sub acțiunea androgenilor, ducând la un sinus urogenital comun, cu un singur orificiu.

7. Structurile reproductive interne

Indiferent de sex, embrionii prezintă inițial 2 perechi de ducte genitale primordiale, nediferențiate:

- ducte mezonefrice Wolff – care se deschid în sinusul urogenital, lateral de tuberculul Müller, și
- ducte paramezonefrice Müller – care apar sub forma unei invaginații, la nivelul liniei mediene.

Cele 2 ducte se unesc și formează canalul uterin, iar extremitatea caudală, fuzionată, se proiectează la nivelul sinusului urogenital, dând naștere tuberculului Müller.

La indivizii tipici XY, secreția de testosteron determină dezvoltarea ipsilaterală a ductelor Wolff în epididim, duct

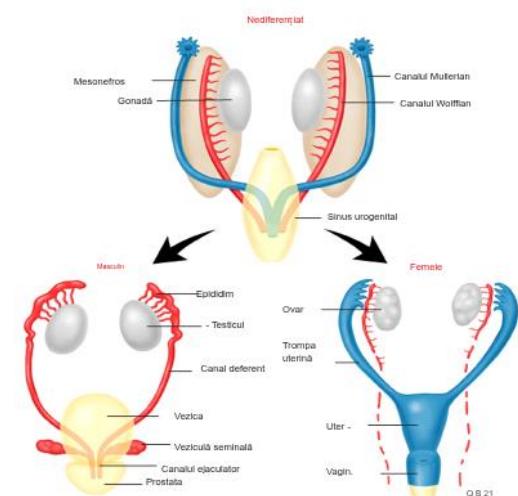
deferent, vezicule seminale și duct ejaculator. Secreția de AMH determină regresia ductelor Müller.

La indivizii tipici XX, prin absența testosteronului, ductele Wolff involuează, iar absența secreției de AMH determină dezvoltarea trompelor uterine, uterului și a primelor două treimi ale vaginului, din ductele Müller; treimea inferioară a vaginului se formează din epiteliul sinusului urogenital. Aceste aspecte sunt prezentate în figura 1.

Pacienții cu tulburări de dezvoltare sexuală pot prezenta grade variabile de dezvoltare a structurilor Wolffiene și Mülleriene, iar funcția gonadală asimetrică poate duce la asimetria structurilor reproductive interne.

Figura 1. Diferențierea fenotipică a tractului urogenital masculin și feminin, adaptată după "Phenotypic differentiation of the male and female urogenital tracts". Graphic 78289 Version 9.0© 2026 UpToDate, Inc. and/or its affiliates

Diferențierea fenotipică a tractului urogenital masculin și feminin



La indivizii tipici XX, canalele mulleriene dau naștere la trompele uterine, uter și vaginul superior, iar can. indivizii tipici XY, canalele wolffiene dau naștere la epididim, canalele deferente, veziculele seminale și ci retrag.

Evaluarea inițială în consultația de medicină de familie

Evaluarea inițială de către medicul de familie cuprinde examenul clinic și investigații paraclinice de primă linie.

Evaluarea clinică inițială se face la prima vizită la domiciliu după externarea din maternitate a nou-născutului și studiul atent al scrisorii medicale. Sunt deosebit de importante istoricul familial și al sarcinii, precum și examenul clinic general, pe aparate și sisteme.

Istoricul familial și al sarcinii va evalua expunerea prenatală la androgeni (danazol, testosteron, progestative sintetice) sau la disruptori endocrini (fenitoină, fenobarbital, spironolactonă, finasteridă), virilizarea maternală în timpul sarcinii (poate indica deficit de aromatază placentară sau prezența unei tumori secretante de hormoni androgeni), antecedentele heredocolaterale maternale de amenoree sau de femei care nu au putut obține o sarcină, precum și cosangvinizarea.

Examenul clinic general include inspecția și palparea atentă a organelor genitale externe, inclusiv a regiunii inghinale. Scrotul, labiile mari, pliurile labioscrotale și zona

inghinală trebuie palpate cu atenție pentru a identifica prezența și poziția gonadelor.

Se va efectua măsurarea penisului, a clitorisului și determinarea raportului ano-genital. Se va evalua virilizarea organelor genitale externe.

Măsurarea clitorofalusului se face în stare nonerectilă, pe fața dorsală, de la vârful glandului (excluzând prepuțul) până la osul pubian, întinzând ușor până când se simte o rezistență. La nou-născuții la termen de sex masculin, tipic XY, lungimea penisului este mai mare sau egală cu 2,5 cm, iar diametrul este mai mare sau egal cu 9 mm (2). Aceste măsurători trebuie evaluate în funcție de vârsta gestațională (8). La nou-născuții de sex feminin, tipic XX, diametrul clitorisului este între 2 și 6 mm, iar lungimea trebuie să fie mai mică de 9 mm (9-11). La prematuri, aspectul clitorisului poate fi mai proeminent deoarece țesutul adipos din labiile mari este mai puțin abundent la aceștia (12).

Raportul anogenital este independent de vârsta gestațională și de dimensiunile corpului. Reprezintă distanța dintre anus și locul de unire a labiilor mici/baza scrotului raportată la distanța dintre anus și baza clitorisului/penisului. Un raport >0,5 indică fuziune labioscrotală posterioară cauzată de acțiunea androgenilor (13).

Se ia în considerare posibilitatea unei tulburări de dezvoltare sexuală la orice sugar cu aspect genital evident atipic, precum și la cei care pot prezenta modificări mai puțin evidente, cum ar fi:

- aspect genital tipic masculin care asociază oricare dintre următoarele caracteristici:

- testiculele nu sunt palpabile bilateral;
- hipospadias sever (meat urinar la nivelul scrotului sau perineului, curbatură severă a penisului, scrotul fuzionat cu prepuțul și/sau un gland de dimensiuni mici (<14 mm înainte de vârsta de un an), dar cu testicule palpabile aproximativ jumătate din acești sugari prezintă variante cu relevanță clinică ale tulburărilor de dezvoltare sexuală (14,15);
- orice grad de hipospadias asociat cu criptorhidism uni sau bilateral și/sau micropenis (lungimea penisului întins <2,5 cm la nou născuții la termen);
- discordanță între aspectul organelor genitale și sexul genetic.

- aspect genital tipic feminin la care se asociază:

- clitoromegalie – un diametru al clitorisului >6mm sau o lungime a acestuia >9 mm;
- fuziunea posterioară a labiilor mari - raport anogenital >0.5;
- orificiu urogenital unic;
- gonade palpabile la nivelul pliurilor labioscrotale sau în regiunea inghinală;
- discordanță între aspectul organelor genitale și sexul genetic;

Sunt menționate și situații care nu necesită investigații suplimentare, cele mai des întâlnite sunt:

- organele genitale cu aspect masculin și o formă ușoară de hipospadias (meat urinar ectopic, la nivelul glandului sau

pe porțiunea distală a corpului penisului, cu dimensiuni normale ale penisului și glandului, curbura ușoară/moderată a penisului și ambele testicule palpabile în scrot (14,15);

- organe genitale cu aspect masculin, cu micropenis izolat – totuși, aceste cazuri trebuie evaluate pentru a exclude hipogonadismul primar sau hipopituitarismul;

- organe genitale cu aspect feminin, cu prepuț/capișon clitoridian atipic, dar fără a se asocia clitoromegalie.

Evaluarea virilizării organelor genitale externe se poate face cu ajutorul mai multor scale:

- EGS - The External Genitalia Score (EGS) potrivită pentru prematuri și nou-născuți la termen, până la 24 de luni (16);

- Scala Prader dezvoltată pentru sugarii cu hiperplazie adrenală congenitală, și

- Scala Quigley – dezvoltată pentru sugarii cu sindrom de insensibilitate la androgeni (sindromul feminizării testiculare) (17).

Investigațiile paraclinice de primă linie cuprind ecografia abdomino-pelvină și câteva teste de laborator. Se recomandă;

- efectuarea cariotipului sau alte metode de evaluare rapidă a cromozomilor sexuali;

- determinarea nivelului de 17-hidroxiprogesteron (la 48 de ore postnatal, în vederea excluderii diagnosticului de hiperplazie adrenală congenitală);

- ionograma (după 3-4 zile postnatal și repetare la 24-48 de ore, pentru excluderea crizei adrenale);

- evaluarea funcției glandelor suprarenale și gonadelor (FSH, LH, testosteron, dihidrotestosteron, AMH).

Raportat la rezultate, se va stabili necesitatea investigațiilor suplimentare (determinarea nivelurilor de dihidroepiandrosteron, 17-hidroxipregnenolon, 11-deoxicortizol, cortizol, test de stimulare cu ACTH, test de stimulare cu hCG, secvențierea multigenică).

În funcție de rezultatele investigațiilor, putem încadra sugarul într-una din următoarele 3 categorii:

- **Tulburare de dezvoltare sexuală de tip XX, cauzată de virilizare.** Cea mai frecventă cauză este hiperplazia adrenală congenitală cauzată de deficitul de 21-hidroxilază. Hiperplazia adrenală congenitală nediagnosticată prompt, se poate manifesta încă din a cincea zi de viață a nou-născutului prin insuficiență corticosuprarenală acută/criză adrenală. Determinarea nivelului de 17-hidroxiprogesteron mai devreme de 48 de ore postnatal poate arăta valori fals-pozitive (7). Alte cauze ale acestui tip de tulburare pot fi hiperandrogenismul gestațional și deficitul de aromatază.

- **Tulburare de dezvoltare sexuală de tip XY, cauzat de virilizare insuficientă** prin sinteză insuficientă de testosteron sau dihidrotestosteron sau insensibilitate la androgeni.

- **Mozaicism cromozomial sexual** care implică, în special, cromozomul Y.

Concluzii

Evaluarea nou-născutului/sugarului cu aspect genital atipic trebuie inițiată precoce.

Cea mai frecventă cauză este hiperplazia adrenală congenitală, care, nediagnosticată la timp, poate pune viața copilului în pericol.

Tulburările de dezvoltare sexuală pot avea un impact negativ asupra familiilor nou-născutului, ceea ce impune o abordare empatică și o implicare multidisciplinară.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

1. Uptodate. Yee-Ming Chan. 2026. *Infant with atypical genital appearance difference of sex development evaluation* Available from: <https://www.uptodate.com/contents/the-infant-with-atypical-genital-appearance-difference-of-sex-development-evaluation> [Accessed 15th April 2026].
2. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonça BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1547-1572. Available from: doi: 10.1210/er.2019-00049. PMID: 31365064.
3. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006;118:e488.
4. Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:351.
5. Blackless M, Charuvastra A, Derrryck A, et al. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol* 2000;12:151.
6. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006;66:195.
7. Donaldson MD, Thomas PH, Love JG, et al. Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21 hydroxylase deficiency. *Arch Dis Child* 1994;70:214.
8. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86:39.
9. Phillip M, De Boer C, Pilpel D, et al. Clitoral and penile sizes of full term newborns in two different ethnic groups. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:175.
10. Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, et al. Clitoral size in full-term infants. *Am J Perinatol* 1989;6:453.
11. Castets S, Nguyen KA, Plaisant F, et al. Reference values for the external genitalia of full-term and pre-term female neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;106:39.
12. Riley WJ, Rosenbloom AL. Clitoral size in infancy. *J Pediatr* 1980;96:918.
13. Callegari C, Everett S, Ross M, Brasel JA. Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr* 1987;111:240.
14. Baskin L. What Is Hypospadias? *Clin Pediatr (Phila)* 2017;56:409.
15. Srivastava P, Tenney J, Lodish M, et al. Utility of genetic work-up for 46, XY patients with severe hypospadias. *J Pediatr Urol* 2023;19:261.
16. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105.
17. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271.