

Caracterización fenotípica de un cerdo con cariotipo XX y genitales ambiguos: Evidencia citogenética, endocrina e histopatológica

Phenotypic characterization of a pig with XX karyotype and ambiguous genitalia: Cytogenetic, endocrine, and histopathological evidence.

Guido Manuel Apolo-Arevalo¹, Lorena Elizabeth Chalco-Torres*¹, Robert Gustavo Sánchez-Prado,¹
Mauro Nirchio-Tursellino¹

*Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Técnica de Machala, Av. Panamericana km 5.5, Vía Pasaje, Machala 070150, Ecuador

RESUMEN

El síndrome del varón XX es una enfermedad genética rara en humanos, caracterizada por la presencia de genitales masculinos o ambiguos en individuos que presentan un cariotipo femenino ($2n = 44 + XX$). Este síndrome se atribuye, en la mayoría de los casos, a la traslocación del gen SRY del cromosoma desde el cromosoma Y al X; sin embargo, en algunos individuos no se detecta SRY, lo que sugiere mecanismos alternativos como el quimerismo o el mosaicismo. En el cerdo (*Sus scrofa domestica*), la diferenciación sexual también depende de la presencia funcional del gen SRY. En esta investigación se describe el caso de un cerdo de 6 meses de edad con cariotipo $2n = 36 + XX$ y genitales ambiguos, encontrado en una granja de Piñas, Ecuador. Se realizaron estudios citogenéticos, endocrinos y anatómicos (macroscópicos e histopatológicos) y necropsia con el objeto de caracterizar el síndrome observado. Los análisis citogenéticos revelaron un cariotipo femenino normal, sin evidencias de aberraciones cromosómicas numéricas ni estructurales, mientras que los estudios hormonales mostraron niveles atípicos de testosterona y estradiol. La necropsia y el examen histológico permitieron identificar anomalías en los órganos reproductores y en el sistema urinario. Este caso subraya la importancia de conocer y caracterizar las anomalías del desarrollo sexual en cerdos tanto para el diagnóstico clínico como para la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes.

Palabras clave: Análisis citogenético; cerdos intersexuales; reversión sexual XX; translocación del gen SRY; trastornos del desarrollo sexual (DSD)

ABSTRACT

XX male syndrome is a rare genetic disorder in humans, characterized by the presence of male or ambiguous genitalia in individuals with a female karyotype ($2n = 44 + XX$). This syndrome is most commonly attributed to the translocation of the SRY gene from the Y chromosome to the X chromosome; however, in some individuals, the SRY gene is not detected, suggesting alternative mechanisms such as chimerism or mosaicism. In pigs (*Sus scrofa domestica*), sexual differentiation also depends on the functional presence of the SRY gene. This study describes the case of a six-month-old pig with a $2n = 36 + XX$ karyotype and ambiguous genitalia, found on a farm in Piñas, Ecuador. Cytogenetic, endocrine, anatomical (macroscopic and histopathological), and necropsy studies were conducted to characterize the syndrome observed. Cytogenetic analyses revealed a normal female karyotype without evidence of numerical or structural chromosomal abnormalities, while hormonal evaluations showed atypical levels of testosterone and estradiol. Necropsy and histological examination identified abnormalities in the reproductive organs and urinary system. This case highlights the importance of recognizing and characterizing disorders of sexual development in pigs, both for clinical diagnosis and for a deeper understanding of the underlying genetic mechanisms.

Key words: Cytogenetic analysis; intersex pigs; SRY gene translocation; XX sex reversal; disorders of sexual development (DSD).

INTRODUCCIÓN

En mamíferos la diferenciación sexual está determinada por los cromosomas sexuales (XX o XY) y la presencia del gen *SRY*, que induce el desarrollo testicular y la diferenciación masculina. En ausencia de *SRY*, se inicia la diferenciación ovárica y el desarrollo de un fenotipo femenino [1]. Sin embargo, este modelo binario es desafiado por condiciones como el síndrome del varón XX en humanos y los trastornos del desarrollo sexual XX ($2n = 36 + XX$ DSD), eso es, diferencias en el desarrollo sexual en cerdos, que implican alteraciones en la diferenciación gonadal, cromosómica o anatómica [2].

En humanos, el síndrome del varón XX suele deberse a la translocación del gen *SRY* al cromosoma X, aunque en algunos casos se han identificado otros mecanismos, como quimerismo, mosaicismo o mutaciones autosómicas [3, 4]. En cerdos, aunque estas condiciones han sido menos estudiadas, representan un desafío para la producción porcina. El *XX DSD* se asocia con genitales ambiguos, disfunción reproductiva y alteraciones en el comportamiento, lo que afecta la calidad de la canal y la rentabilidad en sistemas de cría comercial [5, 6]. Su prevalencia, en la mayoría de las poblaciones, alcanza hasta un 20% en líneas endogámicas [7]. Sin embargo, los mecanismos genéticos y del desarrollo subyacentes a esta condición aún no han sido completamente caracterizados.

Aunque el *XX DSD* en cerdos ha sido reportado previamente, la variabilidad fenotípica de esta condición sigue sin comprenderse completamente. La integración de hallazgos citogenéticos, hormonales e histopatológicos es clave para su caracterización. En particular, la evaluación del perfil hormonal y la posible ausencia de translocación del gen *SRY* resaltan la necesidad de explorar mecanismos alternativos de diferenciación sexual en cerdos. Además, el impacto del *XX DSD* en la fertilidad, el comportamiento y la calidad de la carne refuerza la importancia de estudiar estos casos en profundidad [8, 9].

Este estudio presenta el caso de un cerdo doméstico de seis meses de edad con genitales ambiguos y cariotipo XX. Mediante evaluaciones clínicas, hormonales, citogenéticas e histológicas, se busca aportar información sobre las bases genéticas y del desarrollo del *XX DSD* y sus implicaciones en la producción y el manejo genético en porcicultura.

MATERIALES Y MÉTODOS

El cerdo afectado fue obtenido de una granja comercial en Piñas, Ecuador, donde la reproducción se lleva a cabo sin pruebas genéticas para trastornos del desarrollo sexual. No se disponía de información sobre la consanguinidad de los progenitores, lo que representa una limitación para evaluar posibles factores hereditarios como la presencia de genes recesivos. Sin embargo, estudios previos sugieren una base genética para el *XX DSD* en cerdos, con estimaciones de heredabilidad que oscilan entre 0,72 y 0,81. Esto respalda la existencia de una base genética aditiva [10].

Análisis hormonal

El perfil hormonal se determinó mediante inmunoensayos de electroquimioluminiscencia utilizando un analizador Cobas e411 (Roche Diagnostics). Se midieron los niveles séricos de

testosterona, estradiol y progesterona para evaluar la función gonadal. Las muestras fueron obtenidas por punción venosa yugular en las primeras horas de la mañana para minimizar variaciones circadianas. Posteriormente, el suero fue separado por centrifugación a $1,500 \times g$ durante 10 min y almacenado a -80°C hasta su análisis. Los resultados se compararon con los rangos de referencia establecidos para cerdos normales macho ($2n = 36 + XY$) y hembra ($2n = 36 + XX$), respectivamente.

Análisis citogenético

El cariotipo se obtuvo siguiendo el protocolo descrito por Guerrero *et al.* [10]. La capa de leucocitos de la muestra se inoculó en medio de cariotipado PB-MAX (Gibco™) y se incubó durante 72 horas a 38°C . Posteriormente, se añadieron 85 μl de colchicina al 0,0125% y se incubó a 38°C durante 45 minutos para detener las células en metafase. El cultivo fue centrifugado a $168 \times g$ por min durante 10 min, y el sobrenadante fue descartado. El precipitado celular se suspendió en un volumen igual de solución hipotónica (0,075 M KCl) y se incubó durante 20 min a 38°C . Después del tratamiento hipotónico, las células fueron centrifugadas nuevamente, se eliminó el sobrenadante y se realizaron tres lavados con fijador de metanol-ácido acético (3:1 v:v). Finalmente, las células fueron suspendidas en 1 mL de fijador. Los portaobjetos se secaron al aire y se tiñeron con Giemsa para la evaluación del cariotipo convencional.

Para el bandedo G los extendidos celulares fueron tratados con tripsina y teñidos con Giemsa, siguiendo el protocolo descrito por Lawce [11]. El análisis cromosómico se realizó utilizando un microscopio Olympus BX53 (Olympus Corporation, Ishikawa, Japón) equipado con una cámara digital Olympus DP73 acoplada al software cellSens Dimension (Olympus) para la adquisición de imágenes, y los cariotipos se ensamblaron mediante el software de procesamiento de imágenes digitales Adobe Photoshop (Adobe Systems, Inc. San José, California, Version 2015.0.0). Los cariotipos se organizaron según la relación de brazos cromosómicos [12]. Se analizaron al menos 100 metafases para confirmar el complemento cromosómico y descartar la presencia de mosaicismo o anomalías estructurales.

Procedimiento de necropsia

El cerdo fue eutanasiado siguiendo las directrices de la American Veterinary Medical Association para la Eutanasia de Animales [13], mediante la administración intravenosa de pentobarbital sódico a una dosis de 90 mg/kg. Posteriormente se realizó una necropsia completa, con examen detallado de los genitales externos, las estructuras urogenitales y los órganos accesorios en busca de anomalías. Las estructuras internas fueron disecadas y fotografiadas, y se recolectaron muestras para análisis histopatológico. Se documentaron observaciones macroscópicas, incluyendo la presencia de estructuras accesorias en la vejiga, gónadas rudimentarias y cualquier otra anomalía adicional.

Análisis histológico

Los tejidos recolectados durante la necropsia, incluidos testículos, epidídimo, estructuras similares al útero y riñones, fueron fijados en formalina tamponada al 10% durante 48 h, procesados e incluidos en parafina. Se obtuvieron secciones de 4-5 μm de grosor, que fueron teñidas con hematoxilina y eosina para su evaluación histopatológica. El tejido testicular fue examinado para evaluar la presencia y estructura de los túbulos

Caracterización fenotípica de un cerdo con cariotipo XX / Apolo y cols.

seminíferos, células de Sertoli, células de Leydig y actividad espermatogénica. Las estructuras similares al útero fueron analizadas en busca de endometrio glandular, lámina propia y capas miométriales. El tejido renal se evaluó para determinar la integridad glomerular y tubular.

Análisis de datos

Todos los datos fueron analizados cualitativamente, centrándose en los hallazgos citogenéticos e histopatológicos. Los niveles hormonales se compararon con valores de referencia para cerdos XY y XX con el fin de proporcionar información sobre el estado funcional de los tejidos gonadales. Se correlacionaron las observaciones para evaluar las anomalías fenotípicas y genotípicas, proporcionando una caracterización integral de la condición.

Declaración ética

Todos los procedimientos realizados con el animal en este estudio cumplieron con las normativas institucionales e internacionales para el tratamiento ético de los animales. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Experimentación Animal (CEEA) de la Universidad Técnica de Machala bajo el número de protocolo CEEA-UTM-2024-001.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El examen físico del cerdo reveló anomalías significativas en las estructuras reproductivas masculinas. Se observó un abultamiento prominente de tejido adiposo, consistente con un pliegue prepucial vestigial, ubicado caudal a la cicatriz umbilical, sin la presencia de un orificio o bolsa prepucial (FIG. 1a). Un pene rudimentario, de aproximadamente 6 cm de longitud se encontraba anómalamente posicionado en la región perineal y presentaba una uretra estrecha parcialmente encerrada dentro de un falso prepucio (FIG. 1c). Además, se identificó una bolsa escrotal subdesarrollada que contenía un testículo atrofiado en la misma región (FIG. 1b).

La necropsia confirmó estos hallazgos clínicos y proporcionó detalles anatómicos adicionales (FIG. 2). El sistema urogenital consistía en dos riñones anatómicamente normales, cada uno con un uréter único conectado a una vejiga urinaria primaria. También se observó una vejiga accesoria, estructuralmente distinta de la primaria y estrechamente asociada con un absceso infiltrativo. Cerca de esta vejiga accesoria, se identificaron un testículo pequeño y una estructura similar a una ovotestis. Un examen más detallado reveló una estructura tubular extendida (marcada como "U" en la FIG. 2) que conectaba la vejiga accesoria con la región uretral. La ausencia de un orificio prepucial y de glándula prostática, junto con la presencia de estas estructuras reproductivas mixtas, respalda el diagnóstico de un fenotipo intersexual, consistente con casos previamente documentados de trastornos del desarrollo sexual XX [14].

Los análisis histológicos respaldaron los hallazgos clínicos y de necropsia, proporcionando una caracterización detallada de las estructuras reproductivas. El remanente uterino vestigial presentó un endometrio glandular, lámina propia con glándulas endometriales y una capa muscular miométrial circular (FIG. 3C). Además, se identificó un canal sugestivo de una estructura vaginal conectada a la uretra peneana; no se detectó tejido prostático durante la disección urogenital.

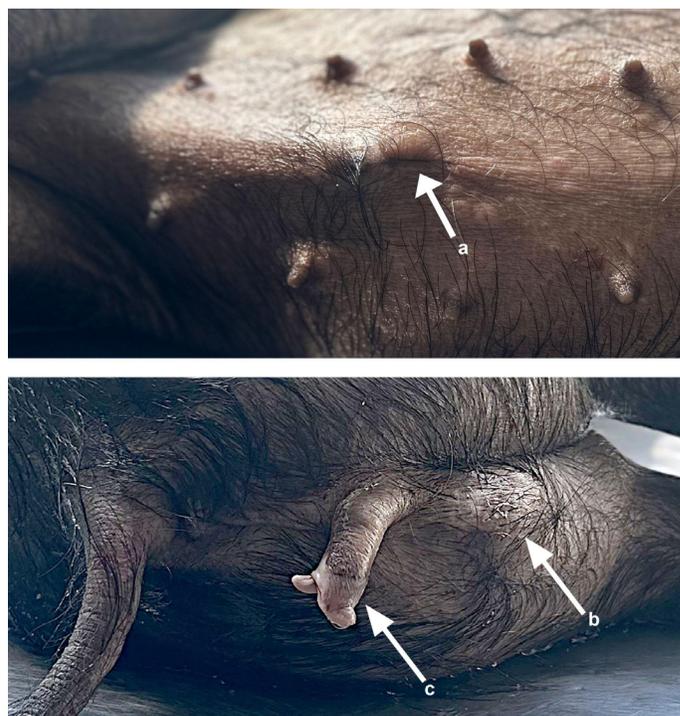


FIGURA 1. Vistas ventral y perineal del cerdo que muestran: (a) una protuberancia en la región abdominal que puede representar un pliegue prepucial vestigial, (b) un testículo atrofiado dentro de una bolsa escrotal subdesarrollada, y (c) un pene rudimentario encerrado en un falso prepucio

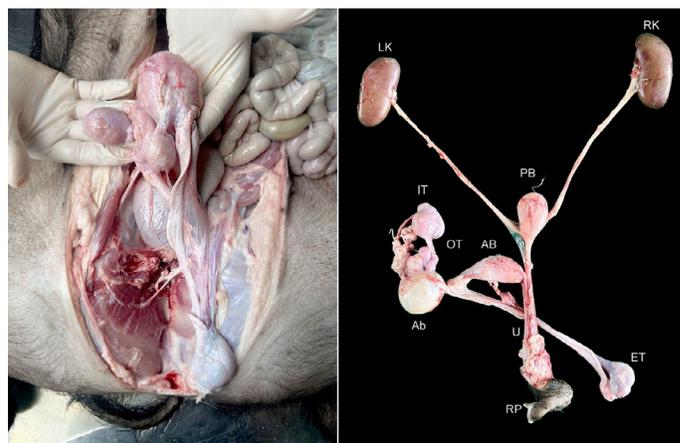


FIGURA 2. Hallazgos de necropsia en un cerdo con genitales ambiguos. (RP) Prepucio vestigial sin orificio prepucial y pene rudimentario (6 cm) con uretra estrecha. (AB) Vejiga accesoria adyacente a la vejiga urinaria primaria (PB), con dos riñones normales (LK, RK) y un uréter cada uno. Pequeño testículo cerca de la vejiga accesoria (IT) y una estructura parecida a un ovario/testículo (OT). Un canal que sugiere una vagina (U) conectada a la uretra peneana

La hipoplasia testicular se evidenció mediante túbulos seminíferos con escasa actividad espermatogénica y abundantes células de Leydig, lo que sugiere producción androgénica en un contexto de diferenciación gonadal incompleta (FIG. 3A). Los conductos epididimarios, aunque con arquitectura normal y epitelio pseudoestratificado con estereocilios, carecían de

espermatozoides maduros, indicando una disfunción testicular (FIG. 3B). Por otro lado, la histología renal mostró glomérulos bien definidos y túbulos con morfología conservada, sugiriendo una función renal preservada a pesar de las anomalías reproductivas (FIG. 3D).

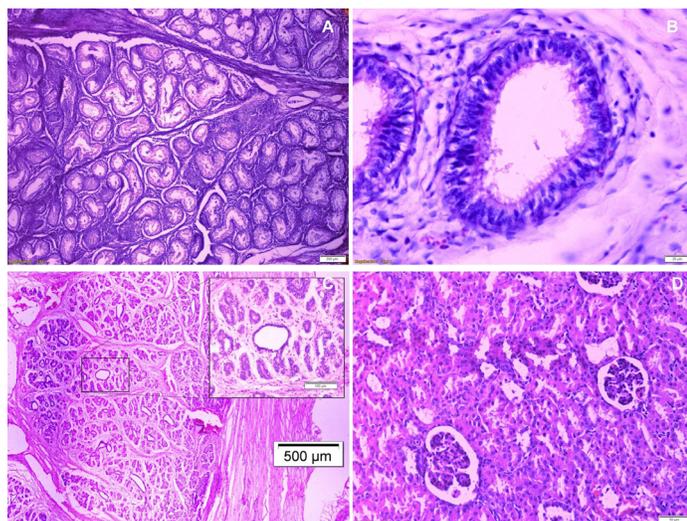


FIGURA 3. Cortes histológicos de: testículo mostrando túbulos seminíferos con marcada hipoplasia de gonocitos, ausencia de procesos de espermatogénesis, abundantes células intersticiales y túnica albugínea con septos (A); sección transversal de epidídimo mostrando conductos con epitelio pseudoestratificado, estereocilios apicales, estroma de tejido conectivo y músculo liso (B); corte del útero mostrando el endometrio glandular, la lámina propia con glándulas endometriales y el miometrio con capa muscular circular (C); corte histológico sagital de un riñón donde se identifica el glomérulo renal rodeado por un epitelio plano simple, adyacente a esta estructura se identifican túbulos renales formados por un epitelio cúbico simple (D)

El perfil hormonal, reveló niveles de testosterona de 3,13 ng/mL, compatibles con una actividad androgénica típica de machos XY, a pesar de que el individuo presentaba un cariotipo $2n = 36 + XX$. Este hallazgo indica producción activa de andrógenos, aunque la fuente exacta sigue siendo incierta debido al limitado desarrollo testicular observado histológicamente. Los niveles de estradiol (10,68 pg/mL) fueron inferiores a los esperados para un individuo con cariotipo $2n = 36 + XX$, lo que sugiere una reducción en la actividad de la aromatasa y alteraciones en las vías de biosíntesis de estrógenos, similares a los patrones observados en casos de $2n = 36 + XX$ DSD asociados con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en humanos [15]. Los niveles de progesterona (3,78 ng/mL) se encontraron dentro de los valores basales típicos de cerdos no reproductivos. En conjunto, estos perfiles hormonales respaldan una diferenciación gonadal activa pero aberrante e implican posibles alteraciones genéticas o epigenéticas previamente asociadas con la condición $2n = 36 + XX$ DSD [9, 15]. Las observaciones histológicas corroboraron los hallazgos endocrinos, evidenciando túbulos seminíferos hipoplásicos sin espermatogénesis y una hiperplasia prominente de células de Leydig, lo que indica una diferenciación gonadal defectuosa (FIG. 3A). Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Kurtz *et al.* [15].

Los análisis citogenéticos mediante tinción de Giemsa y bandeado G confirmaron un complemento cromosómico diploide

de 38 cromosomas con una constitución $2n = 36 + XX$, esperada en hembras de *Sus scrofa domestica* (FIG. 4). Los cromosomas mostraron una estructura normal sin anomalías numéricas detectables, mosaicismo, quimerismo ni reordenamientos cromosómicos evidentes. Estos resultados citogenéticos sugieren la posible participación de mecanismos genéticos o epigenéticos alternativos en la diferenciación testicular. Sin embargo, la translocación críptica del gen *SRY* no puede ser confirmada ni descartada sin el uso de herramientas moleculares específicas. Informes previos han señalado que la diferenciación testicular en individuos con cariotipo $2n = 36 + XX$ puede ocurrir mediante translocaciones crípticas de *SRY* o a través de genes autosómicos como *SOX9*, *RSPO1* y *WNT4*, además de modificaciones epigenéticas [5, 16].

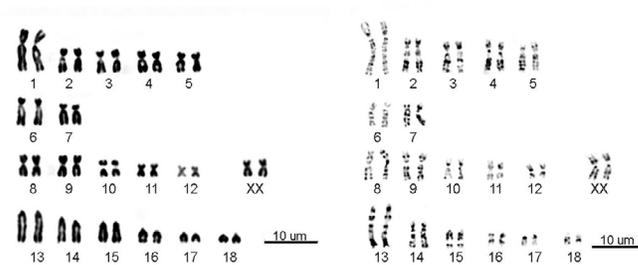


FIGURA 4. Cariotipo con tinción de Giemsa (A) y bandeado G (B)

La diferenciación sexual en mamíferos, incluidos los cerdos, está determinada por la constitución cromosómica (XX o XY) y la presencia o ausencia del gen *SRY*, el cual inicia el desarrollo testicular y la expresión del fenotipo masculino. En ausencia de *SRY*, ocurre la diferenciación ovárica, dando lugar al desarrollo de un fenotipo femenino [1, 7, 17]. Sin embargo, los Trastornos del Desarrollo Sexual XX caracterizados por un cariotipo $2n = 36 + XX$ desafían este modelo binario, presentando distintos grados de masculinización a pesar de la ausencia del gen *SRY*. Se han implicado varios mecanismos en estas anomalías, incluyendo la translocación del *SRY*, mosaicismo, quimerismo y mutaciones autosómicas [2, 3]. Estudios recientes han demostrado que la disrupción funcional o la ausencia de *SRY* pueden inducir la reversión sexual de macho a hembra, lo que resalta el papel crítico de *SRY* y sus vías reguladoras en la diferenciación sexual [18].

El XX DSD presenta una alta prevalencia en cerdos, con frecuencias que oscilan entre 0.08% y 0.75% en la mayoría de las poblaciones, llegando al 20% en líneas endogámicas [7]. Su elevada heredabilidad, estimada entre 0,72 y 0,81, refuerza su origen genético [10]. Las evaluaciones citogenéticas suelen revelar un cariotipo $2n = 36 + XX$ sin anomalías estructurales, lo que sugiere que factores no cariotípicos, como mutaciones autosómicas o alteraciones epigenéticas, desempeñan un papel crucial en estas condiciones [19, 20]. Dada esta complejidad, la aplicación de herramientas moleculares avanzadas, como estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y análisis transcriptómicos, son esenciales para identificar los factores genéticos y epigenéticos que contribuyen al $2n = 36 + XX$ DSD.

Además de la translocación de *SRY*, se han identificado mecanismos genéticos alternativos capaces de inducir la

Caracterización fenotípica de un cerdo con cariotipo XX / Apolo y cols.

diferenciación testicular en individuos $2n = 36 + XX$. Ferrari *et al.* [9] revisaron diversas alteraciones genéticas y regulaciones transcripcionales que pueden favorecer este proceso en ausencia de *SRY*, incluyendo duplicaciones en *SOX9*, mutaciones en *RSPO1* y *WNT4*, así como modificaciones epigenéticas en genes clave del desarrollo gonadal. Aunque el análisis citogenético no reveló anomalías estructurales en el presente caso, la ausencia de estudios moleculares detallados impide descartar la implicación de estos factores.

El individuo analizado presentó genitales ambiguos y un cariotipo $2n = 36 + XX$ sin indicios de mosaicismo, quimerismo o alteraciones cromosómicas evidentes. Aunque la translocación de *SRY* sigue siendo una posibilidad, la falta de detección de secuencias del cromosoma Y resalta las limitaciones de los métodos citogenéticos convencionales, como la tinción de Giemsa y el bandeado G, que no permiten identificar reordenamientos sutiles [5]. En este contexto, herramientas avanzadas de citogenética molecular, como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y la hibridación genómica comparativa (CGH), resultan esenciales para detectar translocaciones crípticas o micro-reordenamientos que podrían explicar el fenotipo observado.

CONCLUSIÓN

Este estudio describe un caso de trastorno del desarrollo sexual XX DSD en un cerdo con genitales ambiguos, cariotipo $2n = 36 + XX$ y estructuras reproductivas mixtas, sin evidencia de alteraciones cromosómicas visibles, lo que sugiere la posible implicación de mecanismos genéticos o epigenéticos no detectables mediante citogenética convencional. La integración de los hallazgos clínicos, histológicos, hormonales y citogenéticos revelan una diferenciación gonadal atípica posiblemente asociada a la translocación críptica del gen *SRY* o a alteraciones en genes como *SOX9*, *RSPO1* o *WNT4*. Este caso destaca la importancia de aplicar herramientas moleculares avanzadas en el diagnóstico de intersexualidad animal y subraya las implicaciones productivas de estas anomalías en la industria porcina, particularmente en lo relativo a la fertilidad. La detección temprana de individuos con DSD permitiría optimizar las estrategias de manejo genético y reducir las pérdidas económicas asociadas a estas condiciones en sistemas de producción comercial.

Conflicto de Intereses

Los autores confirman que no tienen ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo institucional que permitió la realización de esta investigación a través del proyecto (2024/UTMACH-PR-GEN-278), respaldado por la Universidad Técnica de Machala.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

[1] Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*. [Internet]. 1990; 346:240–244. doi:<https://doi.org/cgph3q>

[2] De la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am. J. Hum. Genet.* [Internet]. 1972; 24(1):71–105. PMID: 4622299. Disponible en: <https://goo.su/UdJUUTE>

[3] Du H, Taylor HS. Development of the Genital System. En: Moody-SA, editor. *Principles of Developmental Genetics*. 2nd ed. Oxford: Academic Press; 2015; p. 487–504. Disponible en: <https://doi.org/pnzz>

[4] Paneque A, Armendáriz S, Reyes-Silva C, Garzón-Castro M, Tambaco-Jijón N. Varones 46, XX: a propósito de dos casos genéticamente distintos. *Rev. Urol. Colomb.* [Internet]. 2019; 28:080–087. doi: <https://doi.org/pnzs>

[5] Hunter RH, Greve T. Intersexuality in pigs: clinical, physiological and practical considerations. *Acta Vet. Scand.* [Internet]. 1996; 37:1–12. doi: <https://doi.org/pnzt>

[6] Duarte DAS, Schroyen M, Mota RR, Vanderick S, Gengler N. Recent genetic advances on boar taint reduction as an alternative to castration: a review. *J. Appl. Genet.* [Internet]. 2021; 62:137–150. doi: <https://doi.org/grkjgz>

[7] Pailhoux E, Parma P, Sundström J, Vigier B, Servel N, Kuopio T, Locatelli A, Pelliniemi LJ, Cotinot C. Time course of female-to-male sex reversal in 38, XX fetal and postnatal pigs. *Dev. Dynam.* [Internet]. 2001; 222:328–340. doi: <https://doi.org/cmpdwt>

[8] Wu J, Yu H, Zhang Y, Zhao H, Zhong B, Yu C, Feng Z, Yu H, Li H. Pathological characteristics of SRY-negative 38, XX-DSD pigs: A family case report. *Anim. Reprod. Sci.* [Internet]. 2024; 270:107579. doi: <https://doi.org/pnzz>

[9] Ferrari MTM, Silva ES do N, Nishi MY, Batista RL, Mendonca BB, Domenice S. Testicular differentiation in 46, XX DSD: an overview of genetic causes. *Front. Endocrinol.* [Internet]. 2024; 15:1385901. doi: <https://doi.org/pnzw>

[10] Guerrero AEE, Chalco L, Pérez JE, da Mota LSL, Nirchio M. Meningoencefalocele asociado a mosaicismo cromosómico en un neonato *Canis familiaris*. *Rev. Investig. Vet. Peru.* [Internet]. 2021; 32(1):e17812. doi: <https://doi.org/n6q7>

[11] Lawce HJ. Chromosome stains. En: Arsham MS, Barch MJ, Lawce HJ, editors. *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc. 2017; p. 213–300. doi: <https://doi.org/pnzz>

[12] Guruvishnu P, Punyakumari B, Ekambaram B, Rao KS. Cytogenetic studies in crossbred pigs. *Indian J. Anim. Res.* [Internet]. 2014; 48(1):1–5. doi: <https://doi.org/pnzz>

[13] Kirkwood J. Guidelines for the euthanasia of animals. En: American Veterinary Medical Association (AVMA). *Anim. Welf.* [Internet]. 2013; 22(3):412–412. doi: <https://doi.org/pnzz>

[14] Pailhoux E, Mandon-Pepin B, Cotinot C. Mammalian gonadal differentiation: the pig model. *Reprod. Suppl.* [Internet]. 2001; 58:65–80. doi: <https://doi.org/pnzz5>

[15] Kurtz S, Lucas-Hahn A, Schlegelberger B, Göhring G, Niemann H, Mettenleiter TC, Petersen B. Knockout of the HMG domain of the porcine SRY gene causes sex reversal in gene-edited pigs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* [Internet]. 2021; 118(2):e2008743118. doi: <https://doi.org/ghth73>

[16] Rousseau S, Iannuccelli N, Mercat MJ, Naylies C, Thouly JC, Servin B, Milan D, Pailhoux E, Riquet J. A genome-

- wide association study points out the causal implication of SOX9 in the sex-reversal phenotype in XX pigs. PLoS One. [Internet]. 2013; 8(11):e79882. doi: <https://doi.org/pnz6>
- [17] Switoński M, Jackowiak H, Godynicki S, Klukowska J, Borsiak K, Urbaniak K. Familial occurrence of pig intersexes (38, XX; SRY-negative) on a commercial fattening farm. Anim. Reprod. Sci. [Internet]. 2002; 69(1-2):117–124. doi: <https://doi.org/ccwvs2>
- [18] Pinton A, Pailhoux E, Piumi F, Rogel-Gaillard C, Darré R, Yerle M, Ducos A, Cotinot C. A case of intersexuality in pigs associated with a de novo paracentric inversion 9 (p1.2; p2.2). Anim. Genet. [Internet]. 2002; 33(1):69-71. <https://doi.org/d3qztw>
- [19] Alkhzouz C, Bucerzan S, Miclaus M, Mirea AM, Miclea D. 46, XX DSD: Developmental, clinical and genetic aspects. Diagnostics. [Internet]. 2021; 11(8):1379. doi: <https://doi.org/pnz7>
- [20] Vilchis F, Mares L, Chávez B, Paredes A, Ramos L. Late-onset vanishing testis-like syndrome in a 38,XX/38,XY agonadic pig (*Sus scrofa*). Reprod. Fertil. Dev. 2020; 32(3):284-291. doi: <https://doi.org/pnz8>