

IMAGERIE PERINATALE DES PATHOLOGIES **ENDOCRINIENNES**

Fred E. Avni, Françoise Rypens, Marie Cassart

*Services d'imagerie pédiatrique
Lille – Bruxelles – Montréal*

Freddy.Avni@chru-lille.fr

Les pathologies endocriniennes sont rares tant chez le fœtus qu'en période néonatale. Cependant, une série de maladies peuvent affecter les glandes endocrines et influencer le statut endocrinien fœtal et éventuellement néonatal. Parmi ces maladies, certaines pourront être démontrées par l'imagerie.

Les aspects normaux et pathologiques de la thyroïde, des surrénales, des ovaires et des organes génitaux peuvent être démontrés au travers de l'échographie obstétricale et dans certains cas de l'IRM fœtale. Les équipements actuels permettent de démontrer de manière précise et détaillée ces différents organes ainsi que leur évolution durant la grossesse. L'échographie est habituellement suffisante pour évaluer la plupart des organes intra-abdominaux ou encore la thyroïde. L'IRM est utile pour démontrer des petites structures intracérébrales (par exemple, l'hypophyse) ou à l'inverse, des structures larges et complexes.

1. La thyroïde

1.1. Développement et fonction de la thyroïde normale

La thyroïde fœtale se développe comme un diverticule antérieur du plancher pharyngé. Elle migre vers la région cervicale et atteint sa position définitive vers la 7^e semaine. La fonction thyroïdienne est sous le contrôle de l'hypophyse par l'intermédiaire de la TSH à partir de 20^e semaine. La glande thyroïde joue un rôle important à la fois pour

la croissance fœtale normale ainsi que pour la maturation de son système nerveux central. Le diagnostic de toute dysfonction est donc essentiel (Radaelli & al 2002, Neale & Burrow 2004).

1.2. Echographie obstétricale et IRM fœtale de la thyroïde normale

L'échographie est certainement la technique la plus adaptée pour confirmer la présence et effectuer des mesures de la thyroïde (diamètres, circonférence ou aire). La thyroïde se présente comme une structure bilobée, à lobes triangulaires ou arrondis encerclant la partie antérieure de la trachée. Différentes courbes décrivant la croissance thyroïdienne normale durant la grossesse ont été publiées et permettent de confirmer son développement normal (même si en pratique routinière la glande n'est pas mesurée) (Achiron & al 1998; Ranzini & al 2001; Bernades & al 2008). A noter qu'à l'IRM sur des séquences en pondération T1, la thyroïde apparaît « physiologiquement » hypersignal (Harreld & al 2011).

1.3 Pathologie thyroïdienne : Le goitre fœtal

Le diagnostic d'agénésie thyroïdienne complète ou celui d'une héli-agénésie sont des diagnostics quasi impossibles in utéro mais certainement possibles dès la naissance. Par contre, le diagnostic de goitre, principale pathologie fœtale, est tout à fait possible. Un goitre fœtal s'observe dans environ 3% des grossesses survenant chez de mères avec antécédents de maladie thyroïdienne et jusqu'à 19% lorsque la mère présente une maladie de Basedow. En cas de goitre, les mesures de la glande se situeront bien au delà du 95e percentile pour l'âge gestationnel correspondant. La tuméfaction thyroïdienne peut entraîner un hydramnios, une anasarque voire une décompensation cardiaque. L'échographie 2D est habituellement suffisante pour faire le diagnostic; plus rarement, l'échographie 3D ou l'IRM pourront contribuer au diagnostic. Un goitre fœtal est le révélateur d'un déséquilibre hormonal qui peut être associé avec une hypo- ou hyperthyroïdie. L'échographie est susceptible de différencier entre les deux types de pathologie. Un goitre associé à une hyperthyroïdie peut induire un retard de croissance intra-utérin, une accélération de la maturation

osseuse, une tachycardie au delà de 160/min, une décompensation cardiaque ainsi qu'une thyrotoxicose néonatale. La glande apparaît hypervascularisée au Doppler couleur. A l'inverse, en cas d'hypothyroïdie fœtale on observe un retard de maturation osseuse et de manière inattendue, les mouvements fœtaux sont accrus. Un score échographique a été proposé par Huel & al (Tableau 1). Lorsque ce score égale ou dépasse 2, on se trouve devant un goitre hyperthyroïdien et un score < 2 est indicateur d'hypothyroïdie (Avni & al 1992; Nath & al 2005; Harreld & al 2011; Huel & al 2009).

Des échographies répétées permettront de suivre l'évolution du volume du goitre en réponse à un traitement médicamenteux éventuel (Volumenie & al 2000; Cohen & al 2003).

Un goitre fœtal doit être différencié des autres causes de masses cervicales; essentiellement le tératome et le neuroblastome. Un tératome peut démontrer une variété d'aspects échographiques. Il s'agit le plus souvent de tumeurs de grand volume avec un contenu hétérogène a composante kystique prépondérante, avec des septas et des calcifications. Un neuroblastome cervical a un développement plus latéral qu'un goitre. L'IRM peut aussi contribuer à cette différenciation (Gorincour & al 2003; Nemeč & al 2011).

1.4 Après la naissance

Chez le nouveau-né un contrôle de la glande pourra être demandé pour vérifier l'état de la glande suite à un diagnostic anténatal. Une prise en charge plus globale devra être assurée en cas de tumeur cervicale.

Le plus souvent cependant, des malformations thyroïdiennes seront objectivées à l'occasion d'une échographie réalisée dans le cadre du dépistage néonatal d'hypothyroïdie congénitale. En cas de diagnostic présumé d'hypothyroïdie, l'échographie sera couplée à un examen isotopique afin de vérifier la morphologie et la fonction de la glande. L'échographie est habituellement suffisante de vérifier la présence et la morphologie de la glande. La technique permet aussi de démontrer des

ectopies sublinguales. De manière concomitante, l'âge « osseux » pourra être évalué au travers de la vérification, toujours par échographie, des épiphyses fémorale distale, tibiale proximale ou encore humérale proximale (Kumorowicz-Czoch M & al 2011 ; Supakul N & al 2012).

2. Pathologies surrénaliennes

2.1 Echographie des surrénales fœtales normales

Les surrénales fœtales sont aisément visualisées à l'échographie obstétricale dès le premier trimestre. Elles apparaissent triangulaires et hypoéchogènes au dessus des reins (eux-mêmes hyperéchogènes). Les surrénales sont relativement larges en début de grossesse et peuvent être mesurées aisément; leur mesures relativement au rein vont diminuer tout au long de la grossesse. Par ailleurs, les surrénales apparaîtront toujours hypoéchogènes par rapport au rein. A partir du 2e trimestre, il sera possible de démontrer une différenciation cortico-médullaire (cortex - hypo- et médullaire - hyperéchogène). La forme des surrénales se modifiera progressivement pour prendre un aspect en Y ou V renversé (Bronshtein & al 1993; Turan & al 2011).

2.3 Echographie et Hyperplasie Congénitale des surrénales (HCS)

Les pathologies endocriniennes des surrénales fœtales résultent essentiellement de l'HCS. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive survenant chez 1/15000 naissances. Elle résulte d'un défaut d'une des 5 enzymes nécessaires à la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Plus de 90% de cas résultent d'un déficit en 21-Béta hydroxylase (Speiser & White 2003).

La clé pour la détection anténatale de l'HCS est la démonstration d'un trouble de différenciation sexuelle (TDS) (ambiguïté sexuelle). Alors que chez le fœtus mâle, en cas de TDS, les organes génitaux externes (OGE) apparaîtront normaux, chez le fœtus fille ces organes sont virilisés et leur aspect dépendra du degré de virilisation ; ces

aspects pourront varier d'une hypertrophie clitoridienne « simple » jusqu'à des malformations uro-génitales beaucoup plus complexes qui rendent la détermination du sexe très difficile (Sivan et al 1995). La découverte d'un TDS doit induire une analyse concomitante des surrénales. En cas d'HCS, les surrénales sont hypertrophiées et particulièrement hypoéchogènes. De plus dans les cas typiques, leur aspect sera « cérébriforme ». Cet aspect pourra aussi se retrouver après la naissance (Avni & al 1993; Chambrier & al 2002; Saada & al 2004). Chez les fœtus mâles, alors qu'il n'y a pas de signe de TDS, la découverte de surrénales de grande taille doit suggérer le diagnostic d'HCS et susciter une surveillance néonatale pour prévenir une déshydratation liée aux pertes massives de sels minéraux.

Dans certains cas d'HCS, un traitement aux corticoïdes sera initié déjà in utéro; dans ces cas, l'échographie sera utile pour démontrer la réduction progressive du volume surrénalien (Saada & al 2004; Cassart & al 2005).

Après la naissance, l'échographie doit vérifier pour vérifier l'aspect et la taille des surrénales de même que l'aspect des OGI chez la fille. Dans les cas de virilisation marquée, une cystographie rétrograde sera indispensable pour démontrer d'éventuelles fistules uréthro-vaginales voire même digestives.

La tuméfaction des surrénales liée à l'HCS doit être différenciée des autres causes de tuméfaction. Par exemple, les surrénales peuvent apparaître globuleuses et hyperéchogènes en cas d'infection à CMV. De plus, certaines les surrénales peuvent faire l'objet d'atteintes spécifiques qui modifieront leur volume. par exemple les dysplasies corticales kystiques peuvent survenir en association au syndrome de Beckwith- Wiedemann. Ces kystes peuvent éventuellement saigner, avant ou après la naissance (Izbitzky & al 2005; Buhimshi & al 2008).

3. Les kystes ovariens

Les kystes ovariens représentent la cause la plus fréquente de masses abdominales kystiques chez les fœtus de sexe féminin. Leur incidence est estimée à 1/2600 grossesses. Ces kystes se développent du fait d'une hyperstimulation des ovaires par la FSH fœtale, les œstrogènes maternels et l' HCG placentaire. Leur incidence est accrue chez les fœtus de mères diabétiques, en cas de pré-éclampsie et de grossesse pathologique liée aux incompatibilités Rhésus. Les kystes ovariens peuvent aussi survenir en cas d'hypothyroïdie congénitale. Leur présence chez un fœtus est le signe de l'expression excessive d'un processus physiologique. On considère qu'à partir de 2 cm, il s'agit de kystes anormaux. Ils peuvent aussi se développer bilatéralement (Akim & al 2010; Heaton & Liechty, 2008).

En tant que masses kystiques, ils sont aisément démontrés durant une échographie obstétricale. La plupart des kystes sont détectés après 30 semaines (mais parfois aussi précocement que 25 semaines).

Les kystes ovariens se répartissent en kystes simples et kystes complexes. Les kystes simples correspondent à des kystes à contenu complètement liquidien. Les kystes complexes ou compliqués contiennent des zones plus échogènes, un niveau liquide/liquide ou encore des septas. Un kyste complexe traduit habituellement la survenue de torsion ou d'une hémorragie intra-kystique. Les kystes ovariens peuvent être volumineux et parfois interférer avec l'accouchement. La plupart vont régresser in utéro ou après la naissance. Des ruptures spontanées peuvent aussi survenir

Le diagnostic différentiel d'un kyste de l'ovaire inclut une variété d'autres masses kystiques abdominales. Le kyste de l'ovaire est toutefois de loin la cause la plus fréquente (Tableau 2).

Dans certains cas de masse volumineuse ou encore d'échogénicité inhabituelle, l'IRM fœtale peut fournir des informations utiles pour le diagnostic différentiel ou pour évaluer les complications (Avni & al 2009, Nemeč & al 2011).

A ce jour, il n'y a pas d'attitude univoque concernant le traitement et la prise en charge in utéro ou après la naissance. Un kyste de l'ovaire ne nécessite pas de traitement en urgence. Après la naissance, une échographie abdominale doit être réalisée pour confirmer le diagnostic. Un kyste d'aspect compliqué doit, de manière préférentielle, être retiré (sans urgence). Les kystes simples peuvent être contrôlés par échographie ; une chirurgie ou une aspiration peuvent être proposés en cas de non régression (Hasiakos & al 2008; Ben-Ami & al 2001; Heaton & Liechty 2008).

4. Les troubles de la différenciation sexuelle (TDS)

4.1. Détermination prénatale du sexe

L'échographie obstétricale permet dès la fin du 1er trimestre de définir le sexe fœtal. La croissance pénienne devient plus rapide que celle du clitoris après 14 semaines. De plus chez le fœtus mâle, le phallus détermine un angle de 30° avec l'horizontale, alors que cet angle est proche de 0° chez le fœtus de sexe féminin. Ce « signe sagittal » comme nommé dans la littérature, permet de définir le sexe dès la 12^{ème} semaine.

Au deuxième trimestre, il devient aisé de différencier le pénis et le scrotum d'une part des clitoris et grandes lèvres de l'autre. Vers la 18^e semaine, le col utérin commence à s'hypertrophier et devient visible. Vers 26 semaines, les testicules commencent leur descente vers le scrotum; ils ne doivent pas nécessairement être intra-scrotaux à la naissance. Il faut noter que l'échographie 3D peut fournir des informations plus globales sur les OGE (Pajkort & Chitty 2004; Emerson & al 1989; Efrat & al 2006; Mazza & al 2004; Soriano & al 1998; Odeh & al 2009; Shapiro 1999; Katoza E & al 2009).

4.2. Les troubles de la différenciation sexuelle (TDS) (Ambiguïté sexuelle)

Un TDS doit être suspecté lorsque les OGE n'ont pas une apparence normale et que dès lors le sexe fœtal ne peut être défini. Les causes des TDS sont multiples, certaines

sont d'origine génétique, d'autres d'origine environnementale. L'incidence en est estimée à 1/4500 naissances. Le TDS peut survenir en tant qu'anomalie isolée ou se rencontrer en association avec d'autres malformations dans un cadre syndromique.

Un TDS peut être suspecté dès la 15^e semaine. Les signes évocateurs d'un TDS comprennent un micropénis, un phallus absent, une fusion des grandes lèvres ou une hypertrophie du clitoris (Tableau 3). L'échographie joue un rôle important dans la compréhension des anomalies. Il est important que les conclusions échographiques permettent autant que possible de faire la différence entre un fœtus de sexe féminin virilisé, un fœtus de sexe masculin féminisé et les cas indéterminés. La contribution de l'analyse génétique est essentielle.

4.2.1 Fœtus féminin virilisé (FFV):

Le diagnostic d'un FFV est porté devant des fœtus XX avec ovaires et utérus mais dont la détermination du sexe est impossible. La cause principale de FFV est l'HCS. La clé du diagnostic réside dans l'analyse des surrénales qui présentent l'aspect cérébriforme typique. Le diagnostic d' HCS peut exister même en cas de surrénales normales et dès lors, des examens complémentaires au sang du cordon sont indispensables (Chambrier & al 2007).

4.2.2. Fœtus mâles sous-virilisés (FM_sV)

De nombreux déficits peuvent mener à la sous virilisation d'un fœtus mâle. Il faudra attendre essentiellement la mise au point hormonale post natale pour finaliser le diagnostic. In utéro, les OGE doivent être analysés en détail pour détecter les conséquences des différents déficits. Un micropénis ou un hypospade sont fréquemment associés. La qualité « fonctionnelle » des testicules ne peuvent être évalués in utéro.

4.2.3. *Syndromes and anomalies chromosomiques*

De nombreuses aneuploïdies liées aux chromosomes sexuels, une translocation du gène SRY, et certains mosaïcismes peuvent influencer la différenciation sexuelle, de ce fait, une analyse génétique et chromosomique doit toujours être réalisée.

Plusieurs syndromes comprennent un TDS comme stigmate: par exemple le syndrome de Smith Lemli Opitz ou le syndrome Campomélique comprennent un TDS. De ce fait, en cas de TDS, l'ensemble du fœtus doit être évalué à la recherche d'un syndrome polymalformatif.

Enfin, il ne faut pas oublier qu'en cas de complexe épispadias – extrophie vésicale – malformations digestives, de même qu'en cas de malformations uro-digestive complexes, la détermination du sexe peut être malaisée. (Pajkert & Chilty 2004; Pinhas-Hamiel O & al 2002; Mandell & al 1995; Cheickelard & al 2000; Katoza E & al 2009).

5. L'hypophyse foetale

L'IRM foetale permet de visualiser aisément l'hypophyse postérieure grâce à l'hypersignal physiologique sur les séquences pondérées T1 après 25 semaines (Rhigini & al 2009). Ceci pourrait contribuer à la mise au point d'anomalies de la ligne médiane (Sckmook & al 2010).

Tableau 1 : Score échographique permettant de différentier entre goitre fœtal hypo- et hyperthyroïdie.

Signes échographiques:

Score :

Vascularisation au Doppler

Périphérique ou absente	0
Centrale	1

Rythme cardiaque

Normal	0
Tachycardie	1

Maturation osseuse

Retardée	-1
Normale	0
Accélérée	1

Mouvements foetaux

Normaux	1
Accrus	0

Tableau 2 : Masses abdominals kystiques

- Kyste ovarien
- Duplication digestive
- Kyste mésentérique
- Tératome kystique
- Lymphangiome kystique
- Kyste de l' ouraque
- Hémato / Hydrocolpos
- Pseudokyste méconial
- Kyste du cholédoque

Tableau 3 : Signes échographiques d'un TDS

- Phallus absent
- Micropénis
- Courbure anormale de la verge
- Malposition phallo-scrotale
- Hypertrophie clitoridienne
- Fusion des grandes lèvres
- Sexe indéterminable
- Discordance entre le sexe échographique et le caryotype

REFERENCES :

Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Karasik A, Seidman DS (1998). The development of the fetal thyroid : in utero US measurements. *Clin. Endocrinol.* 48; 259-264.

Akin MA, Akin L, Özbek S et al (2010). Fetal neonatal ovarian cysts. Their monitoring and management : retrospective evaluation of 20 cases and review of the literature. *J. Clin. Res. Pediatr. Endo.* 2; 28-33.

Avni EF, Massez A, Cassart M (2009). Tumors of the fetal body. *Pediatr. Radiol.* 39; 1147-1157.

Avni EF, Rodesch F, Vandemerckt C, Vermeylen D (1992) Detection and evaluation of fetal goiter by Ultrasound. *Br. J. Radiol.* 65; 302-305.

Avni EF, Rypens F, Smet MH, Galetty E (1993). Sonographic demonstration of CAH in the neonate : the cerebriiform pattern. *Pediatr. Radiol.* 23; 88-90.

Ben-Ami I, Kogan A, Fuchs N et al. (2010) Long-term follow-up of children with ovarian cysts diagnosed prenatally. *Prenat. Diagn.* 30; 342-347.

Bernardes LS, Ruano R, Sapienza AD, Maganha CA, Zugaib M (2008). Nomograms of fetal thyroid measurements estimated by 2D-Ultrasound. *J. Clin. Ultrasound* 36; 193-199.

Bronshtein M, Tzidony D, Dimant M, Hajos J, Jaeger M, Blumenfeld Z (1993). Transvaginal US measurements of the fetal adrenal glands at 12 to 17 weeks of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169; 1205-1210.

Buhimschi CS, Turan OM, Funai EF et al (2008). Fetal adrenal gland volume and cortisol/DHEA sulfate ratio in inflammation-associated preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 111; 715-722.

Cassart M, Massez A, Donner C, Heinrichs C, Avni EF (2005). US diagnosis of fetal adrenal hyperplasia. *Prenat. Diagn.* 25; 1060-1061.

Chambrier ED, Heinrichs C, Avni EF (2002). US appearance of CAH in utero. *J. Ultrasound Med.* 21; 97-100.

Cheikhelard A, Luton D, Philippe-Chomette P, Leger J, Vuillard E, Garel C, Polak M, Nessmann C, Aigrain Y, El-Ghoneimi A (2000). How accurate is the prenatal diagnosis of abnormal genitalia ? *J. Urol.* 164; 984-987.

Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R (2003). Serial in utero US measurements of the fetal thyroid : a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat. Diagn.* 23; 740-742.

Efrat Z, Perri T, Ramati E, Tugendreich D, Meizner I. Fetal gender assignment by first-trimester ultrasound (2006). *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 27; 619-621.

Emerson DS, Felker RE, Brown DL (1989). The sagittal sign. An early second trimester sonographic indicator of fetal gender. *J. Ultrasound Med.* 8; 293-297.

Gorincour G, Gugougeat-Pilleul F, Bouvier R, Lorthois-Ninou S et al (2003). Prenatal presentation of cervical congenital neuroblastoma. *Prenat. Diagn.* 23; 690-693.

Harreld JH, Kilani RK, Lascola CD, Bartz SK (2011). MR imaging of fetal goiter. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32; E160.

Hasiakos D, Papakonstantinou K, Bacanu AM, Argeitis J, Botsis D, Vitoratos N (2008). Clinical experience of fetal ovarian cysts : diagnosis and follow-up. *Arch. Gynecol. Obstet.* 277; 575-578.

Heaton TE, Liechty KW (2008). Post-natal management of prenatally diagnosed abdominal masses and anomalies. *Prenat. Diagn.* 28 : 656-666.

Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, Luton D (2009). Izbizky G, Elias D, Gallo A, Farias P, Sod R (2005). Prenatal diagnosis of fetal bilateral adrenal carcinoma. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 26; 669-671.

Kumorowicz-Czoch M, Tylek-Lemanska D, Starzyk J.

Thyroid dysfunctions in children detected in mass screening for congenital hypothyroidism

J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24, 141-5.

Mazza V, Di Monte I, Pati M, Contu G, Ottolenghi C, Forabosco A, Volpe A. (2004). Sonographic biometrical range of external genitalia differentiation in the first trimester of pregnancy : analysis of 2593 cases. *Prenat. Diagn.* 24 : 677-684.

Nath CA, Oyelese Y, Yeo L, Chavez M, Kontopoulos EV, Giannina G, Smulian JC, Vintzileos AM (2005). 3D-US in the evaluation and management of fetal goiter. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 25 : 312-314. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 25; 312-314.

Neale DM, Burrow G (2004). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet. Gynecol. N. Amer.* 36; 893-905.

Nemec SF, Horcher E, Kasprian G, Brugger PC, Bettelheim D, Amann G, Nemec U, Rotmensch S, Rimoin DL, Graham Jr JM, Prayer D (2011). Tumor disease and associated congenital abnormalities on prenatal MRI. *Europ. J. Radiol.*, Epub ahead of print.

Nemec U, Nemec SF, Bettelheim D et al (2011). Ovarian cysts on prenatal MRI. *Europ. J. Radiol.* Epub ahead of print; may 17.

Odeh M, Granin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J (2009). Sonographic fetal sex determination (2009). *Obstet. Gynecol. Survey* 64; 50-57.

Pajkrt E, Chitty LS (2004). Prenatal gender determination and the diagnosis of genital anomalies. *BJU Int.* 93, Suppl. 3; 12-19.

Pinhas-Hamiel O, Zalel Y, Smith E, Mazkereth R, Aviram A, Lipitz S, Achiron R (2002). Prenatal diagnosis of sex differentiation disorders : the role of fetal ultrasound. *Clin. Endocrinol. Metab.* 87; 4547-4553.

Radaelli T, Cetin I, Zamperini P, Ferrazzi E, Pardi G (2002). Intrauterine growth of normal thyroid. *Gynecol Endocrinol* 16; 427-430.

Ranzini AC, Ananth CF, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM (2001). Ultrasonography of the fetal thyroid : nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J. Ultrasound Med.* 20; 613-617.

Righini A, Parazzini C, Doneda C, Arrigoni F, Triulzi F (2009). Prenatal MR Imaging of the normal pituitary stalk. *AJRN* 30; 1014-1016.

Saada J, Grebille AG, Aubry MC, Rafii A, Dumez Y, Benachi A (2004). US in prenatal diagnosis of CAH. *Prenat. Diagn.* 24; 627-630.

Schmook MT, Brugger PC, Weber M et al. (2010). Forebrain development in fetal MRI : evaluation of anatomical landmarks before gestational week 27. *Neuroradiology* 52; 495-504.

Shapiro E (1999). The US appearance of normal and abnormal fetal genitalia. *J. Urol.* 162; 530-533.

Sivan E, Koch S, Reece EA (1995). Sonographic prenatal diagnosis of ambiguous genitalia. *Fetal Diagn. Ther.* 10; 311-314.

Soriano D, Lipitz S, Seidmdan DS, Maymon R, Mashiach S, Achiron R (1998). Development of the fetal uterus between 19 and 38 weeks of gestation : in-utero ultrasonographic measurements. *Human Reproduction* 14; 215-218.

Speiser PW, White PC (2003). Congenital adrenal hyperplasia (2003). *N. Engl. J. Med.* 349; 776-788.

Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, Jennings SG, Eugster EA, Karmazyn B.

For primary imaging of congenital hypothyroidism

AJR Am J Roentgenol. 2012 Sep;199(3):W360-6. doi: 10.2214/AJR.11.7905

Turan OM, Turan S, Funai EF et al (2011). US measurements of fetal adrenal gland enlargement on accurate predictor of preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 204; e1-10.

Volumenie JL, Polak M, Guibourdenche J, Oury JF et al (2000). Management of fetal thyroid goiter : a report of 11 cases in a single perinatal center. Prenat. Diagn. 20; 799-806. Prenat. Diagn. 20 : 799-806.