

HYPOSPADIAS ET IMAGERIE

M. PEYCELON, G. AUDRY

Service de Chirurgie Pédiatrique Viscérale et Néonatale

Hôpital Trousseau



L'hypospadias est une malformation de l'appareil uro-génital du garçon associant une position ectopique du méat urétral sur la face ventrale du pénis, une hypoplasie du prépuce antérieur (Figure 2)¹ et une courbure de verge plus ou moins marquée, correspondant ainsi une anomalie de « l'arc ventral de la verge »² (Figure 1).

Figure 1. Verge hyospade.

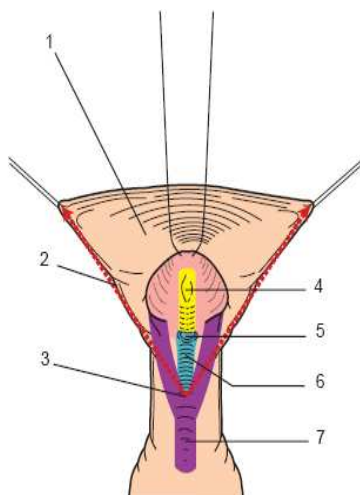
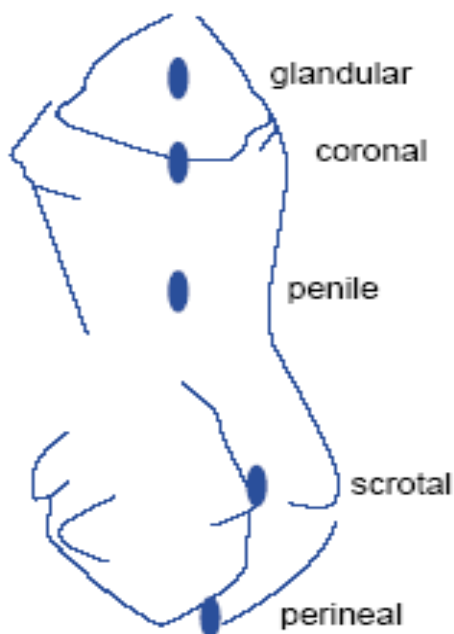


Figure 2. Anatomie chirurgicale de l'hypospadias. (1 : prépuce en tablier de sapeur, 2 : jonction cutanéomuqueuse, 3 : division du corps spongieux, 4 : gouttière urétrale, 5 : abouchement ectopique du méat, 6 : urètre hypoplasique, 7 : urètre normal).

L'incidence varie de 0,4 à 8,2 pour 1000 garçons vivants, soit un cas pour 125 à 300 naissances, et a doublé au cours des dix dernières années³. Le taux atteint 1/80 en cas d'antécédent familial. L'hypospadias est d'origine multifactorielle mais la plupart sont étiquetés idiopathiques, dans environ 80% des cas. Toutefois, l'hypospadias semble résulter d'un déficit de production des androgènes et d'une stimulation androgénique prématurément bloquée⁴. Par ailleurs, les facteurs environnementaux sont souvent cités, comme le rôle des pesticides riches en estrogènes⁵. Enfin, l'insuffisance placentaire (âge maternel, petit poids de naissance) est également mise en cause⁶. L'hypospadias apparaît donc, de prime abord, comme un défaut d'action des androgènes mais son étiopathogénie exacte reste encore indéterminée, incluant des facteurs vasculaires, endocriniens, environnementaux et génétiques⁷, en particulier les gènes du déterminisme sexuel (*SRY*, *WT1*, *SOX9*)⁸⁻¹⁰.



Sur le plan anatomique, trois grands groupes sont décrits (Figure 3) :

- les *hypospadias antérieurs*, c'est-à-dire glandaires, balaniques ou rétro-balaniques, qui sont les plus fréquents (70%).
- les *hypospadias moyens*, pour lesquels le méat est situé sur le corps du pénis, qui s'accompagnent régulièrement d'un coude de verge.
- les *hypospadias postérieurs* (20%), avec un méat s'ouvrant à la jonction pénoscrotale,

au niveau du scrotum, voire au périnée, et alors associés à un scrotum bifide.

Figure 3. Anatomie simplifiée¹¹.

l'hypoplasie ventrale du prépuce, « en tablier de sapeur », est pratiquement constante. Le prépuce n'est normal qu'en cas de « mégaméat », avec son aspect de gland tronqué, qui est une anomalie beaucoup plus rare et embryologiquement distincte de l'hypospadias.

le coude de verge ou *chordee* est d'autant plus fréquent et sévère que le méat hypospade est situé plus en arrière. Il est dû essentiellement à du tissu fibreux situé en aval du méat urétral, correspondant à l'atrésie distale du corps spongieux qui entoure normalement l'urètre.

On rencontre parfois d'autres lésions :

- *la sténose du méat urétral* est en fait rare. Elle est souple, ne justifiant qu'exceptionnellement une méatotomie dans les premières semaines de vie.
- *l'urètre en amont du méat* est souvent de qualité médiocre, parfois réduit à une membrane pellucide, impropre à toute chirurgie.
- *la transposition scrotale*, définie par la présence de peau scrotale au-dessus et sur les côtés de la racine de la verge, se rencontre dans les formes postérieures d'hypospadias¹².

Les hypospadias antérieurs représentent la très grande majorité des cas et tout bilan complémentaire est inutile, y compris radiologique. Les hypospadias n'ont pas de conséquence sur le haut appareil urinaire. En revanche, ils entraînent un jet urinaire plus ou moins déclive et peuvent, par la courbure associée, gêner lors des rapports sexuels. Surtout, même dans les formes minimales, le retentissement psychologique potentiel conduit à en effectuer la correction chirurgicale. Toute circoncision rituelle doit être proscrite, car le prépuce pourra être nécessaire lors de l'intervention chirurgicale.

Dans le cas des hypospadias postérieurs, ou des hypospadias d'origine génétique, d'autres malformations sont fréquemment associées (cryptorchidies, hernie inguinale, anomalies du développement sexuel, utricule prostatique)¹³⁻¹⁵. Ainsi, les hypospadias postérieurs entrent dans la classification des Anomalies de la Différenciation Sexuelle (ADS) comme la dysgénésie gonadique XY, l'anomalie du récepteur aux androgènes ou le déficit en 5 α -réductase¹⁶. Une ADS vraie doit être recherchée systématiquement dès la naissance devant un hypospadias très postérieur, scrotal ou périnéal, mais également en présence de tout hypospadias associé à une ectopie testiculaire, un micropénis ou toute autre anomalie (squelette, rein, cœur). L'enquête, entreprise par l'équipe composée d'un pédiatre, d'un chirurgien et d'un endocrinologue, doit être effectuée dans la période néonatale :

caryotype, tests hormonaux, échographie abdomino-pelvienne et éventuels tests génétiques ciblés.

La chirurgie de reconstruction en un temps est maintenant la règle¹ dans la plupart des cas. Son but est triple : correction du coude de verge, urétroplastie et reconstruction de la face ventrale de la verge. Elle nécessite indiscutablement une pratique très régulière de ces techniques¹⁷, pour diminuer le taux de complications (sténose et fistule, dont le taux varie selon le type d'hypospadias et la technique utilisée, allant de 10% pour une urétroplastie selon Duplay à 61% pour la technique de Koyanagi)¹⁸⁻²⁰. L'âge d'intervention est relativement précoce, entre 12 et 18 mois, afin d'opérer des enfants ayant encore des mictions « réflexes » et d'éviter l'anxiété préopératoire du grand enfant. L'hospitalisation ambulatoire est de plus en plus utilisée pour la chirurgie des hypospadias antérieurs. A la condition que le milieu familial s'y prête, l'enfant peut rentrer chez lui le soir de l'intervention, même lorsqu'une sonde urinaire est nécessaire, grâce à un système de sonde placée « entre deux couches », sans poche de recueil²¹. Outre le bénéfice économique, le confort de l'enfant et la diminution du risque nosocomial plaident incontestablement pour ce mode d'hospitalisation. Pour les hypospadias sévères, la chirurgie est précédée d'une stimulation androgénique préopératoire.

Etiologies

L'hypospadias apparaît, de prime abord, comme un défaut d'action des androgènes mais son étiopathogénie exacte reste encore indéterminée. Comme l'incidence des malformations des organes génitaux externes du garçon est en augmentation, de nombreuses études ont tenté de trouver des facteurs de risque. Les plus fréquemment^{22,23} mis en cause et statistiquement significatifs sont d'ordre :

- vasculaire (petit poids à la naissance, prématurité, prééclampsie et insuffisance placentaire, gémellité)
- endocrinien, en particulier les perturbateurs endocriniens²⁴ via la dérégulation du métabolisme lipidique, glucidique et hormonale²⁵⁻²⁷, en particulier par les traitements médicamenteux pris avant (FIV) et pendant la grossesse comme le clomifène, la FSH, la progestérone, le diethylstilbestrol²⁸ (DES) et les AINS²⁹
- environnemental^{30,31} (tabagisme, alcoolisme, présence de pesticides dans les eaux³², vie non urbaine)

- génétique, comme le montrent les antécédents familiaux.

Imagerie et Hypospadias

De longue date, les examens d'imagerie pour les patients présentant un hypospadias sont ceux nécessaires à la réalisation d'une anesthésie et d'une chirurgie dans les conditions optimales de sécurité³³. En fait, aucun d'eux n'est systématique, leur prescription dépendant de la forme de l'hypospadias, et d'éventuels signes cliniques faisant suspecter des anomalies associées.

Place de l'imagerie de l'appareil uro-génital

Echographie de l'arbre urinaire. L'échographie de l'arbre urinaire ne nous paraît pas nécessaire dans les hypospadias antérieurs mais doit être réservé en pratique aux formes postérieures ou aux enfants présentant un syndrome associé, pour rechercher d'une part un reliquat müllérien, et d'autre part des malformations congénitales de l'arbre urinaire (en nombre ou en structure). Gupta et coll.³⁴ ont retrouvé 18.5% d'anomalies en échographie sur 65 hypospadias (14 antérieur, 46 moyen et 5 postérieur) à type d'hydronéphrose, de rein dysplasique, de rein unique ou de kyste de l'épididyme. Stoll et coll.³⁵ reportaient 37% de malformations de l'appareil urinaire chez 176 enfants. Les études sont contradictoires sur la capacité de l'échographie à analyser l'utricule prostatique (0 *versus* 75%)^{34,36}.

Cystographie. Très peu d'études ont été publiées sur la place de l'uréthrocystographie dans la prise en charge des hypospadias.

En préopératoire, l'uréthrocystographie n'a aucune place en présence d'un hypospadias antérieur. En revanche, elle apparaît justifiée, d'une part, dans les hypospadias postérieurs à la recherche d'un reliquat müllérien et, d'autre part, en cas d'antécédents de pyélonéphrite aiguë ou d'anomalie de l'appareil urinaire décelée sur une échographie préalable. Dans notre série qui incluait 20 formes postérieures, trois anomalies ont été retrouvées : un reflux vésico-urétéral, un reliquat müllérien et un diverticule. Milla et coll.³⁷ ont évalué la place de la cystographie préopératoire –

et son inutilité - chez des enfants porteurs d'hypospadias sévère pour connaître la présence ou non d'un utricule prostatique³⁸. Gupta et coll.³⁴ ont réalisé cinq cystographies rétrogrades et ont retrouvé trois reflux de grade modéré en préopératoire, non traités.

En postopératoire, une cystographie doit être demandée si des troubles cliniques, à type de dysurie clinique ou d'infection urinaire fébrile, font craindre une sténose de l'uréthroplastie. En présence d'une infection urinaire fébrile, la CGR retrouve alors dans 9.4 à 19%^{39,40} des cas un reflux vésico-urétéral.

Echographie testiculaire. L'échographie testiculaire est recommandée en présence d'un enfant avec un hypospadias et une anomalie soit testiculaire (ectopie) soit pénienne (micropénis). Tasian et coll.⁴¹ annoncent un chiffre de 30% de risque de présenter une ADS en présence de l'association hypospadias et cryptorchidie. Ce risque est multiplié par trois en cas d'hypospadias postérieur⁴². L'échographie est un examen débattu dans la recherche des testicules non palpés avec une sensibilité de 45% et une spécificité de 78%. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) semble avoir une plus grande sensibilité et spécificité mais c'est un examen plus onéreux et qui nécessite parfois une sédation. En fait, une approche chirurgicale par cœlioscopie est le plus souvent nécessaire.

Recherche d'anomalies associées.

Les enfants porteurs d'un hypospadias ont plus de risque de présenter des anomalies de l'arbre urinaire, souvent diagnostiquées en période anténatale⁴³⁻⁴⁵. Friedman et coll.⁴⁶ ont retrouvé une anomalie associée dans 72.3% des 163 patients étudiés avec une verge hypospade : une incidence plus importante d'anomalies osseuses des mains (syndactylie et clinodactylie), de dysmorphie cranio-faciale ou d'anomalies congénitales du système uro-génital (22.5%) à type de malrotation rénale, de rein ectopique ou dysplasique, d'hydronéphrose, de duplication pyélo-urétérale, et de reflux. Ils concluaient en la nécessité d'effectuer une échographie rénale et une cystographie aux patients porteurs d'un hypospadias, quelle que soit sa forme. En fait, la plupart de ces anomalies urinaires étant non pathogènes, ces examens ne nous semblent pas justifiés dans les hypospadias antérieurs.

Anomalie de la Différenciation Sexuelle et imagerie.

Les hypospadias postérieurs sont maintenant classés parmi les ADS. Les examens d'imagerie (échographie et cystographie rétrograde à la recherche d'un reliquat müllerien) et l'endoscopie sont programmés dans les semaines qui suivent la naissance. Les questions soulevées par l'investigation d'un enfant porteur d'une ADS sont nombreuses et les réponses sont trouvées par un examen clinique rigoureux ; des tests sanguins, génétiques et endocriniens, bien codifiés , et l'étude des organes génitaux internes en imagerie, que ce soit par échographie, IRM, endoscopie ou coelioscopie⁵⁵⁻⁵⁷.

- Non invasive, non irradiante, rapide et peu coûteuse, l'échographie urinaire et pelvienne est le premier examen à réaliser. Elle recherche la présence de testicules intra-abdominaux ou dans la région inguinale, de structures mülleriennes, facilement visibles en période néonatale sous l'influence des hormones maternelles. Par exemple, la présence de dérivés müllériens peut aider à différencier dysgénésie gonadique pure et insensibilité aux androgènes. Elle s'attache également à étudier le parenchyme rénal et surrénalien.

- Bien que plus chère et nécessitant parfois une sédation, l'IRM va plus loin dans l'analyse anatomique⁵⁸ en analysant de façon plus détaillée l'utérus, le vagin, le pénis, les testicules et les ovaires. L'analyse des gonades est plus sensible : elles ont une intensité moyenne en séquence T1 et une intensité forte en T2 avec une couronne intermédiaire.

- La génitographie est utile pour différencier une configuration uréthrale masculine ou féminine et pour étudier la présence d'un sinus urogénital et ses rapports avec l'urèthre ; la morphologie du vagin, ses dimensions et ses rapports avec l'urèthre ; la présence d'un col utérin ; la présence d'une fistule avec le vagin ou le rectum. C'est indispensable dans l'optique de la reconstruction chirurgicale. En cas de testicules non palpés, une exploration coelioscopique est nécessaire.

Diagnostic anténatal.

Les anomalies congénitales de l'appareil uro-génital sont fréquemment diagnostiquées lors des échographies obstétricales. Bien que l'hypospadias soit la malformation de l'appareil génital la plus fréquente, il est souvent non détecté en

prénatal⁴⁷. Les cas rapportés dans la littérature concernent des formes sévères⁴⁸⁻⁵⁰. L'erreur peut exister à l'échographie du deuxième semestre entre hypospadias et une fusion décalée physiologiquement des bourrelets labioscrotaux. L'échographie en trois dimensions semble mieux définir l'aspect réel de l'appareil génital avec le fameux signe de la « tulipe » pénienne avec ses deux lignes échogènes à son extrémité. De plus, le pénis est souvent le siège d'une courbure ventrale et le jet urinaire est évasé au lieu d'être linéaire. Ainsi, l'échographie obstétricale doit comporter une description détaillée des organes génitaux externes, préalable à la détermination du sexe (juste dans 90% des cas⁵¹). En effet, une anomalie échographique anténatale nécessite parfois une enquête anténatale, permet d'organiser une consultation anténatale spécialisée, avec endocrinologue et chirurgien, et d'anticiper la prise en charge néonatale. Le diagnostic différentiel de l'hypospadias postérieur est le plus souvent l'hyperplasie congénitale des surrénales. Pour ce dernier cas, l'échographie retrouve alors chez un fœtus féminin virilisé une clitoridomégalie qui peut mimer un pénis⁵². D'autres anomalies sont parfois retrouvées (cardiaques, fente labio-palatine, anomalies du tube neural, malformations anorectales)⁵³. Nemeč et coll.⁵⁴ se sont intéressés à l'IRM dans la visualisation des anomalies de la verge sur cinq fœtus entre 25 et 31 semaines de gestation. L'hypospadias postérieur a été bien analysé, que ce soit pour la longueur du pénis, sa courbure ou pour la localisation du méat au niveau scrotal. Deux cryptorchidies ont été également décrites. Le signe de la tulipe était présent particulièrement en séquence T2. D'autres anomalies (urogénitale, cérébrale, craniofaciale, cardiaque et musculo-squelettique) étaient présentes à chaque fois.

En conclusion, dans les hypospadias antérieurs, l'imagerie uro-génitale n'apparaît pas justifiée; encore faut-il qu'un examen clinique minutieux ait éliminé une forme syndromique. En revanche, l'échographie et l'uréthrocystographie rétrograde font intégralement partie du bilan des hypospadias sévères, et plus largement des anomalies de la différenciation sexuelle.

Bibliographie

1. Mouriquand, P. & Mure, P.-Y. Chirurgie des hypospades. *EMC - Techniques chirurgicales - Urologie* **41-340**, (2011).

2. Rowsell, A.R. & Morgan, B.D. Hypospadias and the embryogenesis of the penile urethra. *Br J Plast Surg* **40**, 201-206 (1987).
3. Pierik, F.H. *et al.* A high hypospadias rate in The Netherlands. *Hum. Reprod* **17**, 1112-1115 (2002).
4. Devine, C.J., Jr & Horton, C.E. Hypospadias repair. *J. Urol* **118**, 188-193 (1977).
5. Baskin, L.S. Hypospadias and urethral development. *J. Urol* **163**, 951-956 (2000).
6. Akre, O. *et al.* Maternal and gestational risk factors for hypospadias. *Environ. Health Perspect* **116**, 1071-1076 (2008).
7. Kalfa, N., Philibert, P. & Sultan, C. Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? *Int. J. Androl* **32**, 187-197 (2009).
8. Yucel, S., Cavalcanti, A.G., Desouza, A., Wang, Z. & Baskin, L.S. The effect of oestrogen and testosterone on the urethral seam of the developing male mouse genital tubercle. *BJU Int* **92**, 1016-1021 (2003).
9. Rey, R.A. & Grinspon, R.P. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* **25**, 221-238 (2011).
10. Ravel, C., Chantot-Bastaraud, S. & Siffroi, J.-P. [Molecular mechanisms in sex determination: from gene regulation to pathology]. *Gynecol Obstet Fertil* **32**, 584-594 (2004).
11. Kraft, K.H., Shukla, A.R. & Canning, D.A. Hypospadias. *Urol. Clin. North Am* **37**, 167-181 (2010).
12. Arena, F. *et al.* Surgical correction of penoscrotal transposition associated with hypospadias and bifid scrotum: our experience of two-stage repair. *J Pediatr Urol* **1**, 289-294 (2005).
13. Cerasaro, T.S., Brock, W.A. & Kaplan, G.W. Upper urinary tract anomalies associated with congenital hypospadias: is screening necessary? *J. Urol* **135**, 537-538 (1986).
14. Kaefer, M. *et al.* The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J. Urol* **162**, 1003-1006; discussion 1006-1007 (1999).
15. Glenister, T.W. The development of the utricle and of the so-called « middle » or « median » lobe of the human prostate. *J. Anat* **96**, 443-455 (1962).
16. Zhang, M. *et al.* A novel SRD5A2 mutation with loss of function identified in chinese patients with hypospadias. *Horm Res Paediatr* **76**, 44-49 (2011).
17. Mouriquand, P.D.E., Gorduza, D.B., Noché, M.-E. & Targnion, A. Long-term outcome of hypospadias surgery: current dilemmas. *Curr Opin Urol* (2011).doi:10.1097/MOU.0b013e32834a6da3
18. Koyanagi, T., Nonomura, K., Gotoh, T., Nakanishi, S. & Kakizaki, H. One-stage repair of perineal hypospadias and scrotal transposition. *Eur. Urol* **10**, 364-367 (1984).
19. Hayashi, Y., Kojima, Y., Mizuno, K., Nakane, A. & Kohri, K. The modified Koyanagi repair for severe proximal hypospadias. *BJU Int* **87**, 235-238 (2001).
20. Catti, M., Lottmann, H., Babloyan, S., Lortat-Jacob, S. & Mouriquand, P. Original Koyanagi urethroplasty versus modified Hayashi technique: outcome in 57 patients. *J Pediatr Urol* **5**, 300-306 (2009).
21. Mondet, F., Johanet, S., Larroquet, M., Van Glabeke, E. & Audry, G. [Repair of anterior hypospadias with transurethral vesical catheter: comparison of ambulatory surgery with the « between 2 diapers » catheter and traditional hospitalization]. *Prog. Urol* **9**, 107-111 (1999).
22. Gaspari, L. *et al.* Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Hum Reprod* (2011).doi:10.1093/humrep/der283
23. Main, K.M., Skakkebaek, N.E., Virtanen, H.E. & Toppari, J. Genital anomalies in boys and the environment. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* **24**, 279-289 (2010).
24. Wang, M.-H. & Baskin, L.S. Endocrine disruptors, genital development, and hypospadias. *J. Androl* **29**, 499-505 (2008).

25. Rider, C.V. *et al.* Cumulative effects of in utero administration of mixtures of « antiandrogens » on male rat reproductive development. *Toxicol Pathol* **37**, 100-113 (2009).
26. Blystone, C.R. *et al.* Cumulative and antagonistic effects of a mixture of the antiandrogens vinclozolin and iprodione in the pubertal male rat. *Toxicol. Sci* **111**, 179-188 (2009).
27. Ross, A.E. *et al.* Molecular effects of genistein on male urethral development. *J. Urol* **185**, 1894-1898 (2011).
28. Kalfa, N., Paris, F., Soyer-Gobillard, M.-O., Daures, J.-P. & Sultan, C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil. Steril* **95**, 2574-2577 (2011).
29. Kristensen, D.M. *et al.* Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum. Reprod* **26**, 235-244 (2011).
30. Gaspari, L. *et al.* « Idiopathic » partial androgen insensitivity syndrome in 28 newborn and infant males: impact of prenatal exposure to environmental endocrine-disruptor chemicals? *Eur J Endocrinol* (2011).doi:10.1530/EJE-11-0580
31. Brouwers, M.M. *et al.* Risk factors for hypospadias. *Eur. J. Pediatr* **166**, 671-678 (2007).
32. Iszatt, N., Nieuwenhuijsen, M.J., Nelson, P., Elliott, P. & Toledano, M.B. Water consumption and use, trihalomethane exposure, and the risk of hypospadias. *Pediatrics* **127**, e389-397 (2011).
33. McArdle, F. & Lebowitz, R. Uncomplicated hypospadias and anomalies of upper urinary tract. Need for screening? *Urology* **5**, 712-716 (1975).
34. Gupta, L., Sharma, S. & Gupta, D.K. Is there a need to do routine sonological, urodynamic study and cystourethroscopic evaluation of patients with simple hypospadias? *Pediatr. Surg. Int.* **26**, 971-976 (2010).
35. Stoll, C., Alembik, Y., Roth, M.P. & Dott, B. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J. Med. Genet.* **27**, 559-563 (1990).
36. Kojima, Y., Hayashi, Y., Maruyama, T., Sasaki, S. & Kohri, K. Comparison between ultrasonography and retrograde urethrography for detection of prostatic utricle associated with hypospadias. *Urology* **57**, 1151-1155 (2001).
37. Milla, S.S., Chow, J.S. & Lebowitz, R.L. Imaging of hypospadias: pre- and postoperative appearances. *Pediatr Radiol* **38**, 202-208 (2008).
38. Rozenman, J., Hertz, M. & Boichis, H. Radiological findings of the urinary tract in hypospadias: a report of 110 cases. *Clin Radiol* **30**, 471-476 (1979).
39. Avellán, L. Micturition studies in hypospadiacs. *Scand J Plast Reconstr Surg* **14**, 115-126 (1980).
40. Shafir, R. *et al.* Vesicoureteral reflux in boys with hypospadias. *Urology* **20**, 29-32 (1982).
41. Tasian, G.E., Copp, H.L. & Baskin, L.S. Diagnostic imaging in cryptorchidism: utility, indications, and effectiveness. *J. Pediatr. Surg.* **46**, 2406-2413 (2011).
42. Kaefer, M. *et al.* The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J. Urol.* **162**, 1003-1006; discussion 1006-1007 (1999).
43. Wu, W.-H., Chuang, J.-H., Ting, Y.-C., Lee, S.-Y. & Hsieh, C.-S. Developmental anomalies and disabilities associated with hypospadias. *J. Urol.* **168**, 229-232 (2002).
44. Kulkarni, B.K., Oak, S.N., Patel, M.P., Merchant, S. & Borwankar, S.S. Developmental anomalies associated with hypospadias. *J Postgrad Med* **37**, 140-143 (1991).
45. Shelton, T.B. & Noe, H.N. The role of excretory urography in patients with hypospadias. *J. Urol.* **134**, 97-99 (1985).
46. Friedman, T. *et al.* Detection and incidence of anomalies associated with hypospadias. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 1809-1816 (2008).
47. Sides, D., Goldstein, R.B., Baskin, L. & Kleiner, B.C. Prenatal diagnosis of hypospadias. *J Ultrasound Med* **15**, 741-746 (1996).

48. Bamberg, C., Brauer, M., Degenhardt, P., Szekessy, D.P. & Henrich, W. Prenatal two- and three-dimensional imaging in two cases of severe penoscrotal hypospadias. *J Clin Ultrasound* **39**, 539-543 (2011).
49. Devesa, R., Muñoz, A., Torrents, M., Comas, C. & Carrera, J.M. Prenatal diagnosis of isolated hypospadias. *Prenat. Diagn.* **18**, 779-788 (1998).
50. Meizner, I., Mashiach, R., Shalev, J., Efrat, Z. & Feldberg, D. The « tulip sign »: a sonographic clue for in-utero diagnosis of severe hypospadias. *Ultrasound Obstet Gynecol* **19**, 250-253 (2002).
51. Pajkrt, E., Petersen, O.B. & Chitty, L.S. Fetal genital anomalies: an aid to diagnosis. *Prenat. Diagn.* **28**, 389-398 (2008).
52. Chambrier, E.D., Heinrichs, C. & Avni, F.E. Sonographic appearance of congenital adrenal hyperplasia in utero. *J Ultrasound Med* **21**, 97-100 (2002).
53. Mandell, J., Bromley, B., Peters, C.A. & Benacerraf, B.R. Prenatal sonographic detection of genital malformations. *J. Urol.* **153**, 1994-1996 (1995).
54. Nemec, S.F. *et al.* Abnormalities of the penis in utero--hypospadias on fetal MRI. *J Perinat Med* **39**, 451-456 (2011).
55. Lambert, S.M., Vilain, E.J.N. & Kolon, T.F. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol. Clin. North Am.* **37**, 195-205 (2010).
56. Chavhan, G.B. *et al.* Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics* **28**, 1891-1904 (2008).
57. Erdoğan, S., Kara, C., Uçaktürk, A. & Aydın, M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* **3**, 77-83 (2011).
58. Secaf, E. *et al.* Role of MRI in the evaluation of ambiguous genitalia. *Pediatr Radiol* **24**, 231-235 (1994).