



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

HIPOSPADIAS

A propósito de un caso de hipospadias
proximal

HYPOSPADIAS

Clinical case report of proximal
hypospadias

AUTORA

Ana Aguerri Álvarez

DIRECTORA

María de los Ángeles Gascón Villarig

CODIRECTORA

Teresa Cenarro Guerrero

DEPARTAMENTO

Anatomía y Embriología Humana

FACULTAD DE MEDICINA – 2018/19

ÍNDICE

1. Resumen. Abstract.	1
2. Introducción	2
3. Material y métodos	4
4. Recuerdo embriológico	5
4.1. Intestino primitivo posterior y cloaca	5
4.2. Sistema urogenital	7
a) Desarrollo de la uretra	7
b) Desarrollo de los genitales externos	7
4.3. Vías moleculares para la diferenciación	10
5. Estado actual del tema	13
5.1. Etiopatogenia	13
5.2. Epidemiología	15
5.3. Presentación clínica y diagnóstico	17
5.4. Tratamiento	21
5.5. Complicaciones y resultados a largo plazo	24
6. Presentación caso clínico	26
7. Discusión	32
8. Conclusiones	37
9. Bibliografía	38

1. RESUMEN

El hipospadias es la segunda malformación congénita más frecuente en varones, con una prevalencia de 1 de cada 250 recién nacidos, siendo el 15% formas proximales. Consiste en la localización anómala proximal del meato uretral, que se sitúa a lo largo del lado ventral del pene, escroto o periné. Se encuentra frecuentemente asociado a una incurvación ventral del pene (chordee) y a un defecto prepucial ventral. Esta anomalía se debe a un cierre incompleto de los pliegues uretrales durante la embriogénesis entre las semanas once y dieciséis. Su etiopatogenia es multifactorial, interviniendo factores de predisposición genética, estimulaciones hormonales prenatales inadecuadas, factores materno-placentarios e influencias medioambientales. Para su diagnóstico es importante contar con un equipo multidisciplinar, y su tratamiento consiste en la reparación quirúrgica. Se recomienda intervenir entre los 6 y los 18 meses de edad, corrigiendo la curvatura peneana y dejando un calibre adecuado del meato uretral en el glande, que permita una correcta función sexual y urinaria.

Palabras clave: hipospadias, proximal, chordee, diferencia en el desarrollo sexual, etiología, epidemiología, cirugía, Bracka, complicaciones, resultados.

ABSTRACT

Hypospadias is the second most common congenital malformation in men, with a prevalence of 1 in every 250 newborns, 15% being proximal forms. It consists of the anomalous proximal location of the urethral meatus, which is located along the ventral side of the penis, scrotum or perineum. It is frequently associated with a ventral penile curvature (chordee) and a ventral preputial defect. This anomaly is due to an incomplete closure of the urethral folds during embryogenesis between weeks eleven and sixteen. Its etiopathogenesis is multifactorial, involving factors of genetic predisposition, inadequate prenatal hormonal stimulation, maternal-placental factors and environmental influences. For its diagnosis it is important to count on the help of a multidisciplinary team, and its treatment consists of surgical repair. It is recommended to operate between 6 and 18 months of age, correcting the penile curvature and leaving an adequate caliber of the urethral meatus in the glans, which allows a correct sexual and urinary function.

Key words: hypospadias, proximal, chordee, disorders of sex development, embryology, etiology, epidemiology, surgery, Bracka, complications, outcomes.

2. INTRODUCCIÓN

El hipospadías consiste en la localización anómala del meato urinario y de la uretra en relación al fenotipo genital normal del sexo masculino. En estos casos el meato urinario se encuentra en una posición proximal a su situación normal en el glande, a lo largo del lado ventral del pene, escroto o periné.¹⁻³

Esta malformación se debe al cierre incompleto de las estructuras del pene durante la embriogénesis, desplazando la abertura uretral de su posición normal. Se puede ver asociado a un espectro de anomalías como un desarrollo incompleto del prepucio y a una incurvación ventral del pene (chordee). Constituye un signo de virilización incompleta de los genitales masculinos, pero también puede corresponder a una virilización parcial de los genitales femeninos.¹⁻⁴

Los últimos estudios indican que se trata de la segunda malformación congénita masculina más frecuente tras los testículos no descendidos (criptorquidia), apareciendo en aproximadamente 1 de cada 250 recién nacidos de sexo masculino. Otros estudios más antiguos sugieren que es la primera en frecuencia.^{1,2,4}

La clasificación del hipospadías no está estandarizada y los criterios usados no están bien descritos. Aun así, normalmente se puede diferenciar el grado de hipospadías en función de la localización del orificio del meato urinario:^{1,2,5}

- Anteriores, leves o distales (70%): balánico y balanoprepucial
- Medios o de grado medio (15%): peneano distal, medio y proximal
- Posteriores, de grado severo o proximales (15%): penoscrotal, escrotal y perineal^{1,2}

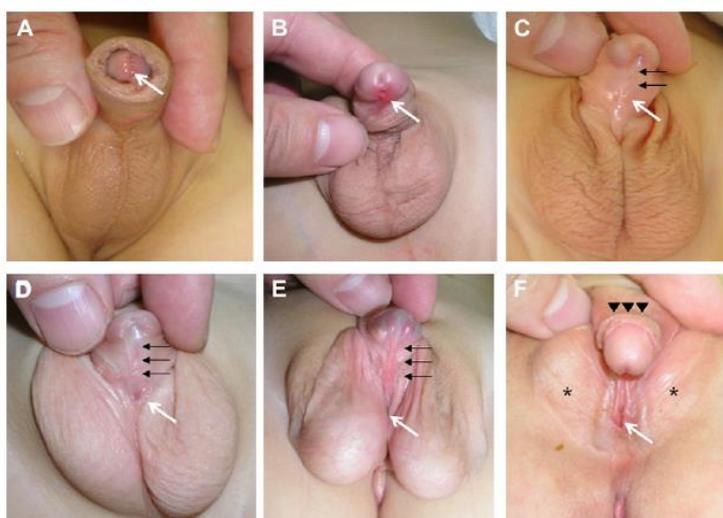


Figura 2.1. A) Genitales externos normales. B) Balánico. C) Peneano. D) Penoscrotal. E) Escrotal. F) Perineal. Flecha blanca: meato urinario. Flecha negra: surco uretral. Punta de flecha: prepucio encapuchado.⁶

Sin embargo, al aceptar solamente la posición del meato urinario para clasificar su severidad no se tienen en cuenta otros factores importantes, como el tamaño del pene, el tamaño del glande y de la uretra, el nivel de división del cuerpo esponjoso, la presencia de una curvatura ventral y anomalías en la posición del escroto. Estas características influirán en los resultados tras la corrección quirúrgica, por lo que la clasificación definitiva será completada durante la cirugía. ¹

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Durante mi rotación en Pediatría de Atención Primaria en el Centro de Salud José Ramón Muñoz Fernández, la Dra. Teresa Cenarro Guerrero me proporcionó el caso clínico de un paciente con hipospadias proximal.

Para la revisión bibliográfica se ha partido de los libros de referencia en Embriología Humana citados en la bibliografía, para poder comprender en profundidad el proceso de diferenciación de los genitales externos masculinos.

Así mismo, se ha llevado a cabo una búsqueda selectiva de artículos científicos sobre el manejo del hipospadias. De la totalidad de los artículos que han sido revisados se han utilizado finalmente 35. Se trata, en su mayoría, de revisiones sistemáticas, estudios poblacionales y estudios prospectivos (caso control y cohortes).

El principal motor de búsqueda ha sido la base de datos PubMed. También se han utilizado Scielo y Google Académico. Se han usado los filtros de búsqueda avanzada para revisar los artículos publicados en inglés y en español, fechados desde 2008 hasta la actualidad.

Las palabras clave que han sido empleadas para la búsqueda han sido “hypospadias”, “proximal”, “chordee”, “disorders of sex development”, “embriology”, “etiology”, “epidemiology”, “surgery”, “Bracka”, “complications”, “outcomes”. También se han utilizado sus respectivas traducciones al español.

4. RECUERDO EMBRIOLÓGICO

En el momento de la fecundación se determina el sexo del feto. Si es masculino se va expresar el gen SRY, lo que va a estimular la diferenciación de las células primitivas en células de Sertoli. Estas células producen la hormona antimülleriana (AMH), que va a hacer involucionar los conductos paramesonéfricos (de Müller), alrededor de la semana 7 a 10. Como remanentes quedarán los apéndices testiculares y el utrículo prostático.⁷

De la semana 9 a la 10 aparecen las células de Leydig, aunque no está claro el estímulo molecular que origina su diferenciación. Éstas producen testosterona de la semana 8 a la 12, lo que es vital para continuar con la masculinización de los genitales.⁷

Para comprender mejor el error producido en el desarrollo embriológico que provoca el hipospadias, debemos recordar la embriología normal del intestino posterior que da lugar a la cloaca, centrándonos después en el desarrollo de la uretra y los genitales externos masculinos. También mencionaremos los genes implicados en estos mecanismos.

4.1. INTESTINO PRIMITIVO POSTERIOR Y CLOACA

Durante el plegamiento del embrión en dirección cefalocaudal y lateral se produce una incorporación al embrión de una porción de la cavidad del saco vitelino revestida de endodermo, que forma el intestino primitivo. Éste va a formar un tubo con el extremo ciego, donde encontraremos cefálicamente el intestino anterior y caudalmente el intestino posterior. La parte central del intestino (intestino medio) queda conectada al saco vitelino a través del conducto vitelino.⁸

El intestino primitivo se va a derivar en cuatro secciones: intestino faríngeo (parte del intestino anterior), resto del intestino anterior, intestino medio e intestino posterior, en el cual nos vamos a centrar.⁸

La especificación regional del intestino se inicia gracias a un gradiente de concentración de ácido retinoico creado entre la faringe y el colon, que hará que se expresen factores de transcripción: SOX2 especifica el esófago y el estómago, PDX1 el duodeno, CDXC el intestino delgado y CDXA el intestino grueso y el recto. Las interacciones recíprocas entre el endodermo y el mesodermo visceral adyacente estabilizan estas diferenciaciones. Están iniciadas por el ligando Sonic hedgehog (SHH), que induce unos factores del mesodermo y de esta manera determina el tipo de estructura que se formará a partir del tubo intestinal.⁸

El intestino posterior formará el colon transverso, colon descendente, colon sigmoide, recto y parte superior del conducto anal, pero también revestirá internamente la vejiga y la uretra. ⁸

La parte terminal del intestino primitivo posterior, la cloaca, es una cavidad revestida por endodermo que está en contacto con el ectodermo de superficie a través de la membrana cloacal en su borde ventral. Es el límite entre el endodermo y el ectodermo lo que forma la membrana cloacal. ^{8,9}

Esta membrana está constituida por endodermo de la cloaca y por ectodermo de la fosa anal. La cloaca recibe ventralmente a la alantoides, el seno urogenital primitivo, y dorsalmente a la porción terminal del intestino posterior, que forma el conducto anorrectal primitivo. ^{8,9}

Lo que divide la cloaca en parte dorsal y parte ventral es una capa de mesénquima (el tabique uorrectal), que se desarrolla en el ángulo que queda entre la alantoides y el intestino primitivo posterior. Este tabique deriva del mesodermo que cubre el saco vitelino y rodea la alantoides. ^{8,9}

A partir de la cuarta semana, a medida que el embrión crece y el plegamiento caudal continúa, la punta del tabique uorrectal se va acercando cada vez más a la membrana cloacal, dividiendo la cloaca en dos partes: el recto y el seno urogenital. Al final de la séptima semana, la membrana cloacal se rompe por un proceso de apoptosis celular y crea la abertura anal del intestino posterior y una abertura ventral para el seno urogenital. En medio de estas dos, la punta del tabique uorrectal forma el cuerpo perineal. No está claro si el pliegue uorrectal penetra en la membrana o se fusiona con él. Sin embargo, hay hallazgos que señalan que la desintegración de la membrana cloacal tiene lugar antes de que la punta del pliegue uorrectal la haya alcanzado. ⁸⁻¹⁰

Los dos tercios superiores del conducto anal derivan del endodermo del intestino posterior y el tercio inferior lo hace del ectodermo circundante al proctodeo. Este ectodermo prolifera y se invagina para crear la depresión anal, formando un tapón epitelial que ocluye temporalmente la luz anorrectal (puede interpretarse por algunos como la membrana anal). La recanalización del canal anorrectal, debida a la muerte por apoptosis de las células epiteliales que constituyen el tapón anal, forma la fosa anal. ^{8,9}

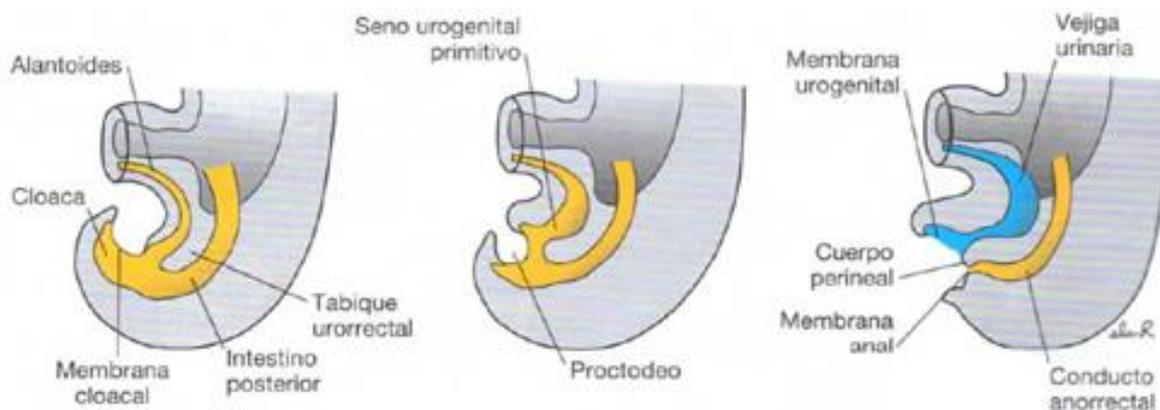


Figura 4.1.1. Regiones cloacales del embrión en fases sucesivas del desarrollo. ⁸

4.2. SISTEMA UROGENITAL

a) Desarrollo de la uretra

Funcionalmente el sistema urinario y el sistema genital son completamente diferentes. Sin embargo, embrionaria y anatómicamente se encuentran muy relacionados, ya que ambos se crean a partir del mesodermo intermedio, que va a lo largo de la pared posterior de la cavidad abdominal. Además, inicialmente, los conductos excretores de los dos sistemas se introducen en una cavidad común, la cloaca. ⁸

En el seno urogenital se pueden diferenciar tres partes. La primera es la parte vesical (vejiga urinaria) que se encuentra superior y es continuación de la alantoides. Más adelante la luz de la alantoides se oblitera y queda un cordón grueso (el uraco) que une vejiga y ombligo, y que en el adulto se convierte en el ligamento umbilical medio. La segunda parte es la pélvica, un conducto que en el sexo masculino origina la uretra prostática y membranosa. La última es la parte fálica, que está aplanada de un extremo a otro y que se alarga ventralmente a medida que el tubérculo genital crece. El desarrollo de esta última difiere en gran manera entre los dos sexos. ⁸

Todo el epitelio de la uretra procede del endodermo del seno urogenital. El tejido conjuntivo y el tejido muscular liso circundantes en ambos sexos proceden del mesénquima esplácnico, de origen mesodérmico. ⁷⁻⁹

b) Desarrollo de los genitales externos

En el día 12 del desarrollo embrionario (final de la tercera semana), se encuentran por primera vez signos de los pliegues genitales. Éstos se originan de las células del mesénquima que vienen de la región de la línea primitiva, y migran alrededor de la membrana cloacal para formar un par de pliegues cloacales ligeramente elevados. ^{8,10}

Estos pliegues se unen cranealmente para formar el tubérculo genital, que es el primordio del falo embrionario, y caudalmente, se subdividen en pliegues uretrales (anterior) y pliegues anales (posterior).^{8,10}

A cada lado de los pliegues uretrales se observan las protuberancias genitales, que formarán las protuberancias escrotales en el sexo masculino.^{8,9}

La secreción de andrógenos por parte de las células intersticiales de los testículos fetales (células de Leydig) va a dar comienzo al desarrollo de los genitales externos masculinos. El tubérculo genital (que a partir de entonces se denomina falo) se va a alargar rápidamente tirando de los pliegues uretrales hacia delante, formando las paredes del surco urogenital endodérmico. Este surco, revestido por una proliferación de células endodérmicas (placa uretral) se extiende a lo largo de la cara caudal del falo pero no alcanza el glande.^{7-9,11}

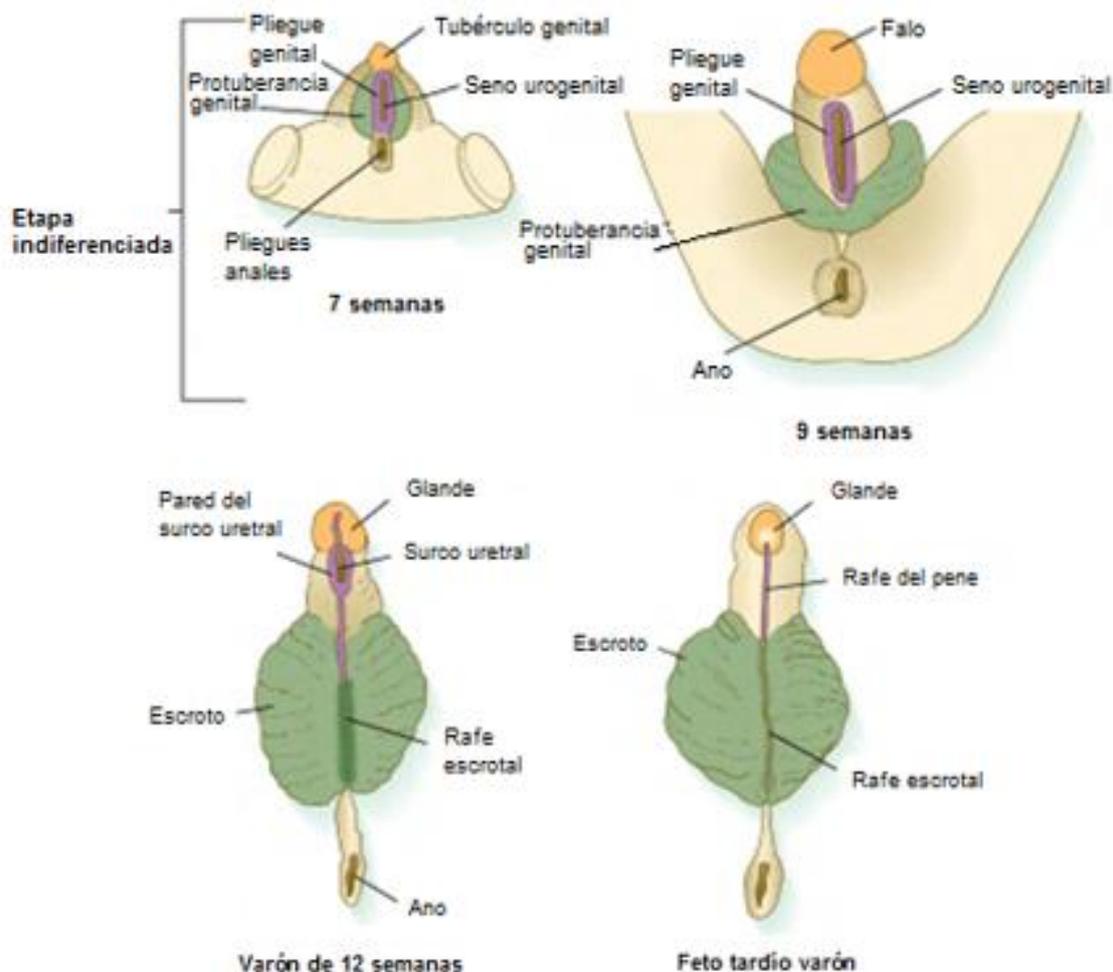


Figura 4.2.b.1. Diferenciación de los genitales externos masculinos. Imagen modificada de Carlson.¹²

En el tercer mes los pliegues uretrales se fusionan entre sí en dirección proximodistal a lo largo de la superficie ventral del pene convirtiendo el surco uretral en la uretra esponjosa. De esta manera se forma una costura epitelial (rafe del pene) en la línea media ventral, que deja incluida la uretra esponjosa en el interior del pene. Existen varios sistemas de señalización involucrados en el cierre ventral de la uretra. Es el fracaso de su fusión entre las semanas once y dieciséis lo que resulta en hipospadias, dejando una apertura anormal de la uretra proximal. ^{8,9,11,12}

Por otro lado las protuberancias escrotales se desplazan caudalmente y cada una forma la mitad del escroto, encontrándose también divididas por un rafe escrotal. ^{8,9}

De forma paralela a la fusión de la uretra, se empieza a formar alrededor de la octava semana una invaginación circular ectodérmica que crea un pliegue de piel con función de cobertura sobre el endodermo. El correcto desarrollo del prepucio va a depender del desarrollo normal de la uretra. Los pliegues prepuciales en ambos lados de pene se unen dorsalmente para formar una arista plana en el borde proximal del glande. No lo rodean totalmente hasta que el surco uretral no se fusiona completamente. Finalmente cubre todo el glande, formando una costura en la línea media. Si existiese un defecto en la formación de la uretra los tejidos prepuciales no se podrían unir ventralmente. ^{7,9,13}

Los caracteres sexuales comienzan a distinguirse durante la novena semana, pero no es hasta la semana 12 cuando se diferencian por completo los genitales externos. ⁹

Un dato a destacar es que anteriormente se creía que la uretra distal aparecía como una invaginación del ectodermo en el extremo del glande, formando un cordón ectodérmico celular que progresaba proximalmente hasta encontrarse con la uretra esponjosa. Sin embargo, actualmente se ha identificado que el urotelio endodérmico tiene la capacidad de diferenciarse en tejido escamoso y que por lo tanto toda la uretra se origina del seno endodérmico. Más tarde se crea el meato uretral externo. ⁷⁻⁹

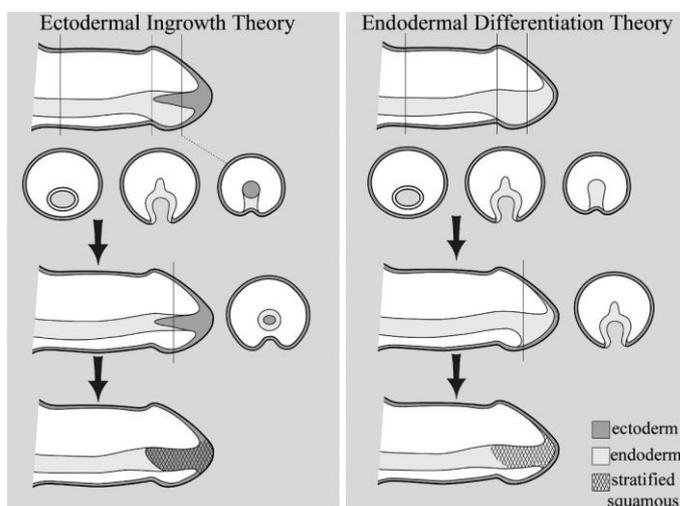


Figura 4.2.b.2. Las dos teorías para el desarrollo de la uretra distal. A) Teoría del ectodermo. B) Teoría de la diferenciación escamosa del endodermo. ¹³

4.3. VÍAS MOLECULARES PARA LA DIFERENCIACIÓN

El desarrollo de los genitales externos es muy complejo y se va a llevar a cabo gracias a una cascada de eventos moleculares que interactúan entre sí. Se incluyen procesos de expresión genética, actividad enzimática, diferenciación celular y vías de señalización hormonal.⁷

Se distinguen dos fases para el desarrollo de genitales externos:

Semana 5-8. Fase temprana independiente de hormonas en la que se produce el crecimiento del tubérculo genital gracias a los genes SHH, HOX, FGF, BMP y WNT/beta catenina.^{6,7,11}

Semanas 8 a 20. El desarrollo será dependiente de los andrógenos producidos por el feto, y participarán los genes RA, 5ar tipo 2, 17aHSDH tipo 3, FKBP52, MAMLD1, ATF3, Dhh y HOX.^{6,7}

Describamos más a fondo los pasos que se llevan a cabo en ambas fases.

- Fase hormono independiente:

En primer lugar, recordar la expresión de Sonic hedgehog (SHH), que es una glicoproteína perteneciente a la familia de genes hedgehog secretada por mecanismos paracrinos. Va a estar encargada de regular la histogénesis y la organogénesis mediante procesos de proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular. Se favorece la conformación de campos morfogénéticos en lugares específicos del embrión, que a su vez establecen un gradiente de concentración que regula el lugar de destino de las diferentes poblaciones celulares. SHH ha demostrado su participación específica en la determinación y orientación del desarrollo genital. Junto con Gli2 son los genes iniciales para el desarrollo y crecimiento del tubérculo genital. A su vez SHH estimula la expresión de otros genes, como FGF8, BMP7, PTCH1, FGF10, BMP2, BMP4, HOXA13, WNT5a y MSX1.^{6,7,11,12,14}

Por otra parte, será también clave la familia FGF, que son los factores de crecimiento de fibroblastos. La expresión del gen FGF8 en el epitelio uretral distal (EUD) orienta el crecimiento longitudinal del falo. Se han encontrado variaciones secuenciales en este gen en pacientes con hipospadias. FGF8 también estimula la expresión de otros genes como BMP4, BMP7, WNT7 y MSX1, los cuales serán importantes en las interacciones mesenquimoepiteliales. A su vez, durante el desarrollo del prepucio y la formación de la uretra se describe la expresión de FGF10 y su receptor FGFR2IIIb.^{6,7,11}

Durante la formación del tubérculo genital aparece la expresión de los genes HOX (a13 y d13) por primera vez, que participan en las fases de interacción mesenquimoepiteliales regulando la expresión de otros genes, como BMP7 y FGF8. ^{7,11}

La familia WNT/b-catenina también participa y es necesaria para un desarrollo genital orquestrado y la masculinización de los genitales externos. Es necesario que el gen WNT5a se exprese en el endodermo de la uretra para activar y mantener la expresión de FGF8. Así se dirige el crecimiento del tubérculo genital y se mantiene la homeostasis y un adecuado funcionamiento de la uretra. Mutaciones a este nivel describen el desarrollo de hipospadias proximales severos. ^{6,7}

- Fase hormono dependiente:

La placenta, productora de la gonadotropina coriónica humana (hCG) a partir de la semana 9, es el primer estimulador hormonal de la masculinización del tubérculo genital. Después tomarán el liderazgo las células de Leydig con la producción de testosterona, aunque será la dihidrotestosterona (DHT) la más importante en el desarrollo de los genitales externos. Se ha visto que una deficiencia de la acción androgénica en la programación temprana de la masculinización (semana 10-14) puede inducir hipospadias. ^{6,7}

Los primeros receptores androgénicos aparecen en el mesénquima ventral prostático derivado del seno urogenital. Posteriormente se aumenta su actividad y expresión también en los demás órganos genitales. De esta manera los andrógenos influyen en la expresión de genes como CYP1b1, FKBP51, FGF10 y su receptor FGFR2 y MAFb, que participan en el desarrollo del tubérculo genital. La falta de receptor androgénico (AR) crea un síndrome de insensibilidad a los andrógenos que normalmente es causa de hipospadias severos no aislados, asociados a otras anomalías. Sin embargo algunos estudios indican que la expansión anómala del triplete CAG en AR puede ser relevante en hipospadias aislados. ^{6,7,15}

La 5-alfa-reductasa reduce la testosterona en dihidrotestosterona, necesaria para el normal crecimiento y funcionamiento de los genitales externos. Deficiencias en esta enzima por una mutación en el gen del tipo 2 de esta enzima (SRD5A2) pueden provocar hipospadias por falta de dihidrotestosterona. ^{6,15}

La enzima 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa que cataliza la conversión de androstenediona a testosterona se requiere para la masculinización. Mutaciones en su gen (HSD17B3) causan una deficiencia de esta enzima y resultan normalmente en trastornos del desarrollo sexual con cariotipo 46 XY de diferentes grados. ⁶

MAMLD1 (también conocido como CXorf6) es un coactivador de transcripción para receptores tipo Notch en mamíferos. Se ha observado que microdeleciones del gen MTM1 que se extienden hacia el locus de MAMLD1 dan lugar a alteraciones musculares y alteraciones en el desarrollo de los genitales, específicamente hipospadias.^{6,7}

Ya que MAMLD1 también se expresa sobre la placenta, una disfunción placentaria que provoque una baja expresión podría explicar la asociación entre bajo peso al nacer e hipospadias. Además, este gen tiene la función de transactivar el promotor HES3 mediante la interacción adicional del STAT3 y así aumentar la expresión del gen CYP17A1, que consigue niveles adecuados de testosterona en las células de Leydig durante la embriogénesis. Por lo tanto, al reducirse la expresión del gen MAMLD1 a un 25-30% disminuye la producción de testosterona a un 50-60% de sus niveles normales. Este gen se ha identificado como candidato para producir trastornos del desarrollo sexual con cariotipo 46 XY.^{6,7}

Fase hormono independiente	SHH	FGF	HOX	BMP	WNT/beta catenina
Fase hormono dependiente	RA	5ar tipo 2	17aHSDH tipo 3	FKBP52	MAMLD1

Tabla 4.3.1. Algunos de los genes clave de ambas fases de la diferenciación genital externa. Elaboración propia.^{6,7,11}

5. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

5.1. ETIOPATOGENIA

Existen muchas hipótesis para explicar la etiología del hipospadias. Entre ellas podemos destacar una predisposición genética, las estimulaciones hormonales prenatales inadecuadas, los factores materno-placentarios y las influencias medioambientales. Por consiguiente, parece posible que la etiología del hipospadias sea multifactorial. ¹

El componente genético es importante. Como indica la revisión de más de 150 artículos de Van der Zanden, en un 5-10% de los casos existen familiares afectados, siendo más frecuente la agrupación familiar en las formas anteriores y medias que en las posteriores. La posibilidad de que un hermano también se vea afectado es del 9-17% y la concordancia entre gemelos varía entre un 8-50%. Se cree que existe una diferencia en los modelos genéticos para los distintos tipos de hipospadias. Así, en los casos posteriores son más comunes las formas monogénicas y en los anteriores es más frecuente una etiología poligénica o multifactorial. Sin embargo, se ha demostrado en estudios sistemáticos que en los hipospadias aislados es muy bajo el porcentaje que presenta anomalías moleculares. ^{2,15}

Los genes y anomalías cromosómicas más frecuentemente implicados son los que participan en las vías moleculares para la diferenciación sexual, como se ha explicado en el apartado de recuerdo embriológico. En pacientes con cariotipo 46 XY y genitales ambiguos se destacan por orden de frecuencia las mutaciones en: AR, SRD5A2, NR5A1, MAMLD1, HSD17B3, HSD3B2 y LHCGR. ²

En la mayoría de las ocasiones el hipospadias es una condición que aparece de manera aislada, pero las anomalías que aparecen asociadas a él con mayor frecuencia son la criptorquidia, la hernia inguinal y el micropene. Sólo aproximadamente el 10% de los hipospadias están asociados a síndromes complejos. Son más de 200 los síndromes que se asocian con hipospadias, debido a la inmensa cantidad de genes implicados en la diferenciación sexual masculina. En estos casos son otros signos y síntomas del fenotipo los que nos orientan en el diagnóstico. ^{1,2}

Podemos destacar los siguientes síndromes en los que aparece frecuentemente hipospadias:

- Síndrome de CHARGE: mutación AD en el gen de la proteína de unión al cromodominio-helicasa-ADN 7 (CHD7). Se asocia a coloboma, defectos cardiacos, atresia de coanas, retraso en el crecimiento y desarrollo, sordera e hipoplasia genital. ¹¹

- Síndrome WAGR: deleción en 11p13 del gen WT1. Aparece aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental. ^{1,11}
- Síndrome de Denys-Drash: mutación en WT1. Asocia esclerosis mesangial difusa, pseudohermafroditismo masculino 46 XY y nefroblastoma. ^{1,11}
- Síndrome de Frasier: mutación en WT1. Presentan pseudohermafroditismo masculino 46 XY y nefropatía glomerular. ¹¹

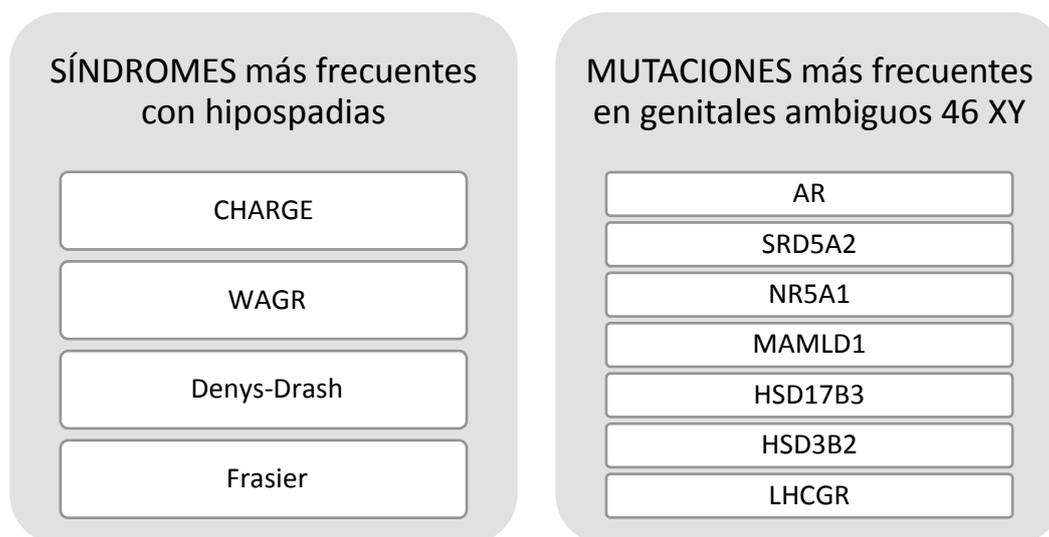


Figura 5.1.1. Síndromes que más frecuentemente incluyen hipospadias y mutaciones más frecuentes en genitales ambiguos con cariotipo 46 XY. Elaboración propia. ^{1,2,11}

Los casos en los que el hipospadias aparece junto a otra anomalía genital pueden sugerir una deficiencia hormonal durante la embriogénesis, con un desajuste entre los niveles de andrógenos y estrógenos. Esto podría estar provocado por la exposición a disruptores endocrinos intraútero. ^{1,6,11}

Los disruptores endocrinos son, según la Organización Mundial de la Salud, "una sustancia o mezcla exógena que altera las funciones del sistema endocrino y, en consecuencia, provoca efectos adversos para la salud en un organismo intacto, su progenie o (sub) poblaciones". Estas sustancias imitan a las hormonas naturales, inhibiendo su acción o alterando el sistema endocrino. Como concluye Haraux en su estudio, su potencia antiandrogénica pueden conllevar efectos adversos sobre la masculinización durante etapas tempranas del embarazo. ¹⁶

Existe gran cantidad de productos químicos en el medio ambiente que actúan como disruptores endocrinos, entre ellos pesticidas, cosméticos, plásticos y fármacos. Algunas publicaciones demuestran concentraciones muy superiores de pesticidas organofosforados y organoclorados en el cabello de niños que presentan hipospadias, y también en sus madres y sus padres. ^{2,16}

Por ello, con el aumento de la incidencia de hipospadias paralelo al aumento de la tasa de los contaminantes ambientales, es imperativo que consideremos a estos disruptores endocrinos como una causa potencial de esta anomalía. ¹³

Otra hipótesis importante indica que ciertos trastornos reproductivos masculinos como la criptorquidia, el hipospadias, el recuento bajo de espermatozoides y el cáncer testicular de células germinales, se encuentran relacionados y se originan por un trastorno en el desarrollo testicular. Comprenden el llamado “síndrome de disgenesia testicular”, que podría ser el resultado de una combinación de factores genéticos, del estilo de vida o medioambientales, como los disruptores endocrinos. ^{1,6,16}

Por otro lado, se han descubierto factores maternos que pueden afectar al normal desarrollo de los genitales externos. El hipospadias se relaciona con la hipertensión arterial no tratada o con un retraso en su tratamiento y la preeclampsia, la restricción del crecimiento fetal (CIR), el parto prematuro y el bajo peso al nacer. Por ello se sugiere que una insuficiencia placentaria podría ser un factor importante, ya que causa niveles inadecuados de hormona coriónica humana. ^{1,14}

Los niños concebidos mediante métodos de reproducción asistida también tienen un riesgo aumentado de sufrir hipospadias, pero no se sabe si es un efecto directo o indirecto, ya que estos métodos se relacionan también con bajo peso al nacer y prematuridad. ¹

Por último, en algunos estudios se relaciona el hipospadias con la obesidad y la diabetes tipo 1 maternas. ²

5.2. EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología del hipospadias resulta de gran interés para la urología pediátrica, ya que supone una gran carga para los recursos sanitarios. Pueden requerirse varias cirugías, sobre todo en casos severos, debido a un alto riesgo de complicaciones. ^{1,17}

Muchos estudios indican un aumento de su incidencia y una variación geográfica, pero no se sabe hasta qué punto influyen hechos como que actualmente se diagnostique de manera más temprana o que se informe en mayor medida a los registros de defectos congénitos. ³

Las notables diferencias geográficas en la prevalencia podrían deberse a los distintos factores de riesgo genético o medioambiental que aparecen según la región en la que nos encontramos. Sin embargo, las variaciones en la metodología de cada estudio que se lleva a cabo pueden afectar notablemente a los datos. Por ello es difícil estimar la verdadera prevalencia mundial y las tendencias.^{1,18}

En los últimos 50 años ha habido muchos estudios en diferentes partes del mundo que han concluido con resultados contradictorios. Para realizar cálculos más precisos sería necesario definir correctamente los distintos fenotipos, tener claros los criterios de inclusión y exclusión, un protocolo de exámenes estandarizado y contar con una verificación de los datos.¹⁷

En Europa, el estudio de Bergman habla de una prevalencia media de 18,6 casos por cada 10.000 nacimientos. En este estudio europeo de 2015 se analizaron los datos de 23 registros de la EUROCAT (registros de población para la vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas) desde 2001 a 2010. Se registraron 10.929 casos de hipospadias en 5.871.855 nacimientos, mostrando una prevalencia media de 18,61 por cada 10.000 nacimientos. El registro con mayor prevalencia procede de Mainz, Alemania, con 36,83 cada 10.000, y el que tiene la menor es el Sur de Portugal, con 5,10. España se encuentra por debajo de la media, con 11,26 por cada 10.000 recién nacidos.^{1,18}

Un hecho a tener en cuenta es la posible influencia que pudieron tener las distintas políticas de cada registro sobre los datos obtenidos. Cabe destacar que en los cuatro registros con mayor prevalencia no se observó una tendencia al alza.¹⁸

En este mismo estudio se indica que la mayoría de los casos fueron de hipospadias aislados, el 9,6% estaban asociados a múltiples anomalías congénitas y solo un 1,9% eran hipospadias con origen cromosómico, genético o teratogénico.¹⁸

En Norteamérica la prevalencia parece mayor, con 34,2 casos cada 10.000 nacimientos. En un estudio de Texas de 2014 que analizaba una amplia población pediátrica, se observó que el 0,9% de los recién nacidos de sexo masculino presentaba una malformación genital, siendo el 51,6% el hipospadias.^{1,2}

En otro estudio con más de 4 millones de recién nacidos realizado en América del Sur entre 1989 y 2013, se observó un incremento de la prevalencia del hipospadias en las últimas dos décadas, indicando que se encuentra en 11,3 casos por 10.000 recién nacidos.¹⁹

En el caso de Asia, diferentes estudios indican una menor prevalencia. Sin embargo, se dispone de pocos datos para establecer aseveraciones, sobre todo del Sudeste Asiático. Lo mismo ocurre con África.^{2,17}

5.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El hipospadias se define como una combinación de tres anomalías anatómicas en el pene: una abertura ventral anómala del meato uretral, una curvatura ventral del pene (chordee) y un prepucio deficiente en la zona ventral del glande. Sin embargo, las dos últimas no siempre se presentan.¹

Ante un hipospadias en un recién nacido son necesarias ciertas exploraciones y estudios complementarios para un correcto diagnóstico y clasificación. Los casos que requieren especialmente estudios de tipo clínico, bioquímico y genético son:

- Formas proximales
- Con antecedentes familiares
- Asociadas a criptorquidia, escroto bífido, micropene u otras anomalías esqueléticas, renales, cardíacas, etc.
- Formas con aspecto de genitales femeninos con hipertrofia de clítoris, fusión posterior de labios mayores y/o gónada palpable.²

Es importante diferenciar el hipospadias simple de una Diferencia en el Desarrollo Sexual (DSD). Asumiremos que se trata de una DSD cuando además de hipospadias se asocia un escroto bífido o una criptorquidia. A la inversa, si solamente se presenta la anomalía uretral y el escroto se encuentra fusionado con los testículos descendidos, se puede hablar de hipospadias simple.²⁰

La evaluación y manejo del hipospadias requieren de un equipo multidisciplinar con especialistas en diferentes ámbitos. Se necesita, además del pediatra y los servicios de laboratorio y radiodiagnóstico, al urólogo, al endocrinólogo y al genetista.^{21,22}

Pasos en el diagnóstico:



Figura 5.3.1. Itinerario diagnóstico para el hipospadias. Elaboración propia.²

- Antecedentes personales y familiares

Los antecedentes nos podrán servir de orientación en el diagnóstico. Se debe preguntar por la existencia de consanguinidad entre los progenitores y también de otros casos de hipospadias en la familia, criptorquidia, ginecomastia puberal, infertilidad o hijos fallecidos en periodo neonatal. También es importante saber si la madre ha recibido algún tratamiento durante el embarazo o si ha requerido alguno para la concepción. ^{2,21}

- Exploración física

Debe ser exhaustiva, tanto general como genital. Se debe definir la localización concreta del meato uretral y de la divergencia de los cuerpos cavernosos, y el aspecto del escroto. También se debe medir la longitud del pene, distinguir si existe un encorvamiento del mismo (chordee) y si las gónadas se encuentran en su posición normal con un tamaño adecuado. ²

Otro aspecto físico a tener en cuenta es la distancia anogenital (DAG), desde el ano hasta la base del escroto o conjunción perineoescrotal. Esta medida es comúnmente usada por su confiabilidad y por su baja variabilidad interobservador. La DAG se encuentra disminuida de manera significativa sobre todo en niños con hipospadias, pero también en los que presentan criptorquidia y/o micropene. Se ha observado que su disminución es directamente proporcional a la gravedad del hipospadias. Algunos estudios indican que incluso puede servir para evaluar el potencial reproductivo en el hombre. ^{2,23}

- Cariotipo

Para orientar el diagnóstico diferencial y clasificar la DSD, es obligatoria la realización de un cariotipo. La información que va a aportar se referirá solamente a las anomalías cromosómicas. Así encontraremos tres grupos de DSD: 46 XY DSD, 46 XX DSD y Formas Mixtas de Cromosomas. ^{2,21,22}

- Estudio hormonal

Ante un recién nacido con hipospadias asociado a criptorquidia bilateral, se debe realizar de manera urgente la determinación de 17-Hidroxiprogesterona (17-OHP) y electrolitos, ya que si se encuentra aumentada puede ser una mujer con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Esta entidad se debe controlar rápidamente por el posible desequilibrio hidroelectrolítico. ^{2,21,22}

También se deben determinar los niveles de Hormona Anti-Mülleriana (AMH), la cual permite establecer de manera muy sensible la presencia de células de Sertoli y por lo tanto de testículos. La ausencia de AMH con cariotipo 46 XY puede indicar:

- Anorquia
- Disgenesia Gonadal Completa (DGC)
- Síndrome de Conducto de Müller Persistente (SCMP) ^{2,21}

Por otro lado, se recomienda realizar una estimulación de las células de Leydig con gonadotropina coriónica humana (hCG) para estudiar la síntesis de andrógenos, valorando la testosterona (T), la dehidrotestosterona (DHT) y la androstenediona (A).
^{2,21}

- Si la T y la DHT se encuentran elevadas, existe un síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos (SIA parcial). También puede ocurrir de manera idiopática.
 - Si la T y la DHT se encuentran disminuidas:
 - Debemos estudiar las gonadotropinas basales (LH y FSH). Si están aumentadas indican Disgenesia Gonadal Parcial (DGP) o bien hipoplasia de células de Leydig, que se diferencian con una biopsia gonadal.
 - Si los precursores esteroideos están aumentados significa que existe una alteración en la síntesis de T. Un índice T/A < 0,8 nos indica un déficit de la enzima 3 beta-hidroxiesteroide-delta 7-reductasa (HSD17B3)
 - Si la T es normal pero la DHT se encuentra disminuida con un índice T/DHT > 10 existe un déficit de la enzima 5-alfa reductasa. ²¹
- Pruebas de diagnóstico por imagen

1. Ecografía abdomino-pélvica

Se debe realizar para determinar si se encuentran presentes los derivados de los conductos de Müller (vagina y útero). La presencia de útero con cariotipo 46 XY orientará el diagnóstico hacia:

- Ovotesticular
- DGC
- SCMP ^{2,21}

2. Otras pruebas

Si se necesita profundizar en algún detalle anatómico se puede realizar una genitografía con contraste (inyectándolo por el único orificio perineal anterior) o una Resonancia Magnética Nuclear (RMN).^{2,21}

- Estudio genético

En la última década se ha podido mejorar el diagnóstico de estas entidades gracias a los últimos avances en genética molecular:

- MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se facilita la amplificación y detección de múltiples dianas, permitiendo así amplificar muchas secuencias.
- Arrays-CGH (hibridación genómica comparativa). Permite detectar microdeleciones o microduplicaciones del genoma.
- NGS (Next Generation Sequencing – Secuenciación Masiva). Consigue detectar todos los tipos de variaciones del ADN humano, lo que conlleva importantes ventajas en el diagnóstico, además de una disminución en el coste de los estudios genéticos.²¹

La orientación del estudio molecular es más fácil si se trata de un hipospadias no aislado. Si se llega a descubrir un defecto molecular concreto se facilitará la posterior asignación de sexo, la orientación de la adecuación sexual y el desarrollo puberal. También será importante para realizar un consejo genético a los progenitores y un diagnóstico prenatal si deciden tener más descendencia.²

Ya que los posibles genes implicados son tan numerosos, se debe orientar la búsqueda teniendo en cuenta los antecedentes y los resultados de los estudios bioquímicos.²

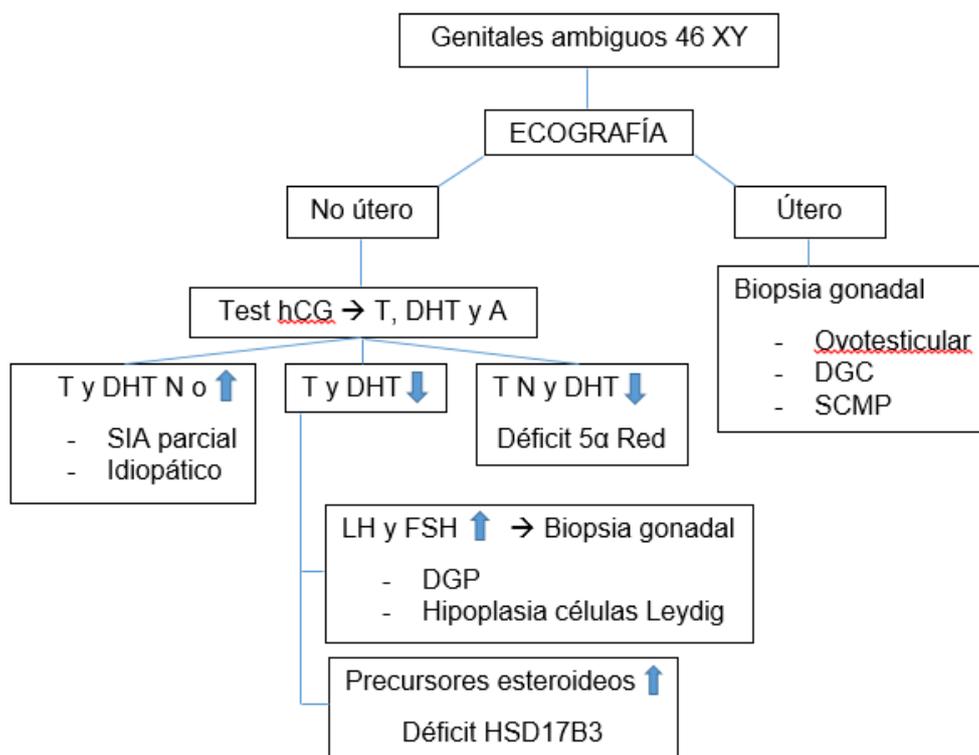


Figura 5.3.2. Algoritmo diagnóstico en genitales ambiguos con cariotipo 46 XY, según los datos ecográficos y hormonales. Modificado de Audí.²

5.4. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es lograr la normalidad tanto funcional como estética. Para ello se debe corregir la curvatura peneana y dejar un calibre adecuado del meato uretral en el glande, que se encuentre lo más distal posible, y que permita la correcta función sexual y urinaria, con un flujo bien dirigido.^{1,24-26}

Las guías indican que la edad óptima para realizar la reparación quirúrgica es entre los 6 y los 18 meses. Como recomienda la American Academy of Pediatrics, se decide intervenir de manera temprana para minimizar la carga psicológica, ya que se ha observado que los adolescentes que no recuerdan la cirugía están más satisfechos con su imagen corporal que aquellos que sí que lo hacen. Por otro lado, algunos autores indican que quizá sería oportuno esperar a que el niño pueda participar en la toma de decisiones, sin embargo, la mayoría de estudios indica que las complicaciones aumentan cuando la edad de intervención es mayor.^{1,24,25}

Existen más de 300 técnicas quirúrgicas descritas, lo que indica que todavía no existe ninguna que haya logrado un éxito universal. Aunque han mejorado drásticamente en las tres últimas décadas, todavía existen fracasos y aparecen complicaciones, por ello continúa la búsqueda del método de reparación perfecto.^{24,26}

Lo más importante de la técnica es que permita conservar una correcta vascularización de la placa uretral para poder utilizarla en la reconstrucción de la uretra. ²⁵

Antes de la cirugía es preciso evaluar la localización del meato, la curvatura y tamaño del pene y la calidad de la piel del prepucio. Sin embargo, la técnica se va a decidir intraoperatoriamente, ya que lo que indica verdaderamente la gravedad del caso es el nivel de división del cuerpo esponjoso y no la simple posición del meato uretral. ²⁵

En primer lugar, en caso de que aparezca asociado al hipospadias, se debe corregir el chordee. Este procedimiento denominado corporoplastia es el punto clave inicial para todas las técnicas. Existen dos maneras de abordar esta anomalía en dependencia de la magnitud de la curvatura del pene. ²⁵

- Curvatura peneana de 30-40° (chordee moderada). La mayoría de cirujanos utiliza la plicatura dorsal. Esta técnica, descrita por Nesbit y modificada por Baskin, consiste en realizar varias incisiones en la túnica albugínea, plicarlas (generar pliegues) y fijarlas con suturas no reabsorbibles.
- Curvatura peneana de > 50° (chordee grave). En estos casos se suelen utilizar injertos o colgajos (flaps), concepto introducido en 1975 por Devine y Horton.

^{25,27}

La principal diferencia entre las diversas técnicas para el hipospadias proximal es la creación de la neouretra en uno o dos tiempos quirúrgicos. Destacan tres técnicas para la corrección en un tiempo y una técnica para realizarlo en dos tiempos. No existe un consenso, pero la mayoría de autores coinciden en que cuando se utilizan injertos para la corporoplastia lo mejor es hacer una reparación en dos tiempos. ^{24,25}

Técnicas en un tiempo:

- Técnica de Snodgrass, definida en 1994. Consiste en la reparación mediante túbulo-incisión de la placa (TIP).
- Transverse Preputial Onlay Island Flap (TPOIF). En un principio popularizada por Duckett y después modificada por Elder. Consiste en la tubulización de un colgajo en isla transversal. Requiere una sutura circunferencial término-terminal entre el meato nativo y la neouretra.
- Técnica de Koyanagi. Tubulariza un colgajo amplio del prepucio y lo desplaza ventralmente. No necesita anastomosis término-terminal. ^{25,27-29}

La técnica en dos tiempos fue descrita por Turner-Warwick pero popularizada por Bracka. En el primer tiempo se crea una placa para la neouretra utilizando un injerto libre de piel del interior del prepucio. En algunos casos, debido al mal estado del tejido prepucial, es necesario tomar mucosa de la boca. Al menos seis meses después, en un segundo tiempo, se tubuliza la placa.^{25,26,30}

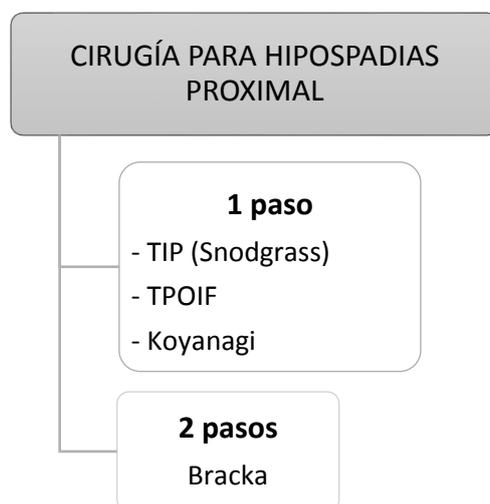


Figura 5.4.1. Opciones para la corrección quirúrgica del hipospadias proximal. Modificado de Díaz.²⁵

La cirugía se suele llevar a cabo con anestesia epidural como complemento para la anestesia general, de manera que actúe también como analgesia postoperatoria. Aun así, existen estudios que indican una mayor probabilidad de complicaciones con esta técnica en comparación con el bloqueo peneano. Esto se debe a que en la anestesia epidural se produce una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y se crea una congestión vascular del pene, aumentando el riesgo de fístula uretrocutánea.^{24,25,31}

Para lograr los mejores resultados se requiere el uso de instrumentación y suturas finas, un manejo de los tejidos cuidadoso y atraumático, y una buena hemostasia.²⁴

Algunos cirujanos proponen la estimulación con testosterona para aumentar las proporciones anatómicas antes de la cirugía, en el caso de asociarse a micropene, y así facilitar la tubularización de la placa uretral y disminuir la incidencia de dehiscencia de glánde. Actualmente se dispone de poca información sobre sus efectos y no existen guías que recomienden su uso, ya que se teme que pueda impactar de manera negativa en la cura de la herida y que aumente la incidencia de hemorragia durante la cirugía.^{1,24}

5.5. COMPLICACIONES Y RESULTADOS A LARGO PLAZO

Tras la corrección quirúrgica del hipospadías, la probabilidad de que aparezcan complicaciones asciende hasta un 55% en algunos estudios, existiendo una diferencia importante entre los hipospadías distales y los proximales. Son estos últimos los que presentan una mayor tasa de complicaciones, en concreto las formas perineales; debido al pequeño tamaño del glande, a la escasa piel en la raíz del pene y a un chordee más severo su reparación es más compleja.³²⁻³⁷

Es frecuente que incluso se tenga que reintervenir quirúrgicamente al paciente, algo que ocurre en aproximadamente un 25% de las formas proximales y un 8% de las distales.³⁴

La severidad del hipospadías y la experiencia del cirujano son factores con una demostrada influencia sobre los resultados. Sin embargo, existe controversia en cuanto a si la edad del niño o el tipo de cirugía pueden influir.^{32,34}

Las complicaciones más frecuentes tras la intervención quirúrgica son:

- Fístula uretrocutánea
- Dehiscencia del glande
- Estenosis del meato uretral^{32,35,37}

Para conocer el impacto que tiene la reconstrucción quirúrgica en la vida del paciente se necesita realizar un seguimiento a largo plazo, ya que cuando llega la pubertad se produce un crecimiento exponencial del pene y pueden empeorar los resultados. Las complicaciones urinarias pueden aparecer incluso años después de la cirugía.^{1,37}

Alrededor del 70% de los pacientes que se someten a una corrección de hipospadías se encuentra satisfecho con el resultado estético. Sin embargo, analizando en concreto las percepciones de los pacientes con hipospadías proximales, más de un 50% no está satisfecho con su apariencia.¹

En cuanto a los resultados funcionales, es posible que tras la corrección del hipospadías proximal quede una disfunción de vaciado vesical; los pacientes pueden experimentar vacilación o retardo miccional y dispersión del flujo urinario. También se ha observado un flujo urinario máximo menor en algunos de estos pacientes.¹

La percepción personal de los genitales y las dificultades funcionales acarrear consecuencias psicosociales y para el desarrollo del comportamiento de los pacientes, pudiendo afectar también a sus relaciones y a su sexualidad. El estudio Sueco de Örtqvist, demuestra que la severidad del hipospadias se encuentra relacionada de manera inversamente proporcional a la probabilidad de que el paciente tenga pareja e hijos, y de que esté satisfecho con su vida sexual.^{35,38}

6. PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO

En **septiembre de 2015** nace por parto eutócico un paciente prematuro de 34+0 semanas de gestación, con Apgar al minuto de 9 y Apgar a los 5 minutos de 10. En la sala de partos se aprecian genitales ambiguos y bajo peso, por lo que se ingresa en el servicio de Neonatales.

Como antecedentes a destacar se detectó CIR y oligoamnios mediante ecografía prenatal.

En la exploración física presenta 1540 g de peso (P5-P10) y buen estado general. Es normosómico, normocéfalo, normocoloreado y normohidratado. La fontanela normotensa, Tiene una buena auscultación cardiopulmonar, con ventilación bilateral y sin soplos. El abdomen se encuentra blando y depresible, sin masas ni megalias. Las caderas están estables, con Barlow y Ortolani negativos. Presenta genitales externos ambiguos, con labios mayores en los que se palpan rugosidades que podrían corresponderse con testículos y un falo de unos 3 cm de longitud. Los pulsos femorales bilaterales son palpables y simétricos. Presenta los reflejos normales del recién nacido, los cuales son simétricos.

Durante su ingreso en Neonatales se solicitan las siguientes exploraciones complementarias:

1. Pruebas de laboratorio:
 - Analítica de sangre:
 - Hemograma: normal
 - Bioquímica: Na 125 mmol/l, que se corrigió al día siguiente en la gasometría capilar y se mantiene en valores normales desde ese momento.
 - PCR: 0,01 mg/dl
 - Metabolismo fosfocálcico: calcio 8,9 mg/dl, fósforo 6,8 mg/dl, vitamina D 31,8 nmol/l.
 - Grupo sanguíneo: 0 Rh +
 - Screening neonatal (prueba del talón): normal
 - Gasometrías capilares: normales
 - Estudio hormonal:
 - 17-estradiol: 14 pg/ml
 - LH: 2,79 mU/ml
 - FSH: < 0,2 mU/ml

- Testosterona: 0,77 ng/ml (normal < 0,75 ng/ml)
 - ACTH: 30 pg/ml
 - 17-OH progesterona: 8,58 ng/ml
 - S DHEA: 18,62 mg/ml (normal < 3,03 mg/ml)
 - Cortisol: 5,26 mg/dl
- PCR CMV: negativa
 - Hemocultivo: no se observa crecimiento tras 5 días de incubación
 - Frotis rectal: aislamiento de Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter asburiae (colonización)
 - Cariotipo: todas las metafases examinadas, tras cultivo de linfocitos, presentan 46 cromosomas, no observándose ninguna alteración de tipo estructural. Fórmula cromosómica: 46 XY, que se corresponde con un cariotipo masculino normal.
2. Pruebas de imagen:
- Rx de tórax: normal
 - Ecografía abdominal: no imagen sugestiva de útero ni ovarios
 - Ecografía transfontanelar: ligera dilatación de ventrículo derecho, que persiste en los controles.
3. Pruebas neurofisiológicas: otoemisiones acústicas normales
4. Inmunizaciones necesarias: vacuna de la hepatitis B

También se gestionan las siguientes interconsultas:

- Interconsulta a Endocrinología: se observan a simple vista unas bolsas escrotales con rugosidades y un falo de unos 3 cm. En dichas bolsas pueden palparse sendas estructuras de unos 0,5-0,75 cm, que posiblemente corresponden a los testículos. Las bolsas escrotales, al separarlas, dejan al descubierto un seno con una estructura que probablemente sea la uretra, observándose sólo un orificio. En el falo-pene no se observa orificio urinario. Podría tratarse de un varón incompletamente virilizado, ya que en la ecografía no se han visualizado estructuras internas femeninas (útero...).
- Interconsulta a Cirugía Pediátrica: se observan genitales externos masculinos con hipospadias escrotoperineal y trasposición pene escrotal. Se realiza un sondaje a través del meato uretral escrotoperineal apreciándose salida de orina.

Durante su estancia en Neonatales presenta una buena evolución, permaneciendo estable y afebril en todo momento. Gana peso y realiza las tomas por succión adecuadamente.

A los 9 días se le traslada de la incubadora a un nido térmico, y a los 14 días pasa a un nido normal. A los 18 días, ante la finalización de todos los estudios, la buena evolución y la buena ganancia de peso (2030 g, P5-P10), se decide el alta domiciliaria.

Los diagnósticos que se le aplican son:

- Prematuro con peso 1500-1749 g
- Hipospadias/genitales ambiguos en varón

Al alta se le recomienda seguir con lactancia materna o fórmula de inicio nº1 y tomar vitamina D3 6 gotas/24 horas vía oral. Además se le remite para control con su pediatra, y se le indica citarse para seguimiento en Endocrinología Pediátrica de manera preferente, y a las 2 semanas del alta en Urología Pediátrica.

En **noviembre de 2015**, a la edad de 1 mes, el paciente acude a Urgencias por aparición súbita de dolor y de un bultoma en el testículo derecho.

En la exploración física se palpa bultoma testicular derecho, indurado y sin signos de inflamación, con transiluminación negativa. El paciente presenta llanto intenso durante la exploración.

Se le realiza una ecografía escrotal, en la que se aprecia una hernia escrotal derecha sin signos de incarceration.

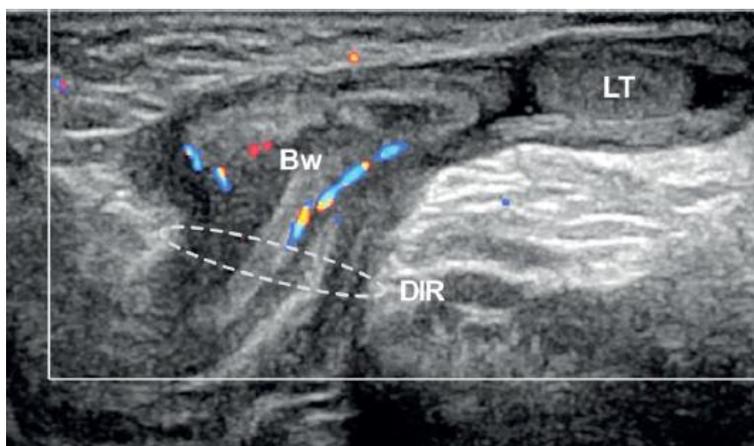


Figura 6.1. Estudio ecográfico de hernia inguinal indirecta izquierda reducible, presentada en un niño de 3 meses nacido prematuro a las 24 semanas de gestación. El estudio Doppler en proyección longitudinal del canal inguinal izquierdo muestra al intestino (Bw) herniándose a través del anillo inguinal profundo (DIR) hacia el canal inguinal. El intestino mantiene una vascularización normal. LT: testículo izquierdo.³⁹

Se solicita una interconsulta a Cirugía Pediátrica, en la que indican: paciente que se encuentra irritable y sin otra clínica asociada. A la exploración física presenta el abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación. Se observa un hipospadias escrotal ya conocido. El teste izquierdo se encuentra en bolsa, y es de tamaño, consistencia y morfología normal, no doloroso a la palpación y no horizontalizado. El teste derecho se encuentra en bolsa, y es de tamaño, consistencia y morfología normal, con una hernia inguinoescrotal sin signos de incarceration, que se consigue reducir mediante maniobras de taxis. Se realiza una ecografía escrotal y se observa hernia inguinoescrotal derecha.

Tras el diagnóstico de la hernia inguinoescrotal derecha no complicada, se le da de alta y se le recomienda acudir a Urgencias si se observan signos inflamatorios, el escroto muy rojo, duro y muy doloroso de manera persistente. También se le indica citarse de manera preferente en consulta externa de Cirugía Pediátrica.

En **enero de 2018**, a la edad de 2 años y 3 meses, el paciente ingresa para la reparación quirúrgica planificada de su hipospadias proximal en un primer tiempo.

En la exploración física previa a la intervención se define el hipospadias como de tipo escrotal con escroto bífido y se comprueba que ambos testes se encuentran en bolsa, sin otros hallazgos destacables. El estudio preoperatorio se encuentra dentro de la normalidad.

El procedimiento quirúrgico comienza con la realización de un punto de tracción en el glande. Se procede al diseño de zonas de corte y disección de las mismas. Se reseca la placa uretral que incurva el pene, liberando bridas y enderezándolo. Se encuentra una uretra proximal pelúcida y se coloca una sonda de Foley de 10 Fr. Se disecciona un colgajo vascularizado de prepucio dorsal, realizando una hemircuncisión dorsal. Se pasa a zona ventral realizando orificio en el centro, aunque queda más vascularizado en lado izquierdo. Se realiza una sutura del colgajo a la uretra proximal y otra del colgajo a la piel con Vycril 6/0. Se coloca un apósito Mepitel y vendaje compresivo. Se deja una sonda Foley 10 Fr a “doble pañal” (un primer pañal para las heces y el segundo con la sonda vesical).

Durante su ingreso presenta una evolución satisfactoria, por lo que se le da de alta con la recomendación de seguir con una vida y alimentación normales. Se hace hincapié en la necesidad de que beba muchos líquidos, y se le cita en consulta de Urología Pediátrica para revisión y retirada de la sonda uretral.

Ingresa de nuevo en **octubre de 2018**, a la edad de 3 años y 1 mes, para la realización del segundo tiempo de la cirugía, que consiste en la tubulización del colgajo de prepucio realizado en el anterior procedimiento.

Durante el procedimiento quirúrgico se realiza la tubulización del colgajo de 7 cm, sobre la sonda nº 10, dejando posteriormente una sonda nº 8. Se coloca un plano subcutáneo intermedio y se procede al cierre de piel con Vycril 6/0. Se termina con vendaje de la zona.

Dada la buena evolución se le da el alta. Se prescribe un antibiótico (amoxicilina-clavulánico) y un anticolinérgico (oxibutinina) hasta retirar sonda, y se le recomienda citarse para consultas de Urología Pediátrica a los 6 días.

A los 4 meses de la última intervención quirúrgica, en **febrero de 2019**, acude a Urgencias a la edad de 3 años y 5 meses por dolor abdominal.

En la exploración física el abdomen es doloroso a la palpación, sobre todo en fosa iliaca derecha (FID), siendo el resto de la exploración normal.

Ante la sospecha de una retención aguda de orina, se realiza un sondaje vesical con mínima salida de orina. Al persistir el dolor abdominal tras el sondaje se solicita una ecografía abdominal en la que se aprecia en región paraumbilical derecha una imagen en diana, sugestiva de invaginación intestinal ileo-cólica. No presenta náuseas ni vómitos y se encuentra afebril en todo momento.

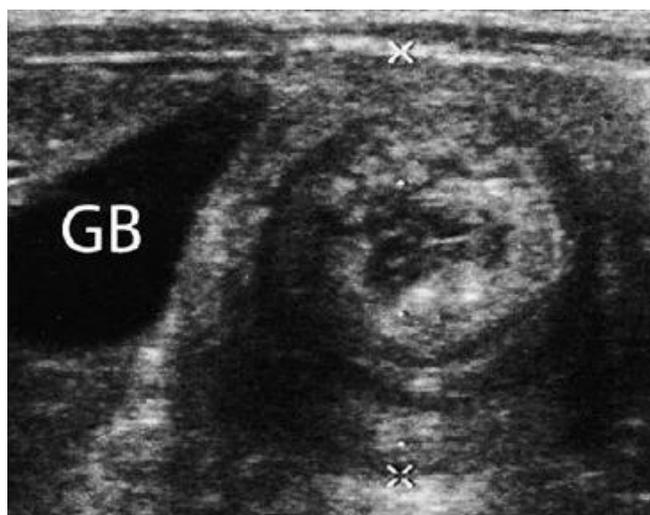


Figura 6.2. Corte axial ecográfico de una invaginación ileocólica en un niño de 35 meses. Signo de la diana. GB: vesícula biliar. ⁴⁰

Se interviene realizando un hidroenema con control ecográfico, consiguiendo la desinvaginación sin incidencias. Tras la intervención pasa a planta y reinicia tolerancia oral con buena aceptación y progresión. Se mantiene asintomático y afebril, por lo que es dado de alta a domicilio. Se prescribe Paracetamol por si aparece dolor y se le recomienda dieta blanda, sin forzar la ingesta, y revisión por parte de su pediatra.

7. DISCUSIÓN

Se define como hipospadias proximal a la aparición de un meato uretral con localización penoscrotal, escrotal o perineal. En la mayoría de las ocasiones, estas formas complejas de hipospadias se encuentran asociadas a un desarrollo incompleto de la piel ventral del prepucio y a una incurvación ventral peneana. Cuando además existe un escroto bífido o una criptorquidia, deja de denominarse hipospadias simple y pasa a definirse como DSD. Otras anomalías que aparecen frecuentemente asociadas son la hernia inguinal y el micropene. ^{1-3,20}

Los criterios usados para la clasificación no se encuentran bien descritos, por lo que no existe unanimidad. Aun así, normalmente se utiliza la localización del orificio del meato urinario para diferenciar el grado de hipospadias. ^{1,2,5}

El paciente del caso clínico es un recién nacido prematuro de 34 semanas en el que se descubren al nacimiento unos genitales ambiguos. El meato uretral del niño se encuentra localizado en el escroto por lo que se clasifica como proximal. El escroto no se encuentra fusionado y se observa también una ligera incurvación ventral peneana, por lo que se trata de una DSD. Además, al mes de vida presenta una hernia inguinal, que como hemos nombrado, es una de las patologías que con mayor frecuencia se ve asociada.

La etiopatogenia del hipospadias es multifactorial. La predisposición genética es uno de los factores que influyen en su aparición, siendo más comunes las formas monogénicas en los casos proximales. Además existen más de 200 síndromes que se asocian con hipospadias, pero sólo el 10% se incluye en uno de ellos. La asociación del hipospadias a otra anomalía genital sugiere una deficiencia hormonal durante la embriogénesis, por un desajuste entre los niveles de andrógenos y estrógenos, lo que podría estar provocado por la exposición intrauterina a disruptores endocrinos. También se le relaciona con la hipertensión arterial no tratada, la preeclampsia, el CIR y el parto prematuro. ^{1,2,6,11,13-16}

En nuestro caso destaca solamente un posible factor materno-placentario, ya que durante la gestación presentó CIR y oligoamnios, y tuvo un parto pretérmino. No se conocen familiares del paciente con hipospadias, ni tampoco se encuentran antecedentes familiares relevantes para el caso. Su genotipo es 46 XY, que corresponde al de un varón normal, y no se llevan a cabo más técnicas de estudio genético, por lo que no se tiene constancia de ninguna mutación genética que lo explique. No se le ha diagnosticado ningún síndrome que incluya el hipospadias proximal.

Tampoco se tiene constancia de que hubiera influencias por parte de ningún disruptor endocrino, aunque no se conoce si se incluyó en la anamnesis a los progenitores la valoración de la utilización de pesticidas, cosméticos, plásticos y/o fármacos.

Para el diagnóstico, toda la bibliografía revisada recomienda la intervención de un equipo multidisciplinar. En nuestro caso clínico intervienen profesionales del área de la pediatría, endocrinología, urología y cirugía pediátrica, además de los servicios de laboratorio y radiodiagnóstico. Los pasos que se han seguido para el diagnóstico de nuestro paciente vienen registrados en el protocolo no publicado para el diagnóstico y tratamiento del hipospadias del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), y son similares a los que sugiere la literatura actual respecto al tema.²¹

1. En primer lugar, es importante investigar los **antecedentes personales y familiares** del paciente. Nuestro paciente no tiene ningún familiar que presente la misma anomalía u otra que sea relevante para el caso. Los únicos antecedentes personales a destacar, como se ha nombrado anteriormente, son el CIR, el oligoamnios y la prematuridad.^{1,2,14}
2. Es necesaria una **exploración física exhaustiva**, tanto general como genital. Se debe definir la localización concreta del meato uretral y de la divergencia de los cuerpos cavernosos. También es relevante conocer la longitud del pene y saber si existe chordee. La DAG es otra medida que aparece en la bibliografía, ya que su disminución es directamente proporcional a la gravedad del cuadro. En este caso el pene mide 3 cm, lo que se considera normal para un recién nacido. Presenta un escroto bífido con gónadas palpables y, según da a entender el informe del primer procedimiento quirúrgico, también existe chordee. El meato es interesrotal y no se tiene en cuenta la medida de la DAG.^{1,2,23}
3. Se recomienda estudiar el **cariotipo** para descartar anomalías cromosómicas. En este caso el paciente presenta un genotipo masculino normal 46 XY.²
4. Se debe realizar un **estudio hormonal**. La bibliografía destaca a la 17-OHP como la primera hormona a valorar, para que junto con los datos electrolíticos se pueda descartar rápidamente un cuadro tan grave como es la HSC. Otras hormonas que se deben tener en cuenta son la AMH, la hCG, la T, la DHT y la A, cuyos valores son importantes para realizar el diagnóstico diferencial.^{2,21,22}
En nuestro caso la 17-OHP se encuentra dentro de la normalidad. La S DHEA sí que se encuentra aumentada (18,62 mg/ml, normal < 3,03 mg/ml), lo que podría indicar un posible trastorno de la glándula suprarrenal. Sin embargo, al no presentar alteraciones hidroelectrolíticas ni criptorquidia se descarta la hiperplasia suprarrenal congénita.

La T presenta un aumento tan discreto (0,77 ng/ml, normal < 0,75 ng/ml) que no es relevante. Faltaría una determinación de la DHT, que sería necesaria para establecer un posible diagnóstico tanto de un SIA parcial como de un déficit de la enzima 5-alfa reductasa. Tampoco tenemos datos de la AMH, la A y la hCG.

5. Como **pruebas de diagnóstico por imagen** la bibliografía recomienda realizar una ecografía abdomino-pélvica para determinar si se encuentran presentes los derivados de los conductos de Müller. En nuestro paciente la misma indica que no se presentan útero, ovarios o vagina. Esto permite descartar un trastorno ovotesticular, una DGC y un SCMP. Si aun después de realizar la ecografía existen dudas diagnósticas, se indica realizar una genitografía con contraste o una RMN. En nuestro caso no se tienen en cuenta, pero sí que se realizan dos exploraciones que no se nombran en la bibliografía; una ecografía transfontanelar, que indica una ligera dilatación del ventrículo derecho persistente en controles posteriores considerada no relevante, y una radiografía de tórax que resulta normal.^{2,21}
6. Si se cree oportuno se puede realizar un **estudio genético**, gracias al avance en las técnicas de diagnóstico molecular. En nuestro caso no se ha realizado, por lo que no se conocen los posibles genes implicados y no se puede realizar un correcto consejo genético a los progenitores.^{2,21}

Con estos datos sólo podemos indicar que se trata de un trastorno idiopático.

La solución final es la reparación quirúrgica de la anomalía. Aunque existe cierta controversia al respecto, normalmente se descarta el tratamiento hormonal preoperatorio con testosterona, ya que existen estudios recientes que indican efectos negativos sobre la cicatrización. El protocolo del HUMS tampoco lo recomienda, por lo que en nuestro paciente no se realiza.^{1,24}

Existe consenso en cuanto a la edad óptima para intervenir, y es entre los 6 y los 18 meses de vida, con el objeto de minimizar la carga psicológica que pueda suponer el recuerdo de la intervención. El protocolo del HUMS recomienda que la intervención quirúrgica se realice entre los 18 y los 24 meses. No se conoce la razón, pero en nuestro caso comienza un poco más tarde, a los 2 años y 3 meses de edad.^{1,24,25}

Le elección de la técnica final debe realizarse intraoperatoriamente según el nivel de división del cuerpo esponjoso. Dependiendo de la gravedad del caso y de la experiencia del cirujano se puede optar por una cirugía en uno o dos tiempos. Lo más importante es mantener en cualquier caso una buena vascularización de la placa uretral para poder utilizarla en la reconstrucción de la uretra.^{24,25}

En el protocolo del HUMS tampoco se indica una técnica en concreto. En nuestro paciente se utiliza finalmente la técnica de Bracka, en dos tiempos.^{25,30}

En un primer tiempo se endereza el pene y se coloca un colgajo de prepucio para crear una placa para la neouretra. Al menos 6 meses más tarde, en nuestro caso pasan 10, se procede a la tubulización del colgajo. Se recomienda utilizar instrumentación y suturas finas, en este caso se usa Vycril de 6/0.^{24,25,30}

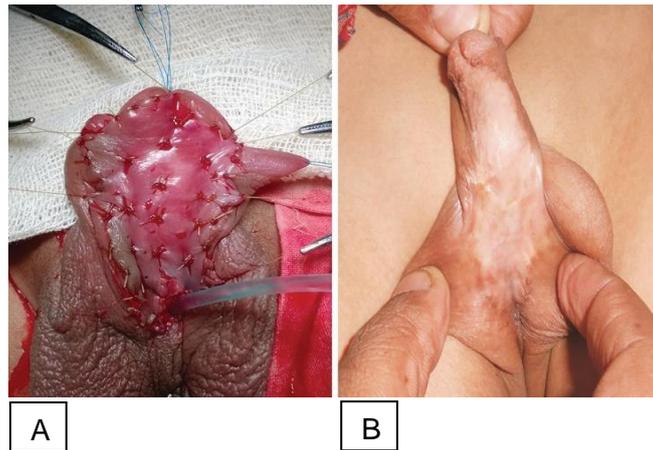


Figura 7.1. A) Primer tiempo quirúrgico de la técnica Bracka. Injerto libre acolchado de la piel interna del prepucio. B) Injerto bien adherido en el momento del segundo tiempo quirúrgico.³⁰

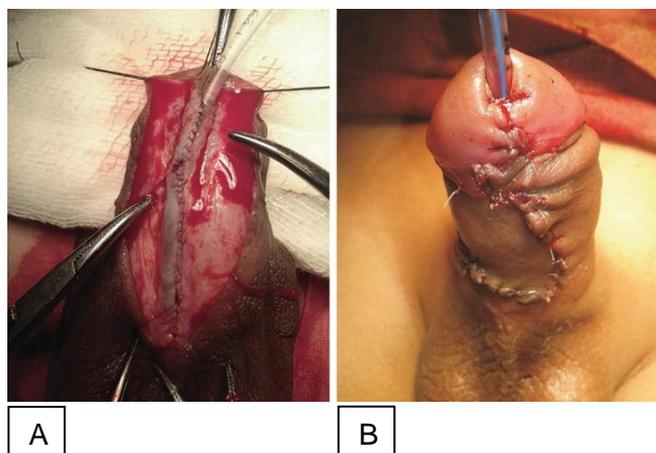


Figura 7.2. Segundo tiempo quirúrgico. A) Uretroplastia completa. B) Apariencia final al terminar la reparación quirúrgica.³⁰

Como técnica anestésica, la mayor parte de los artículos revisados aconsejan una anestesia general complementada con epidural, que ayude en la analgesia postoperatoria. Sin embargo existen otros autores que abogan por un bloqueo peneano, ya que sugieren que disminuye el riesgo de fístula uretrocutánea. En el caso del paciente presentado no se conoce la técnica que se utilizó, y es algo que no viene contemplado en el protocolo del HUMS.^{24,25,30,31}

Es necesario un seguimiento a largo plazo tras la reparación quirúrgica para valorar las complicaciones, ya que pueden aparecer hasta años después. Surgen en aproximadamente la mitad de los casos y son mucho más frecuentes en las formas proximales. Dentro de ellas cabe destacar la fístula uretrocutánea, la dehiscencia del glande y la estenosis del meato uretral. Algunos artículos indican una necesidad de reintervenir a alrededor del 25% de las formas proximales.³²⁻³⁷

El seguimiento de nuestro paciente se lleva a cabo desde el servicio de Urología Pediátrica, y a fecha de hoy no hay constancia por parte de su Pediatra de que se hayan producido complicaciones derivadas de la reparación quirúrgica.

Como dato curioso, se debe hacer referencia al hecho de que, a los 4 meses de ser intervenido, el paciente acude a Urgencias debido a una invaginación ileo-cólica que es resuelta de manera satisfactoria. No se encuentra información en la literatura sobre la asociación de esta patología con el hipospadias o su reparación quirúrgica. Tras este incidente no ha acudido a revisión con su Pediatra.

8. CONCLUSIONES

- El hipospadias en general es la segunda malformación congénita más frecuente en los hombres, después de la criptorquidia. El 15% son formas proximales.
- Aunque la clasificación del hipospadias no está estandarizada, normalmente se utiliza la localización del meato uretral como medio para diferenciar los diferentes grados.
- Toda la uretra tiene origen en el seno endodérmico. La uretra distal se crea gracias a la diferenciación del urotelio endodérmico en tejido escamoso.
- La etiopatogenia de hipospadias es multifactorial; existen factores de predisposición genética, estimulaciones hormonales prenatales inadecuadas, factores materno-placentarios e influencias medioambientales.
- Es necesario un equipo multidisciplinar para su evaluación y manejo, destacando como pruebas complementarias el estudio hormonal, el cariotipo y la ecografía abdomino-pélvica.
- La edad óptima para realizar la reparación quirúrgica es entre los 6 y los 18 meses, aunque en el protocolo del Hospital Miguel Servet se recomienda entre los 18 y los 24 meses.
- No hay unanimidad en cuanto a la elección de la técnica quirúrgica.
- La probabilidad de que aparezcan complicaciones postquirúrgicas es de aproximadamente un 55%. La mayor tasa de complicaciones se presenta en las formas proximales, concretamente en las perineales.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Horst HJR, De Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr*. 2017;176(4):435-41.
2. Audí L, Fernández-Cancio M. Etiopatogenia del hipospadias. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5(1):53-68.
3. Kraft KH, Shukla AR, Canning DA. Hypospadias. *Urol Clin North Am*. 2010;37(2):167-81.
4. Baskin L. What is hypospadias? *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(5):409-18.
5. Snodgrass W, Macedo A, Hoebeke P, PDE Mouriquand. Hypospadias dilemmas: A round table. *J Pediatr Urol*. 2011;7(2):145-57.
6. Kojima Y, Kohri K, Hayashi Y. Genetic pathway of external genitalia formation and molecular etiology of hypospadias. *Journal of Pediatric Urology*. 2010;6(4):346-54.
7. Fernández N, Pérez J, Zarante I. ¿Son las hipospadias la expresión de diferentes enfermedades? MAMLD1: un nuevo gen candidato para hipospadias. *Urol Colomb*. 2015;24(3):155-60.
8. Sadler TW. *Embriología médica*. 12ª edición. Barcelona: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
9. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica*. 9ª edición. Barcelona: Elsevier; 2013.
10. Kluth D, Fiegel HC, Geyer C, Metzger R. Embryology of the distal urethra and external genitals. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(3):176-87.
11. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation*. 2012;84(3):261-8.
12. Carlson BM. *Embriología humana y biología del desarrollo*. 5ª edición. Barcelona: Elsevier; 2014.
13. Wang MH, Baskin L. Endocrine Disruptors, Genital Development, and Hypospadias. *J Androl*. 2008;29(5):499-505.
14. Arias D, Astudillo M, Rayo J, Rodríguez D, Vallejo D, Moreno F. Generalidades de la señalización molecular durante el desarrollo embrionario: El caso del Sonic Hedgehog. *Salutem Scientia Spiritus*. 2016;2(2):24-31.
15. Van der Zanden LFM, Van Rooij IALM, Feitz WFJ, Franke B, Knoers NVAM, Roeleveld N. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update*. 2012;18(3):260-83.

16. Haraux E, Braun K, Buisson P, Stéphan-Blanchard E, Devauchelle C, Ricard J et al. Maternal Exposure to Domestic Hair Cosmetics and Occupational Endocrine Disruptors Is Associated with a Higher Risk of Hypospadias in the Offspring. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1):27-41.
17. Springer A, Van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol*. 2016;12(3):152-8.
18. Bergman JEH, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJM, Addor MC et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol*. 2015;33(12):2159-67.
19. Fernández N, Pérez J, Monterrey P, Poletta FA, Bägli DJ, Lorenzo AJ et al. ECLAMC Study: prevalence patterns of hypospadias in South America: multi-national analysis over a 24-year period. *Int Braz J Urol*. 2017;43(2):325-34.
20. Kearsey I, Hutson JM. Disorders of sex development (DSD): not only babies with ambiguous genitalia. A practical guide for surgeons. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(3):355-61.
21. Rodríguez-Estévez A, Grau G, Vela A, Rica I. Avances en el diagnóstico clínico, bioquímico y molecular de las 46,XY Diferencias en el Desarrollo Sexual. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015;6(2):7-14.
22. Molina S, Polanía DF, Osorio P, Pérez J. Diagnóstico prenatal de ambigüedad genital, correlación posnatal y revisión de la literatura. *Univ. Méd*. 2008;49(2):259-76.
23. Gilboa Y, Perlman S, Kivilevitch Z, Messing B, Achiron R. Prenatal Anogenital Distance Is Shorter in Fetuses With Hypospadias. *J Ultrasound Med*. 2017;36(1):175-82.
24. Keays MA, Dave S. Current hypospadias management: Diagnosis, surgical management, and long-term patient-centred outcomes. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1-2Suppl1):S48-53.
25. Díaz S, Crespo L, García-Matres MJ, González-Chamorro F. Hipospadias primario. *Arch. Esp. Urol*. 2014;67(1):46-53.
26. Wu M, Chen F, Xie H, Lv Y, Huang Y, Liu Y et al. Management of failed hypospadias: choosing the right method and achieving optimal results. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(10):1795-800.
27. Snodgrass W, Bush N. Primary hypospadias repair techniques: A review of the evidence. *Urol Ann*. 2016;8(4):403-8.
28. Singal AK, Dubey M, Jain V. Transverse preputial onlay island flap urethroplasty for single-stage correction of proximal hypospadias. *World J Urol*. 2016;34(7):1019-24.

29. 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.* 2009;5(4):300-6.
30. Joshi RS, Bachani MK, Uttarwar AM, Ramji JI. The Bracka two-stage repair for severe proximal hypospadias: A single center experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2015;20(2):72-6.
31. Taicher BM, Routh JC, Eck JB, Ross SS, Wiener JS, Ross AK. The Association between Caudal Anesthesia and Increased Risk of Postoperative Surgical Complications in Boys Undergoing Hypospadias Repair. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(7):688-94.
32. Dokter EM, Mouës CM, Van Rooij IALM, Van der Biezen JJ. Complications after Hypospadias Correction: Prognostic Factors and Impact on Final Clinical Outcome. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(2):200-6.
33. Long CJ, Chu DI, Tenney RW, Morris AR, Weiss DA, Shukla AR et al. Intermediate-Term Followup of Proximal Hypospadias Repair Reveals High Complication Rate. *J Urol.* 2017;197(3):852-8.
34. Lu YC, Huang WY, Chen YF, Chang HC, Pong YH, Shih TH et al. Factors associated with reoperation in hypospadias surgery: A nationwide, population-based study. *Asian J Surg.* 2017;40(2):116-22.
35. Keays MA, Starke N, Lee SC, Bernstein I, Snodgrass WT, Bush NC. Patient Reported Outcomes in Preoperative and Postoperative Patients with Hypospadias. *J Urol.* 2016;195(4):1215-20.
36. Zheng D, Fu S, Li W, Xie M, Guo J, Yao H et al. The hypospadias classification affected the surgical outcomes of staged oral mucosa graft urethroplasty in hypospadias reoperation. An observational study. *Medicine.* 2017;96(47):8238-42.
37. Long CJ, Canning DA. Proximal hypospadias: we aren't always keeping our promises. *F1000Res.* 2016;5(11):2379-85.
38. Örtqvist L, Fossum M, Andersson M, Nordenström A, Frisén L, Holmdahl G et al. Sexuality and fertility in men with hypospadias; improved outcome. *Andrology.* 2017;5(2):286-93.
39. Sameshima YT, Yamanari MG, Silva MA, Neto MJ, Funari MB. The challenging sonographic inguinal canal evaluation in neonates and children: an update of differential diagnoses. *Pediatr Radiol.* 2017;47(4):461-72.
40. Ayaz UY, Dilli A, Ayaz S, Api A. Ultrasonographic findings of intussusception in pediatric cases. *Med Ultrason.* 2011;13(4):272-6.