

סמנים באולטרה-סאונד

לאיתור תסמונת דאון בטרימסטר השני

אושר במועצת האיגוד בתאריך 8.5.2013

נייר משותף של

איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל

והאיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה

רקע:

בדיקת אולטרה סאונד לשם סקירת מערכות ושילית מומים אנטומיים בעובר הנה בדיקה המבוצעת בשיגרה במהלך ההריון בין השבועות 19 ל-25 (נייר עמדה מס' 8 של האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה), והמסמך הנוכחי מתייחס לסמנים המתגלים בעת סקירת מערכות.

אולטרה סאונד מזהה סמנים רכים (Soft sonographic markers) שחלקם נמצאו קשורים לתסמונת דאון ולליקויים כרומוזומיים אחרים בעובר. סמן סונוגרפי (marker) מוגדר כממצא אנטומי, שאיננו ליקוי אבנורמלי המצוי בעיקר בעוברים בריאים ולכן יש המגדירים אותו כ normal variant. סמנים אלה בחלקם מעלים את הסיכון לליקוי כרומוזומי בעובר ואולם בניגוד לליקויים אנטומיים ברובם המכריע אין להם משמעות קלינית נוספת. בניגוד לליקויים אנטומיים, הסמנים הרכים אינם ספציפיים. משהודגם ממצא רך, יש לחפש ממצאים נוספים, שכן הימצאותם של מספר ממצאים רכים תעלה משמעותית את דרגת הסיכון לתסמונת דאון בהשוואה לקיומו של ממצא יחיד. יש לציין כי סמנים סונוגרפיים רכים הם ממצא שכיח למדי, ומאותרים בכ-15%-10 מההריונות בטרימסטר השני ולכן ברוב המקרים אין הצדקה רפואית לבצע בדיקה פולשנית לכל אישה בה מתגלה סמן בודד. בחישוב הסיכון לתסמונת דאון יש להתחשב בסיכון הרקע שנקבע לפי: גיל האישה בלבד ו/או בתוספת שקיפות עורפית, combined test (סקר שלישי ראשון), תבחין משולש, תבחין מרובע, contingnet או integrated test. השיקול בין תוצאות הסקר וממצאי האולטראסאונד מתבצע ע"י הכפלת סיכון הרקע (עפ"י הגיל, השקיפות והסקר הביוכימי שבוצע) ב-Likelihood Ratio (LR). של הממצא הסונוגרפי.

צורת החישוב:

קיימת האפשרות לחשב לכל סמן דרגת סיכון לנשאות לתסמונת דאון. דרגת סיכון זו נקראת Likelihood Ratio (LR), והיא מחושבת לפי הנוסחה הבאה:

$$\frac{\text{שכיחות הממצא בקרב האוכלוסייה עם תסמונת דאון}}{\text{שכיחות הממצא בקרב כלל האוכלוסייה}} = \text{LR}$$

דוגמאות להמחשת החישוב: אם לאישה יש סיכון רקע של 1:800, סמן שה LR שלו הוא 2, יעלה את הסיכון ל 1:400, סמן שה LR שלו 1 לא ישנה כלל את הסיכון. בכל מקרה שהשקול נותן תוצאה של סיכון הגדול מ 1:380 יש להפנות לרופא גנטיקאי או ליועץ גנטי שהוסמך על ידו ונמצא באחריותו לשם ייעוץ גנטי.

הסמנים הרכים הנפוצים בהם יעסוק נייר העמדה הינם:

- 1) קפל עורף מעובה (Thickened nuchal fold)
- 2) מעי היפר-אקוגני (Hyperechoic bowel)
- 3) קיצור העצמות הארוכות (Shortened limbs)
- 4) מוקד אקוגני בלב (Echogenic intracardiac focus)
- 5) ציסטה כורואידלית (Choroid plexus cyst)
- 6) הרחבה קלה של אגני כליות (Pyelectasis)
- 7) עורק טבורי יחיד (Single umbilical artery)

ייעוץ גנטי

ייעוץ גנטי עפ"י החוק יכול להינתן ע"י רופא גנטיקאי, יועץ גנטי או רופא מומחה בתחום מומחיותו, כולל מומחה ביילוד וגניקולוגיה (חוק מידע גנטי-2000, חוזר מינהל רפואה 47/2011, חוזר שרותי בריאות הציבור 18/2012). במידה והממצא מצדיק פעולה פולשנית בהריון, או שיש ספק בצורך בפעולה פולשנית, הגורם האחראי לכך והרשאי לאשר זאת הינו רופא גנטיקאי או יועץ גנטי שהוסמך על ידו ונמצא באחריותו.

מטרות נייר העמדה:

1. קביעת סטנדרטים אחידים בהעברת המידע הנמסר לנבדקת בכל הקשור לזיהוי סמן רך יחיד
 2. קביעת הוריות לייעוץ גנטי
 3. קביעת המלצות לבירור בכל סמן
 4. גיבוש עמדה אחידה של שני האיגודים העוסקים בתחום
- נייר העמדה המשותף יועבר למשרד הבריאות כהמלצה לשינוי בחוזר מנהל הרפואה משנת 1998.

קפל צווארי (Nuchal fold)

תיאור הממצא:

קפל עורפי מעובה הוא ממצא מוכר ושכיח אצל תינוקות עם תסמונת דאון. קפל צווארי מעובה הינו ביטוי להתעבות הרקמות הרכות בעורף העובר. כבר ב-1985 ואח"כ בעבודות נוספות, הוצע כממצא סונוגרפי יחיד המצביע על סיכון יתר לתסמונת דאון. הממצא קיים ב 50-80% מהיילודים עם תסמונת דאון.

תנאי המדידה:

מדידת קפל העורף מתקבלת בחתך אקסיאלי של ראש העובר הכולל את המוחון, העצם האוקסיפיטלית, Cavum Septi Pellucidi (CSP) והתלמוס, מעט מתחת ובאלכסון למישור של מדידת הקוטר הבי-פריאטלי (Biparietal Diameter [BPD]). יש לכלול בתמונה את המוחון בשלמותו.

סמני המדידה ממוקמים על הקצה החיצוני של העצם האוקסיפיטלית והקצה החיצוני של העור.

הגדרת ערך לא תקין:

מ- 14+0 עד 18+6 שבועות גדול שווה 5 מ"מ,
מ- 19+0 עד 24+0 שבועות גדול שווה 6 מ"מ.

: Likelihood ratios (LR)

בספרות טווח רחב של LR. הערך שנקבע הינו 17. אין חשיבות גדולה לחישוב הסיכון במקרה זה.

המלצות:

1. ייעוץ גנטי ודיקור מי שפיר
2. ברור זיהומי TORCH & Parvo Virus
3. אקו קרדיוגרפיה עוברית

מעיי היפר אקוגני

תיאור הממצא:

הדיות מעיי השווה או גבוהה מזו של עצם (מדובר בדרך כלל על עצם הכסל - iliac bone). יש להתייחס לממצא של מעיי אקוגני משבוע 18+0 ועד שבוע 24+0. שכיחות 0.2%-1.8%.

הערכה סונוגרפית:

בכל מצב שבו קיים חשד, יש להוריד את ה-GAIN של המכשיר עד למינימום כדי להשוות בין אקוגניות העצמות לזו של המעי. יש לזכור כי תוכנות עיבוד תמונה מתקדמות עשויות להשפיע על מידה האקוגניות של המעי. באופן כללי מתמרים בתדר גבוה מדגימים מעיי אקוגני גם בעוברים תקינים, לכן אין לבצע אבחנה של מעיים אקוגנים במתמר נרתיקי בגלל התדר הגבוה שלו.

אטיולוגיה:

- ממצא זה הינו לעיתים וריאנט של הנורמה: נמצא ב-0.5% מהעוברים הבריאים.
- דימום תוך רחמי: במצבים אלו העובר בולע מי שפיר דמיים ונוצר מראה אקוגני של תוכן המעי. עבודות הראו אקוגניות מוגברת של המעי עד 4 שבועות לאחר דיקור מי שפיר, סיסי שליה או דיקור חבל טבור.
- הפרעות כרומוזומיות: במרבית המקרים מדובר בתסמונת דאון (טריזומיה 21) אולם יש דיווחים גם על הפרעות אחרות: טריזומיה 18, טריזומיה 13 ותסמונת טרנר. בנוכחות מעיי היפראקוגני הסיכון להפרעה כרומוזומית נע בין 0.9%-16%. העליה בסיכון לתסמונת דאון הינה פי 6-10. הסיכון תלוי בנוכחות גורמים נוספים והערכת סיכון הרקע. מעיי היפראקוגני תואר גם במקרים של ממצא מבודד. כממצא מבודד הסיכון סביב 1.4%.
- Cystic Fibrosis: הסיכון ל CF בנוכחות מעיי אקוגני בעבודות שונות הינו סביב 2%.
- זיהום תוך רחמי: בעיקר מדובר על הדבקה של העובר ב CMV אולם קיימים דיווחים גם על מזהמים נוספים כולל טוקסופלזמה, פרווירוס B19, וריצלה, אדמת, והרפס. הסיכון לנוכחות זיהום תוך רחמי 0%-9.9%.
- מום מבני של מערכת העיכול חסימה/אטרזיה
- סיכון יתר ל IUGR

- סיכון יתר למות עובר ברחם
- סיכון מוגבר ללידה מוקדמת
- באופן כללי הסיכון לממצא פתולוגי/תוצאת היריון לא תקינה בהריונות בהן נקבעת אבחנה של מעי אקוגני הינו 37% - 30%. כלומר, במעל 50% מהמקרים הסיבה לממצא לא ידועה, הפרוגנוזה טובה ונולד תינוק בריא.

Likelihood Ratio לתסמונת דאון : 6

המלצות :

- ייעוץ גנטי
- בירור זיהומי כולל TORCH and PARVO VIRUS B19 .
- בדיקה גנטית למחלת CF. (יש לשקול הפניית שני בני הזוג לבדיקה).
- סקירת מערכות, סקירה מכוונת לשלילת מומים במערכת עיכול ואקו לב עובר.
- מעקב סונוגרפי אחר מראה המעי, נוזל בחלל הבטן, הרחבת לולאות מעי, גדילת העובר, מראה השליה, כמות מי השפיר.
- מעקב היריון בסיכון גבוה.

קיצור עצם הירך (פמור)

תיאור הממצא:

פרטים עם תסמונת דאון הינם לעיתים קרובות בעלי קומה נמוכה. על כן, אצל עוברים עם תסמונת דאון ניתן לעיתים להדגים קיצור של הפמור (שאינו בקורלציה למדדי הראש) וזאת בהשוואה לעוברים בריאים בגיל היריון זהה. קיימת שונות באורך עצם הפמור בין קבוצות אתניות שונות ויש הממליצים להתאים את הנומוגרמות על פי האוכלוסיה הנבדקת. כעיקרון, לצורך חישוב הסיכון לתסמונת דאון יש צורך להתבסס על חישוב ה-LR של קיצור הפמור.

מדידה סונוגרפית:

יש לבדוק את אורך הפמור כך שהעצם הינה בניצב לקרן האולטרה סאונד. בתמונה יש להדגים את ה-epiphyseal cartilages-דו-צדדית ואולם לא להכלילם במדידה. יש להתייחס לאורך עצם הירך כסמן להפרעה כרומוסומית רק מעבר לשבוע 20.

הגדרת ערך לא תקין:

קיימים קריטריונים שונים להערכת פמור קצר:

1. $BPD/femur\ length\ ratio > 1.5SD$

2. $Observed/expected\ femur\ length\ ratio\ (based\ on\ BPD) < 0.91$

Observed/expected

3. מתחת $SD2$

4. מתחת אחוזון 5

5. מתחת אחוזון 2.5

ההמלצה: להשתמש בקריטריון של פמור קצר מ 2 סטיות תקן (אחוזון 2.5 לפי Hadlock)

חשיבות הממצא:

ממצא של עצם ירך קצרה מעלה סיכון לבעיות הבאות:

1. הפרעות כרומוסומיות

- Bone dysplasia .2
- IUGR .3

LR לתסמונת דאון: 2

המלצות:

1. ייעוץ גנטי.
2. מעקב גדילה כל 2-3 שבועות ואם והפער מחמיר ו/או מתגלים ממצאים אחרים המחשידים לדיספלזיה שלדית – בדיקה סונוגרפית מכוונת לכלל העצמות הארוכות וסימנים נוספים הקשורים ב- skeletal dysplasia .

מוקד אקוגני בלב (Echogenic Intracardiac Focus)

תיאור הממצא:

הממצא נראה בחתך ארבעת מדורי הלב כנקודה לבנה באקוגניות כשל עצם. מוקד אקוגני בלב הוא ממצא הנצפה באולטרה סאונד בכ-5% באוכלוסיה הכללית. מוקד אקוגני אינו קשור לשכיחות גבוהה יותר של מומי לב, אך נמצא ששכיחותו היא בכ-28% מהעוברים עם תסמונת דאון. קיים בספרות ויכוח על הקשר של הממצא לתסמונת דאון, בעיקר אצל נשים בסיכון נמוך. נמצא גם שתוספת הסיכון גדולה יותר כאשר המוקד מופיע בחדר הימני, בשני החדרים או כאשר יש ריבוי מוקדים. אין משמעות לממצא בהיבט של תיפקוד הלב בעתיד.

הערכה סונוגרפית:

המוקד האקוגני מודגם באזור השריר הפפילרי של החדר והוא בולט במיוחד כשהבדיקה נעשית מכיוון חוד הלב וכיוון קרן האולטרה סאונד מקביל למחיצה הבין חדרית. המוקד מופיע לרוב בחדר השמאלי (88%), אך ניתן לראותו גם בחדר הימני (7%) או בשניהם (5%).

LR לתסמונת דאון:

מוקד אקוגני בחדר שמאל – 1.5
מוקד אקוגני בחדר ימין, מוקדים מרובים – סיכון מוגבר אך לא ניתן לקבוע LR

המלצות:

מוקד אקוגני בחדר שמאל: חישוב הסיכון המשוקלל ואם קטן מ 1:380 המשך מעקב שיגרת. אם גדול מ 1:380 הפניה לרופא גנטיקאי/יועץ גנטי שהוסמך על ידו ונמצא באחריותו. בהימצא מוקד אקוגני בחדר ימין, ב-2 החדרים, או מוקדים מרובים יש להפנות לגנטיקאי/יועץ גנטי שהוסמך על ידו ונמצא באחריותו.

Choroid Plexus Cyst (CPC)

תיאור הממצא:

ממצאים ציסטיים קטנים (< 3 מ"מ) הנמצאים בכורואיד פלקסוס שבחדרים הצדדיים של מוח העובר והמאובחנים בין שבועות 14-24 להריון. הממצא מדווח בכ-1-3% מהאוקולוסייה הכללית. אין קשר בין גודל הממצא או בין קיומם של מס' הממצאים לבין הסיכום לתסמונת דאון.

CPC נצפה בכ-50% מהעוברים עם טריזומיה 18 ונדיר כמימצא בודד. לממצא אין משמעות לגבי התפתחות המוח בעתיד. אין לדווח על CPC כאשר מודגם כורואיד פלקסוס במראה "מנומר" או רישתי אך ללא מבנה ציסטי מוגדר ותחום.

מדידה סונוגרפית:

הדגמת ה-CPC באמצעות בדיקת אולטרה סאונד נעשית בחתך אקסילי של המוח בגובה החדרים הצדדיים.

LR לתסמונת דאון: ה-LR הינו 1.0

המלצות:

- סקירת מערכות
- מעקב שיגרת
- יש לתעד את הממצא ואין צורך בבירור נוסף (ולציין זאת בדו"ח הסקירה)

עורק טבורי יחיד

Single Umbilical Artery

תיאור הממצא:

המצאות של עורק אחד או ניוון של אחד העורקים. שכיחות ממצא זה באוקולוסייה הכללית כ-1-0.5% (5% באחד מתאומים). ממצא זה כממצא יחיד אינו מעלה את הסיכון להפרעה כרומוסומית אך השכיחות של מלפורמציות מבניות הינה 20-40%, בעיקר מומי לב, שלד, כליות ומערכת עיכול. כמו כן יש עליה בסיכון ל-IUGR.

הערכה סונוגרפית:

בדיקת אולטרה סאונד של מספר העורקים בחבל הטבור אפשרית בחתך רוחבי או אורכי של חבל הטבור. אפשר לבדוק גם בכניסה לבטן העובר, או בכניסתו לשליה וכן סביב שלפוחית השתן. דופלר צבע יכול לסייע באבחנה.

LR לתסמונת דאון: ה-LR הוא 1.0

המלצות:

- סקירת מערכות
- אקורדיוגרפיה עוברית
- מעקב גדילה במהלך ההריון
- אם ומתגלה ממצא נוסף הפניה לרופא גנטיקאי/יועץ גנטי שהוסמך על ידו ונמצא באחריותו

הרחבת קלה של אגני כליה

Mild Pyelectasis

הגדרה:

- הרחבת אגני הכליות הינו ממצא היפואקוגני עגול או אליפטי הממוקם באגן הכליה. הגדרה של הרחבת אגנים תלויה בשבוע ההריון וברוב העבודות היא מוגדרת כדלהלן:
1. מ- 14+0 עד 19+6 שבועות, 4 מ"מ ומעלה
 2. מ- 20+0 עד 29+6 שבועות, 6 מ"מ ומעלה
 3. משבוע 30+0 והלאה, 7 מ"מ ומעלה
- הרחבת אגני הכליות מודגמת בכ-2-3% מהעוברים התקינים בטווח שבועות 16-26.

משמעות:

1. ברוב המקרים הממצא נעלם עצמונית עד גיל שנה ואינו דורש התערבות.
 2. קשר לבעיה כליתית: במקרים בהם ההרחבה נשארת במהלך ההריון היא דורשת מעקב לאחר הלידה.
- הרחבה מעל 8 מ"מ דווחה ב- sensitivity של 91% ו- specificity של 72% להידרונפרוזיס לאחר הלידה. כאשר מתייחסים למדדים לפי שבועות הרי הרחבה מעל 5 מ"מ בשבוע 15-20, מעל 8 מ"מ בשבוע 20-30 ומעל 10 מ"מ מעל שבוע זה מייצגים קבוצה בסיכון גבוה לצורך התערבות ניתוחית לאחר הלידה.
3. קשר לתסמונת דאון: הרחבת אגנים קלה ובדידה תוארה ב- 2% מעוברים עם תסמונת דאון. המסקנה העולה מהעבודות שכאשר מדובר בממצא בדיד אין אינדיקציה לדיקור מי שפיר.

מדידה סונוגרפית:

המדידה מתבצעת בחתך אקסיאלי של בטן העובר. הסמנים ממוקמים בקצה החיצוני של אגן הכליה. יש להדגים את אגן הכליה בחתך מקסימאלי anterior-to-posterior.

LR לתסמונת דאון: LR הינו 1.0

המלצות:

1. אם התגלה לפני שבוע 20 יש לבדוק שוב במסגרת סקירת המערכות.
2. אם התגלה בסקירת מערכות לאחר שבוע 20, מומלץ מעקב אחר אגני הכליה וכמות מי שפיר בשבוע 30-32
3. כאשר קוטר אגן הכליה מעל 10 מ"מ או שיש מימצאים נוספים יש להפנות לרופא גנטיקאי/יועץ גנטי שהוסמך על ידו ונמצא באחריותו ונפרולוג/אורולוג ילדים.

ריבוי סמנים

מודגש שבכל מקרה של קיום יותר מסמן אחד, גם אם ה- LR שלהם הוא 1, יש להפנות לרופא גנטיקאי/יועץ גנטי שהוסמך על ידו ונמצא באחריותו.

ממצאים נוספים

בספרות המקצועית מתוארים ממצאים סונוגרפיים רבים נוספים להפרעות כרומוסומיות,

אך הרגישות של מימצאים אלה נמוכה מאד ואין מחקרים מספיק גדולים ומשמעותיים המוכיחים את המשמעות שלהם. לכן גילוי ממצאים אלה אינו מהווה הוריה לבירור נוסף.

הועדה המשותפת שניסחה את הנייר הסופי:

פרופ' משה בן-עמי
פרופ' רוני טפר
פרופ' רוני מימון
ד"ר ישראל שפירא
ד"ר עמי זינגר
פרופ' צבי בורוכוביץ'

שותפים לכתיבה: חברי הועד של החברה לאולטרה-סאונד במיילדות וגינקולוגיה והאיגוד הגנטי.

הנייר אושר ע"י מועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה וע"י האיגוד הגנטי ב-
4/3/2013

References

- Benacerraf BR et al Am J Obstet Gynecol 151(1985) 1078-1079
- Benacerraf BR et al Radiology 184(1992)239-242
- Salomon LJ et al Ultrasound Obstet Gynecol 18 (2001) 636-637
- Nyberg DA et al. Ultrasound Obstet Gynecol 12 (1998) 8–14 .
- Smith-Bindman R et al . JAMA 285(2001) 1044–1055
- Benacerraf BR. Semin Perinatol. 2005 Dec;29(6):386-94. Review
- Odibo AO et al. Am J Obstet Gynecol. 199(2008)281-285 .
- Callen. Ultrasound in Obstetrics and gynecology. Fifth edition.
- Sepulveda W, Reid R, Nicolaidis P Prendiville O Chapmann RS, Fisk NM. Second-trimester echogenic bowel and intraamniotic bleeding: association between fetal bowel echogenicity and amniotic fluid spectrophotometry at 410 nm. Am J Obstet Gynecol. 1996; 174:839-42.
- Yaron Y, Hassan S, Geva E, Kupfermanc MJ, Yavetz H, Evans MI. Evaluation of fetal echogenic bowel in the second trimester. Fetal Diagn Ther. 1999;14(3):176-80.

Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology*. 1993; 188:527-31.

Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD Jr, et al.: Is fetal hyperechogenic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? *Obstet Gynecol* 83:647,1994.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, et al: Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 10:1053,2001.

Slotnick RN, Abuhamad AZ: Prognostic implications of echogenic bowel. *Lancet* 347:85, 1996.

Nyberg DA et al. *Am J Obstet Gynecol*.1993 Feb;168(2):534-8.
Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. Bottalico JN et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:161–168.

Smith-Bindman R et al. *JAMA*, February 28, 2001 – Vol 285, No. 8

Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(4):232–5.

Bronsteen R et al., Second-trimester sonography and trisomy 18: The significance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 241–245

Coco C, Jeanty P. Karyotyping of fetuses with isolated choroid plexus cysts is not justified in an unselected population. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 899–906 .

DiPietro JA et al., Isolated prenatal choroid plexus cysts do not affect childDevelopment. *Prenat Diagn* 2011; 31: 745–749.

Filly RA, Benacerraf BR, Nyberg DA, Hobbins JC. Choroid plexus cysts and echogenic intracardiac focus in women at low risk for chromosomal anomalies. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 447–449 .

Bromley B et al. ,The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96

Aagaard-Tillery KM et al., First and Second Trimester Evaluation of Risk Research Consortium. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1189-96.

Coco C, Jeanty P, Jeanty C. An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 489–96.

Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid- trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003Apr;21(4):354-8 .

Bradley KE et al., An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: 2021–8 .

Towner D et al., Comparison of Single Versus Multiple Echogenic Foci in the Fetal Heart Regarding Risk of aneuploidy. *J Ultrasound Med* 2010 vol. 29 no. 71061-1067

Petrikovsky BM. Multiple isolated intracardia echogenic foci. Are they significant? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2005, volume 26, Issue 7, pages 795–796

Bronshtein M, Jakobi P, Ofir . Multiple fetal intracardiac echogenic foci :not always a benign sonographic finding *Prenatal Diagn* 1996;16:131-135

Benacerraf BR and Peisner D. Importance of Minor Markers on the Second-Trimester Sonogram, *J Ultrasound Med* 2010;29:1383

Havutcu AE, Nikolopoulos G, Adinkra P, Lamont RF. The association between fetal pyelectasis on second trimester ultrasound scan and aneuploidy among 25,586 low risk unselected women. *Prenat Diagn.* 2002 Dec;22(13):1201-6 .

חוזר מינהל רפואה מיום 23.8.98 בנושא: "תפקיד סימנים אולטרהסונוגרפיים בקביעת סיכון לתסמונות כרומוזומיות".

Wilson RD, Lynch S, Lessoway VA. Fetal pyelectasis: comparison of postnatal renal pathology with unilateral and bilateral pyelectasis. *Prenat Diagn.* 1997 May;17(5):451-5 .

SOGC Clinical Practice Guidelines. Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound. *J Obstet Gynecol Can* 2005: 27(6): 592-612.

Burshtein S, Levy A, Holcberg G, Zlotnik A, Sheiner E. Is single umbilical artery an independent risk factor for perinatal mortality? *Arch Gynecol Obstet.* 2011Feb;283(2):191-4 .

Horton AL, Barroilhet L, Wolfe HM Perinatal outcomes in isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol*. 2010 Apr;27(4):321-4

Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. 2010 Sep;36(3):291-5.

DeFigueiredo D, Dagklis T, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery: need for specialist fetal echocardiography? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Nov;36(5):553-5