

Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

ULTRASONOGRAFİ KURSU

Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

Türkiye



2-4 KASIM 2017

HARBİYE ASKERİ MÜZE, İSTANBUL

*Prof. Dr. Hayri Ermis
Anısına...*



Kuşkulu Genitalya: Ayırıcı Tanıda Ne Yapmalıyız?



T.C. Sağlık Bakanlığı



Prof. Dr. Aykan Yücel
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Etilik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları SUAM
Perinatoloji Kliniği

- Stocker and Evens (**1977**): sonografik fetal seks tayini, ilk rapor
- **30 hf gebelik sonrası**, %95.2 doğrulukla seks tayini (erkek %100, kız %89.7) (229 tekil gebelik)
- Seks tayini: eksternal erkek genitalya görüntülenmesi (varsa +, yoksa -)
- Fetal prezentasyon, pozisyon ve amniyotik sıvı

- Cinsiyet tayini önemli:

- X-linked geçiş

- Monokoryonik ikizler

- Ambiguous genitalya

- Cinsel gelişim bozuklukları (DSD:Disorders of sexual development) (örn; konjenital adrenal hiperplazi)

- Mesane gelişimini etkileyen yapısal malformasyon sekansları (örn; mesane ekstrofisi)

- Anöploidi (örn; trizomi 13, trizomi 18, triploidi)

- Sendromlar (örn; Smith- Lemli-Opitz, Prader-Willi)



Erken gebelikte erkek ve dişi fetusta **genital tüberkül** identik

12 hf dan sonra kritik gözlem:

- Genital tüberkül açısı değişir ya da **“Sagittal bulgu”** gelişir
- Deneyimli el ile fetal seks 2D/3D US ile (>95%) doğrulukla

Aşağıya doğru ya da açının daha geniş olması.....Dişi fetus
Yukarıya doğru ya da daha dar açı olması.....Erkek fetus

Pajkrt E, Chitty LS. BJU Int 2004;93:12e9.

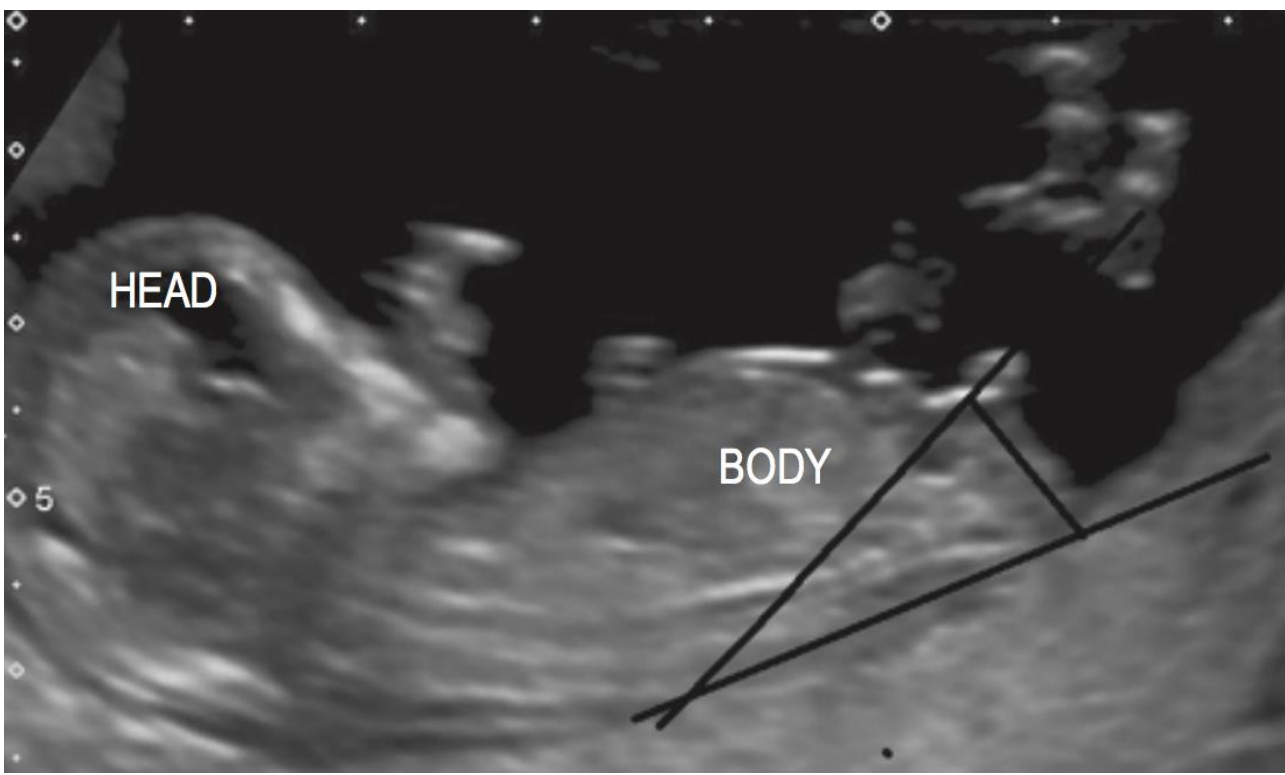
Odeh M, Granin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Obstet Gynecol Surv 2009;64:50e7.



İlk trimester erkek fetus.
Sagittal US: Phallus lumbosakral
deriye paralel bir çizgi ile oblik
açılanmış

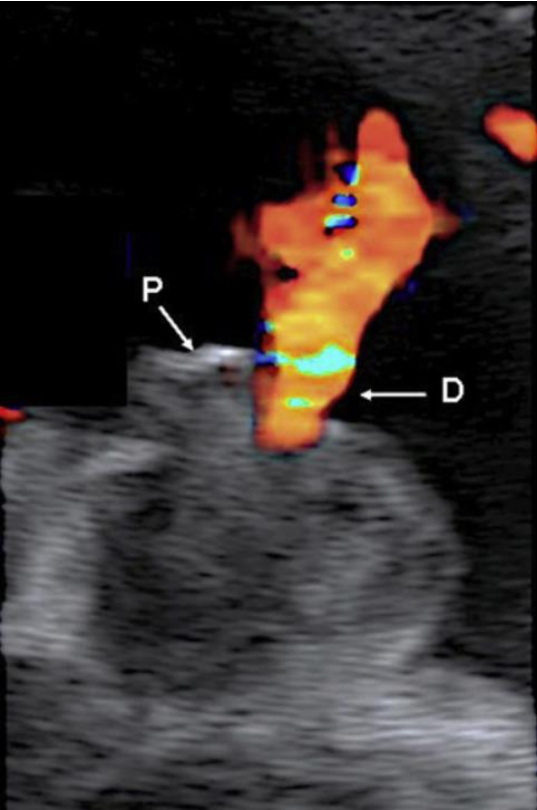


İlk trimester dişi fetus:
Sagittal US: Phallus lumbosakral çizgi
ile paralel açılanmış



- Fetal cinsiyet: lumbosakral deri yüzeyinden geçen horizontal çizgi ile genital tüberkül (midsaggital planda) arasındaki açı
 - açı $>30^\circ$ ise: erkek
 - açı genital tüberkül paralel ya da birleşen tarzda ise (açı $<10^\circ$): dişi
- Bu yöntemle; 11-13. gebelik haftalarında olguların %90'ında doğrulukla fetal seks tayin edilebilir

- Geç gebelikte cinsiyet tayini: genital anatominin direkt görüntülenmesi
- (erkeklerde; scrotum ve penisin orta hat rafesi, dişilerde; ve üç çizgi: labial çizgiler ve uterus)
- Penis uzunluğu şemaları ??



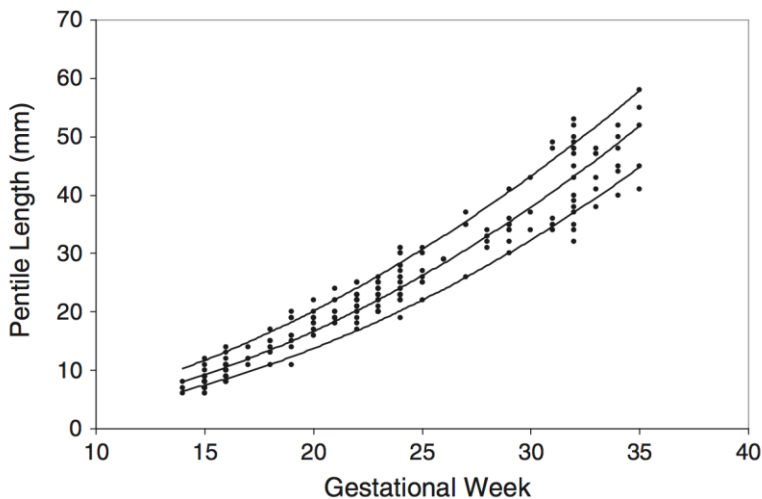
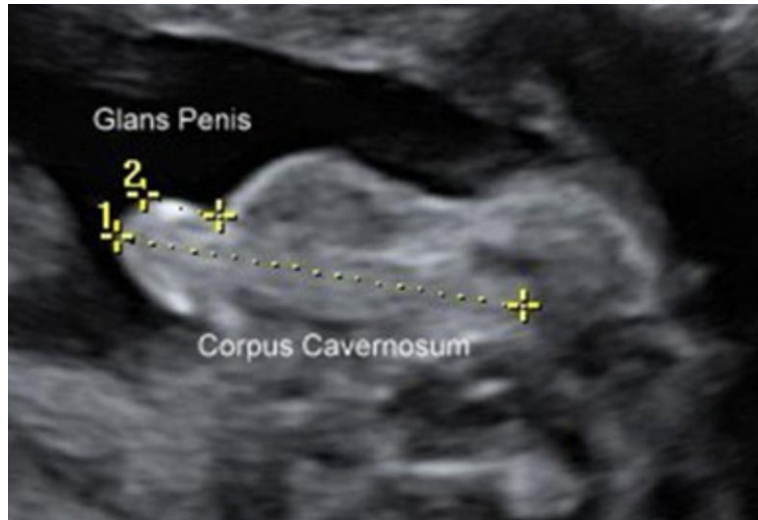
Renkli Doppler ultrasonografisi: işeme gözlenebilirse hipospadiasta çıkış gösterilebilir

Doppler ultrasound showing urinary flow from a proximally placed urinary orifice (D) at the base of the short phallus (P)

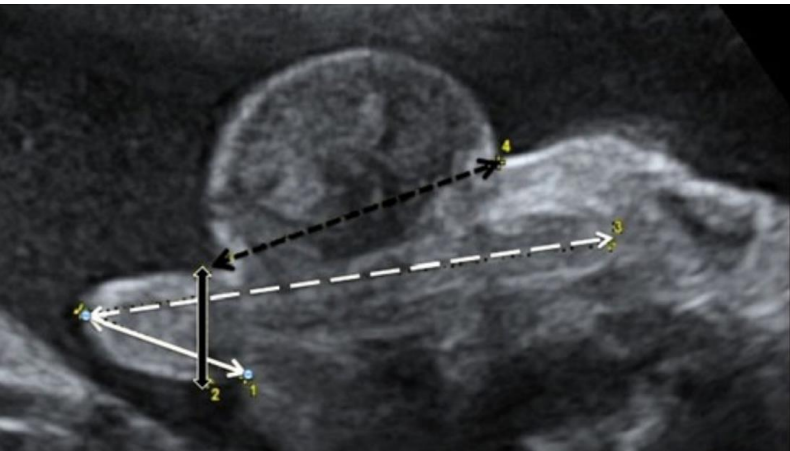
Prenatal sonographic evaluation of the penile length

Table 1—Penile length (mm, mean and two SD in relation to gestational age)

Week	<i>N</i>	Mean	Two SD
14	3	7.00	2.00
15	37	8.19	2.44
16	29	10.17	2.94
17	3	12.33	3.06
18	6	14.17	4.08
19	8	16.25	6.04
20	9	18.67	3.46
21	10	20.10	3.94
22	20	21.70	4.36
23	25	22.60	4.04
24	23	25.13	6.54
25	7	26.57	6.10
26	3	29.00	0.00
27	4	33.25	9.84
28	4	32.50	2.58
29	9	34.67	6.00
30	3	38.00	9.16
31	6	39.50	14.02
32	16	43.13	13.54
33	6	44.00	8.00
34	6	46.50	8.74
35	5	50.20	14.10



Sonographic measurement of corpus spongiosum in male fetuses



GA	Corpus spongiosum length (mm)			Penile length (mm)		
	3 rd	Median	97 th	3 rd	Median	97 th
18	8.4	14.6	22.6	2.5	5.8	10.4
19	10.8	17.0	25.0	3.4	6.7	11.4
20	13.1	19.4	27.4	4.2	7.7	12.3
21	15.4	21.8	29.7	5.0	8.6	13.3
22	17.8	24.1	32.1	5.8	9.6	14.3
23	20.1	26.5	34.4	6.7	10.5	15.2
24	22.5	28.9	36.8	7.5	11.5	16.2
25	24.8	31.3	39.2	8.3	12.4	17.1
26	27.2	33.7	41.5	9.1	13.3	18.1
27	29.5	36.1	43.9	10.0	14.3	19.1
28	31.9	38.5	46.3	10.8	15.2	20.0
29	34.2	40.8	48.6	11.6	16.2	21.0
30	36.6	43.2	51.0	12.4	17.1	22.0
31	38.9	45.6	53.3	13.3	18.1	22.9
32	41.3	48.0	55.7	14.1	19.0	23.9
33	43.6	50.4	58.0	14.9	20.0	24.8
34	45.9	52.8	60.4	15.7	20.9	25.8
35	48.3	55.1	62.8	16.6	21.8	26.8
36	50.6	57.5	65.1	17.4	22.8	27.7
37	53.0	59.9	67.5	18.2	23.7	28.7
38	55.3	62.3	69.8	19.0	24.7	29.7
39	57.7	65.0	72.2	19.9	25.7	30.6
40	60.0	67.1	74.6	20.7	26.6	31.6

GA, gestational age (weeks of amenorrhea).

Cinsiyet belirlenmesi - pelvik değerlendirme

- Mesane ve rektum arasındaki mesafenin ölçümü (arada uterus varsa önemli)

- Erkeklerde;

$$\text{mesafe (mm)} < (0.26 \times \text{gebelik haftası}) - 2.17$$

- Dişilerde (%99 unda)

$$\text{mesafe (mm)} > (0.26 \times \text{gebelik haftası}) - 2.17$$

Glanc P, Umranikar S, Koff D, et al. J Ultrasound Med. 2007;26:563–569

- Mesane üzerinde uterusun yarattığı konveks bası
- 3D Volume Contrast Imaging (VCI) kullanarak, fetal uterusların %85'i 20. hafta sonrası saptanabilir
- 32.hafta sonrasında bu oran %100

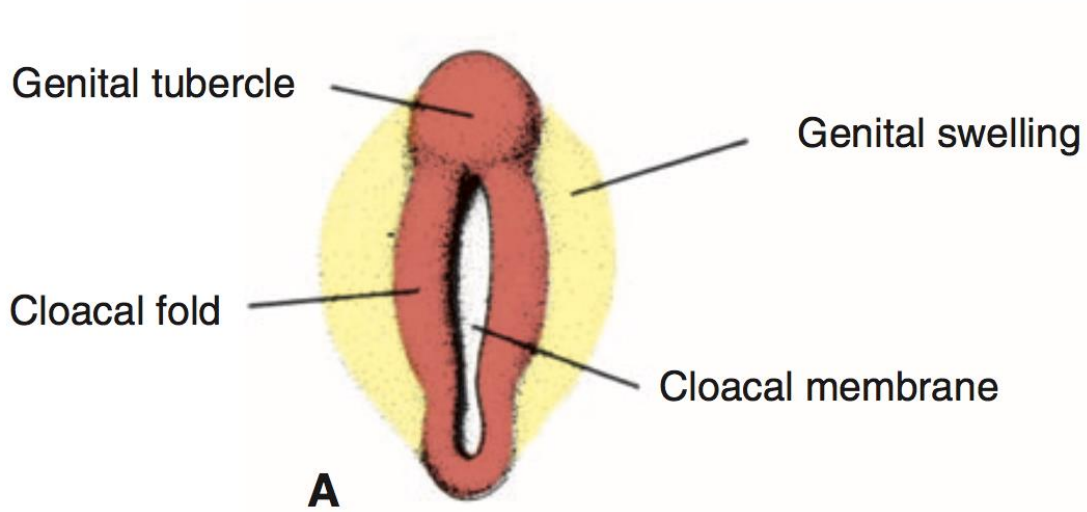
Jouannic J-M, Rosenblatt J, Demaria F, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;26:567–570

Results of study of ultrasound during the first trimester.

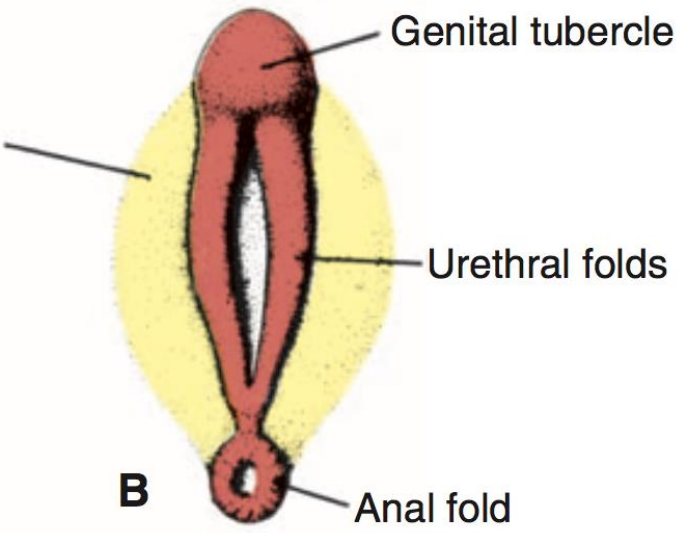
Authors	Year	Mode ultrasound	Criterion	Number of operators	Gestational age (Weeks of gestation)	Sex not determined	Ultrasound performance		
							Boy	Girl	Total identified %
Mielke [37]	1998	Transabdominal	Sagittal and transverse signs Sagittal sign	Single operator	11-16	19.6%	?	?	80.3
Benoit [36]	1999	Transvaginal		Single operator	12-12+6	46.2%	120/123	87/87	98.5
Whitlow [59]	1999	Transabdominal transvaginal	Sagittal and transverse signs	Multiple operators	13-13+6	20.2%	69/69	81/81	100
					11	41%	10/15	25/30	78
					12	13%	66/74	57/69	86
					13	8%	73/81	50/61	87
Mazza [60]	1999	Transabdominal transvaginal	Sagittal sign	Single operator	14	2%	25/28	21/22	92
					11-11+6	13.4%	18/24	8/10	76.5
					12-12+6		42/50	28/41	87.9
Efrat [32]	1999	Transabdominal	Sagittal sign Angle >30° male Angle <30° female	?	12+6-13		51/51	64/65	99.1
					11-11+6	7.5%	8/18	18/19	70.2
					12-12+6	7.2%	34/35	42/42	98.7
Pedreira [61]	2000	Transabdominal	Transverse sign	?	13-13+6	12.2%	30/30	13/13	100
					11-11+6	?	?	?	77.4
					12-12+6	?	?	?	79.5
Pedreira [62]	2001	Transabdominal	Transverse sign and Angle >30° male Angle <30° female	?	13-13+6	?	?	?	90.3
					11-11+6	1.5 %	?	?	80
					12-12+6		?	?	97
Mazza [35]	2001	Transabdominal transvaginal	Sagittal sign	Single operator	13-13+6		?	?	90.9
					11+2-11+6	9.4 %	6/13	16/16	75.9
Chi [52]	2006	Transabdominal	Sagittal sign Angle >30° male Angle <30° female	?	12-12+4	0	14/14	18/18	100
					11-11+6	1	0/0	1/1	100
Hyett [18]	2005	Transabdominal	Sagittal sign Angle >30° male Angle <30° female	?	12-12+6	1	3/3	2/2	100
					13-14	0	2/2	0/0	100
					10+5-11+4	2	4/4	6/6	100
Efrat [34]	2006	Transabdominal	Sagittal sign Angle >30° male Angle <10° female	Single operator	12-12+6	1	4/4	6/6	100
					13+2	0	1/1	0/0	100
					12-12+3	15%	64/64	65/71	95.5
Mazza [63]	2004	Transabdominal Transvaginal	Sagittal sign	Single operator	12+4-12+6	4%	105/106	87/88	99
					13-13+6	2.7%	113/113	113/113	100
					11-11+6	26%	82/173	191/197	73.8
Hsiao [33]	2008	Transabdominal	Sagittal and transverse signs	Multiple operators	12-12+6	4.5%	178/215	233/235	91.3
					12+6-13	2.5%	461/461	490/492	99.8
					11	40.6%	22/30	19/27	71.9
					12	5.35%	100/108	95/104	92
					13	2.27%	87/88	82/84	98.2

11-12. gebelik hf da fetal seks tayini zorlukları:

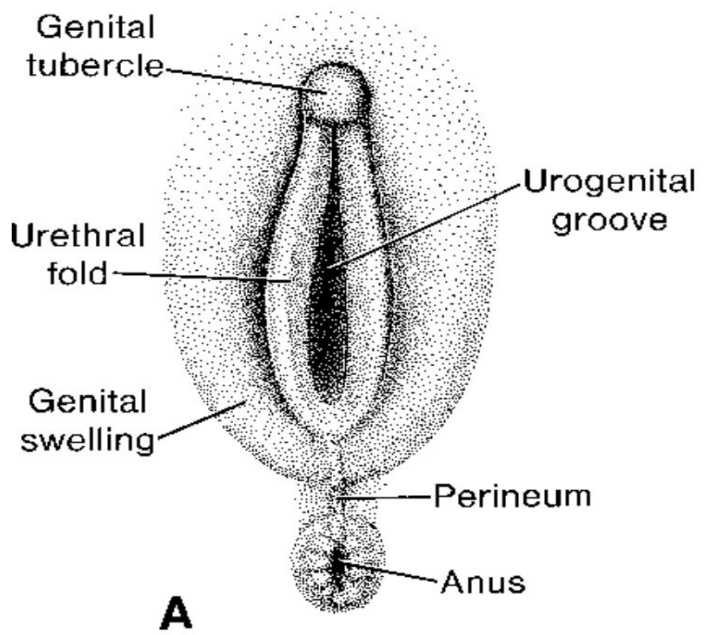
- %7.5-%40.6 da saptanamayabilir
- %70.2-%100 doğru saptama
- 13. gebelik haftasında, %100 sensitivite



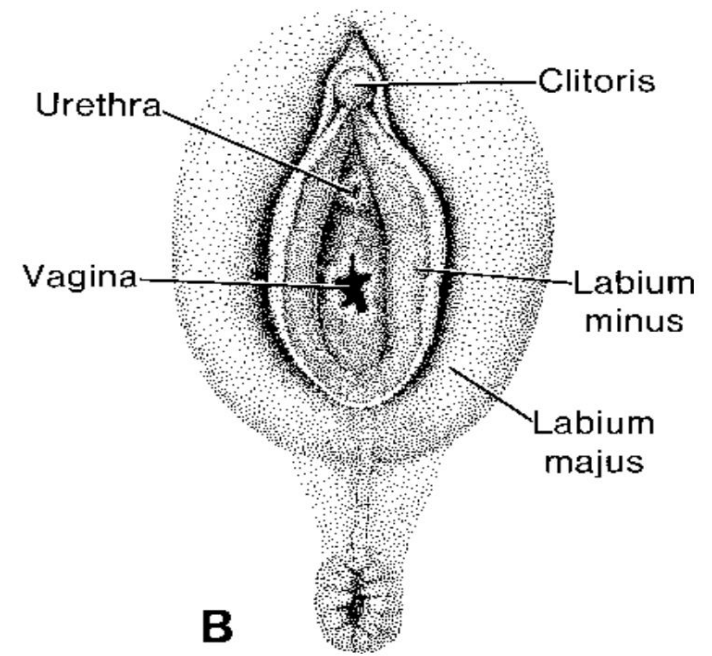
A
in utero 4.hafta



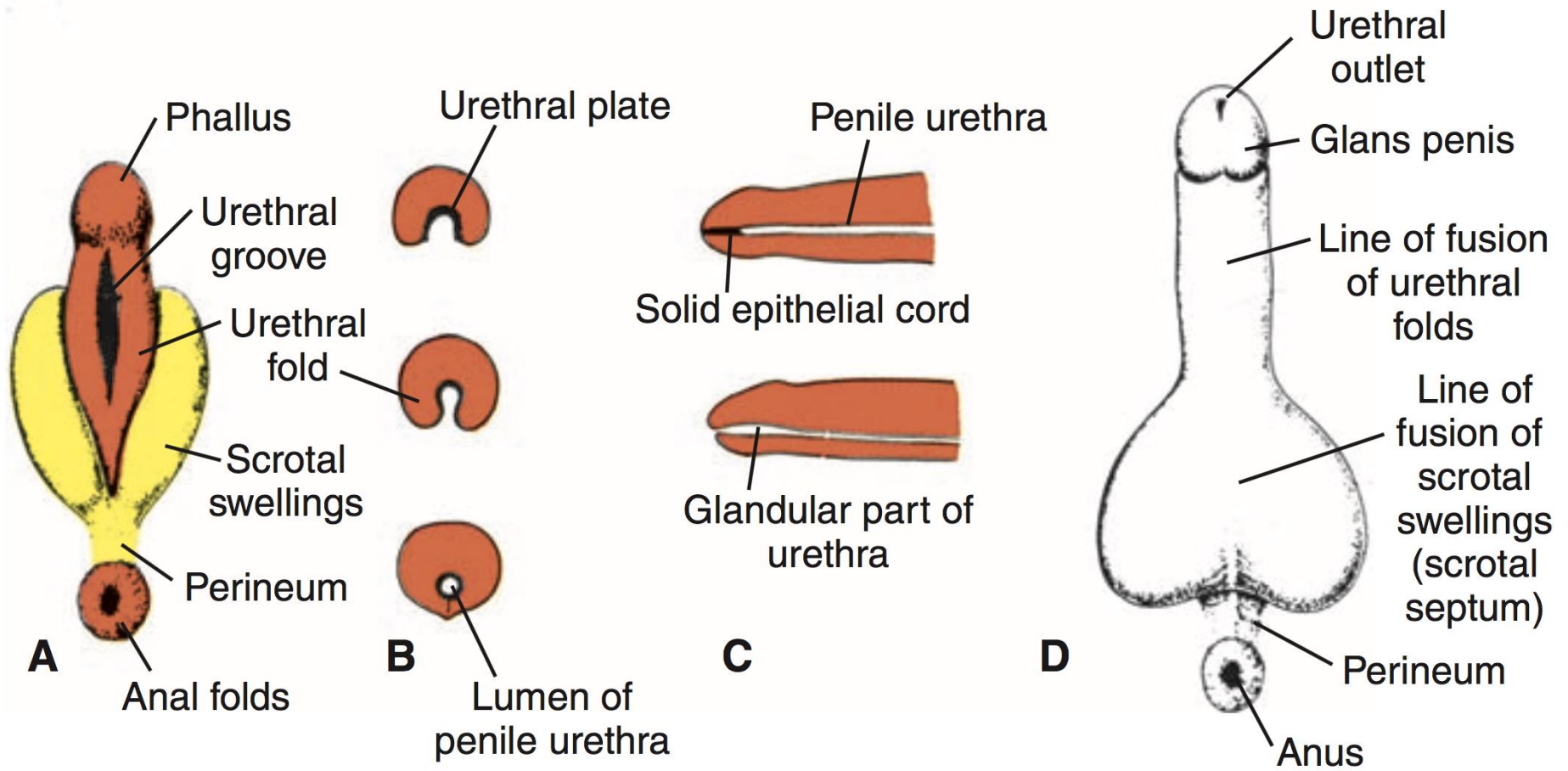
B
in utero 6.hafta



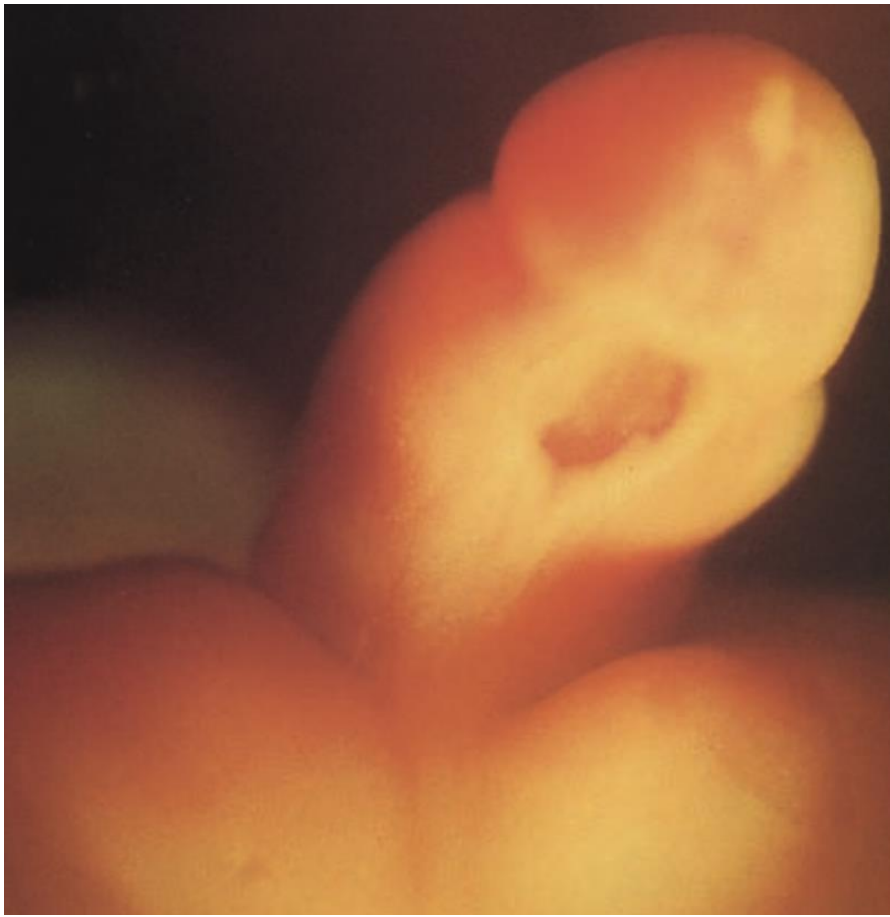
A
5.ayda eksternal genitalya



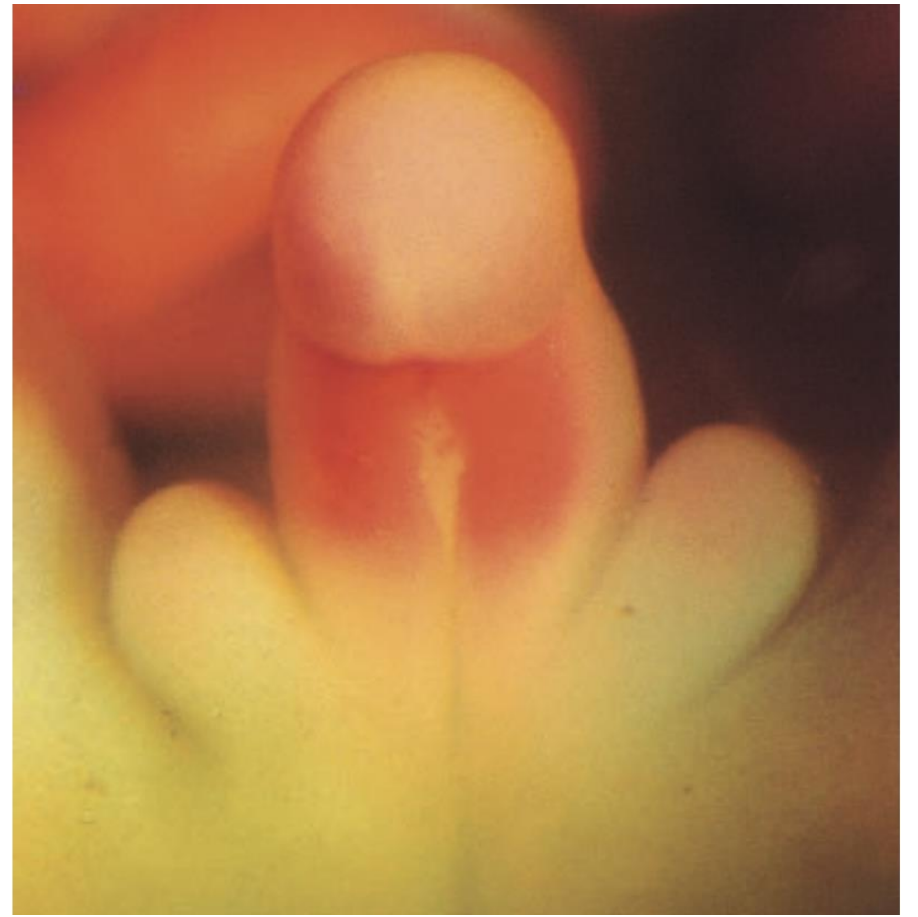
B
Yenidoğan



- A.** 10.haftada erkekte dış genitelyanın gelişmesi
B. Penil urethranın gelişmesi sırasında phallusdan transvers kesitler. Ürogenital yarık urethral katlantılarla köprülenmiş
C. Penil urethranın glandüler kısmının gelişmesi
D. Yenidoğan



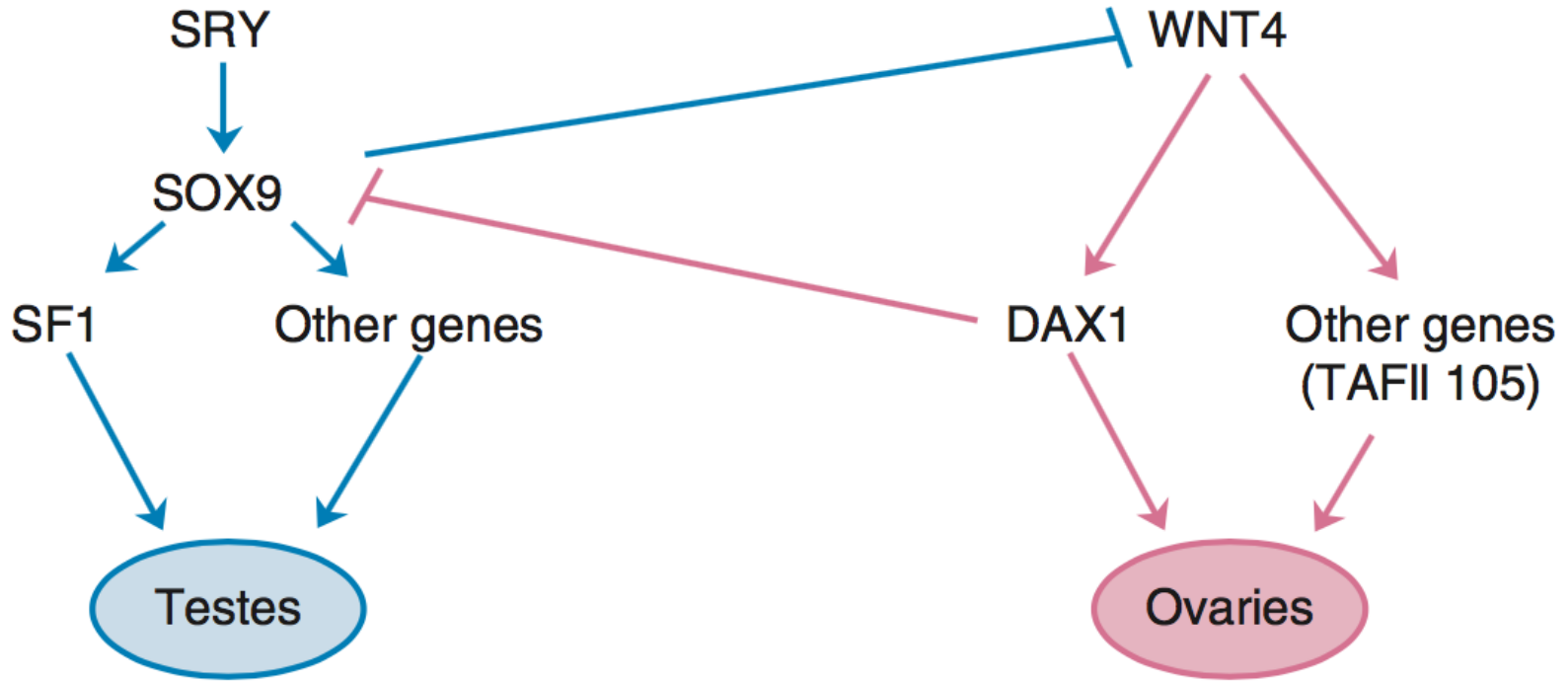
12.hafta in utero erkek fetus; urethral foldlar birleşiyor
Skrotal şişlikler orta hatta birleşmek üzere genişliyor



11.hafta in utero dişi fetus; labia minoraları oluşturacak urethral foldlar henüz birleşmemiş
Labia majorayı oluşturacak genital şişlikler geniş tarzda ayrılıyorlar

MALES (XY)

FEMALES (XX)



Testis ve overlerin diferansiyasyonundan sorumlu genler

Hem erkek hem de dişilerde, *SOX9* ve *WNT4* gonadal ridgelerde ekspresse edilir

Erkeklerde, *SRY* ekspresyonu *SOX9* u upregüle eder, bu da *SF1* ve testis diferansiyasyonundan sorumlu diğer genlerin ekspresyonunu aktive eder, *WNT4* ekspresyonunu inhibe eder

Dişilerde, inhibe edilmemiş *WNT4* ekspresyonu *DAX1* i upregüle eder, böylece *SOX9* ekspresyonunununu inhibe eder

WNT4 ve diğer hedef genler (*TAFII105* ?) over diferansiyasyonunu uyarır

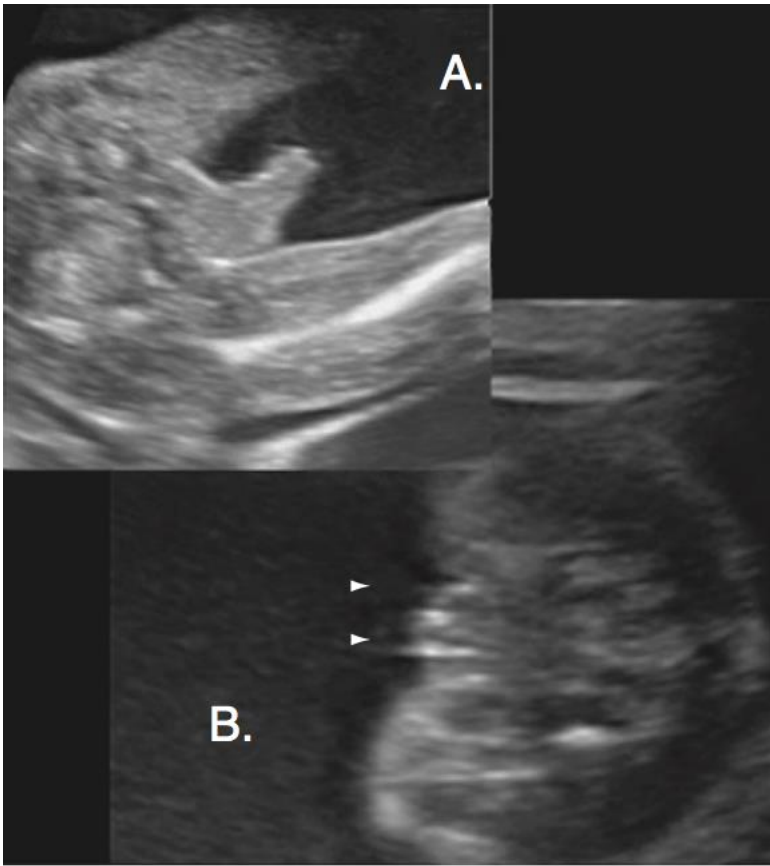
Cinsel gelişim bozuklukları (DSD)

- Kalıtsal DSD aile öyküsü bulunan gebelik
- Prenatal ultrasonografide anormal genitalya saptanması
- US da saptanan fenotipik seks ile artmış anöploidi riski nedeniyle yapılan karyotiplemedeki genetik seks arasında uyumsuzluk

Cinsel gelişim bozuklukları (Disorders of Sexual Development; DSD)

	Old Nomenclature	Description	Common Examples
46,XY DSD	Male pseudohermaphrodite	Ambiguous or female genitalia, male gonads	Androgen insensitivity, 5 α -reductase deficiency, Smith-Lemli-Opitz syndrome
46,XX DSD	Female pseudohermaphrodite	Ambiguous or male genitalia, female gonads	CAH, maternal ovarian or adrenal tumor, placental P450 aromatase deficiency
Ovotesticular DSD	True hermaphrodite	Ambiguous genitalia, male and female gonads	Chimeric, mixed gonadal dysgenesis
46,XX testicular DSD	XX male	Ambiguous or male genitalia, male gonads	Sex-determining-region (SRY) translocation
46,XY complete gonadal dysgenesis	XY sex reversal	Female genitalia, undeveloped ("streak") gonads	Swyer syndrome

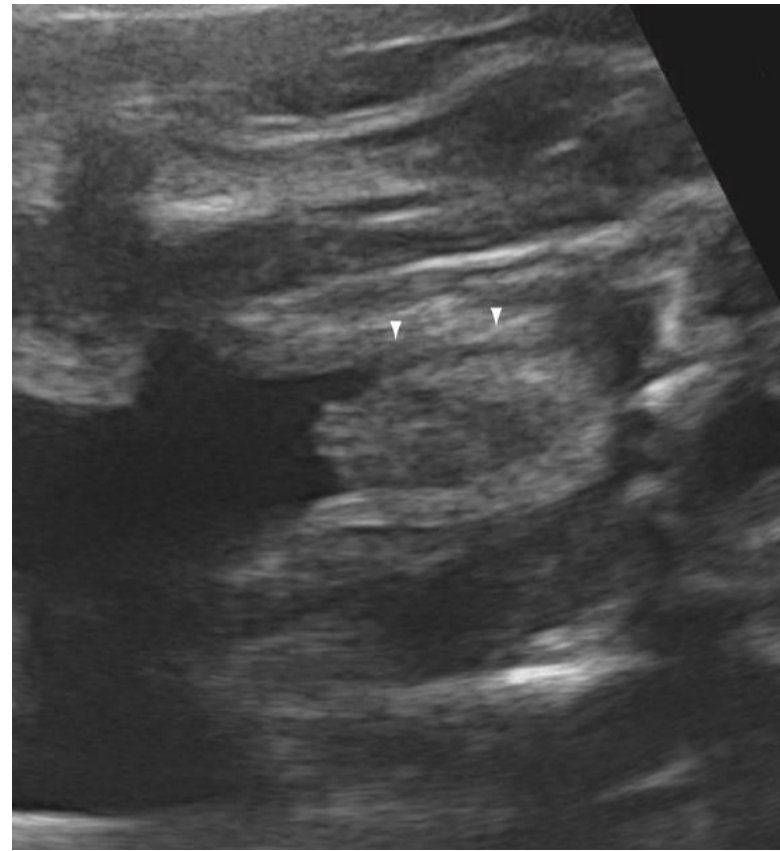
Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics*. 2006;118:e488-e500.



Normal genityalya.

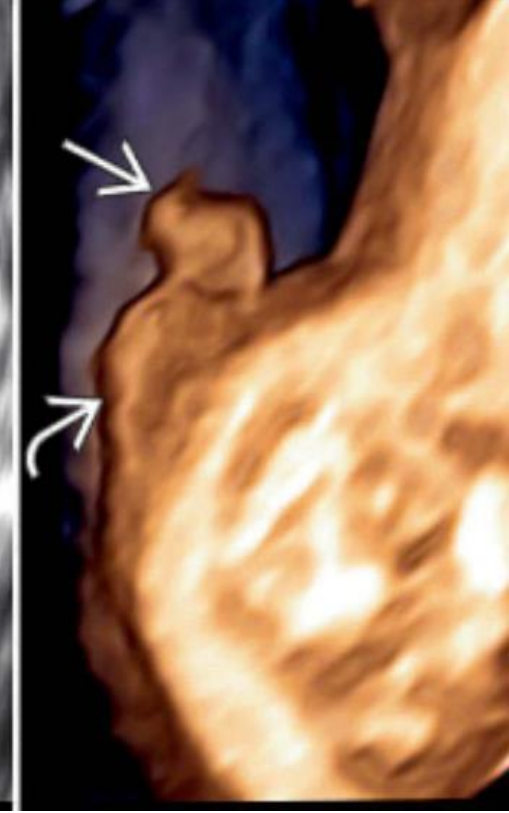
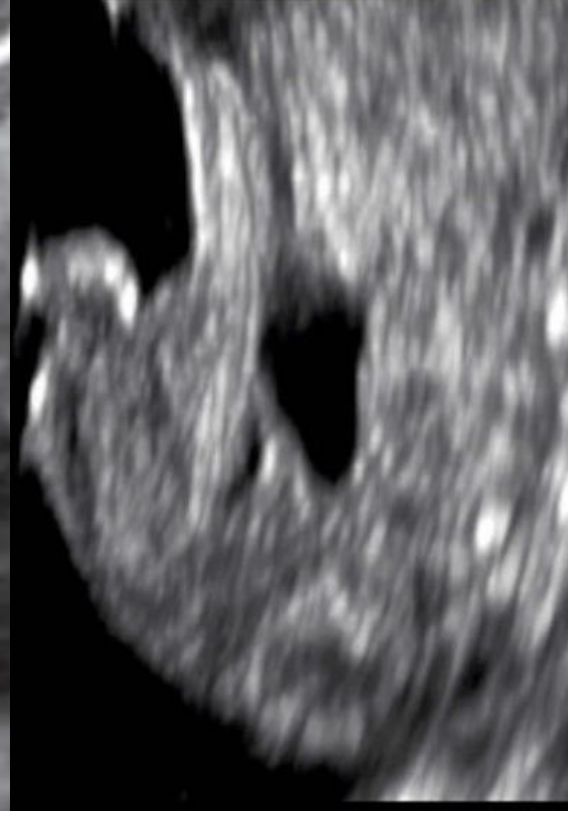
A normal erkek

B normal dişi, 20 haftalık gebelikte 3 ekodens çizgi (labial bükümler)



Ambiguous genityalya.

US de scrotum benzeri yapı, phallus net değil



*Şiddetli hipospadias: 2 boş skrotal kese arasında küçük bulböz " tulip sign" ; 3 yaprak: küçük penis ve skrotal keseler
Bu görüntü klitoromegalisi olan dişi genitalyayı andırabilir*

*Şiddetli hipospadias olgusunda peniste ventral chordee
Penisin ucu skrotuma doğru eğimleniyor
Hipospadias, chordee, ve kriptorşidizm birlikte*



Penoskrotal hipospadias
“tulip işareti”
Kısalmış penis her iki skrota
arasında yer alıyor ve aksiyel MRI
da adeta bir çiçeği andırıyor



Görüntülerin hiçbiri bir DSD kategorisi için tanısal değildir
Her olgu uygun bir tanıya varabilmek için tam bir değerlendirme
gerektirir

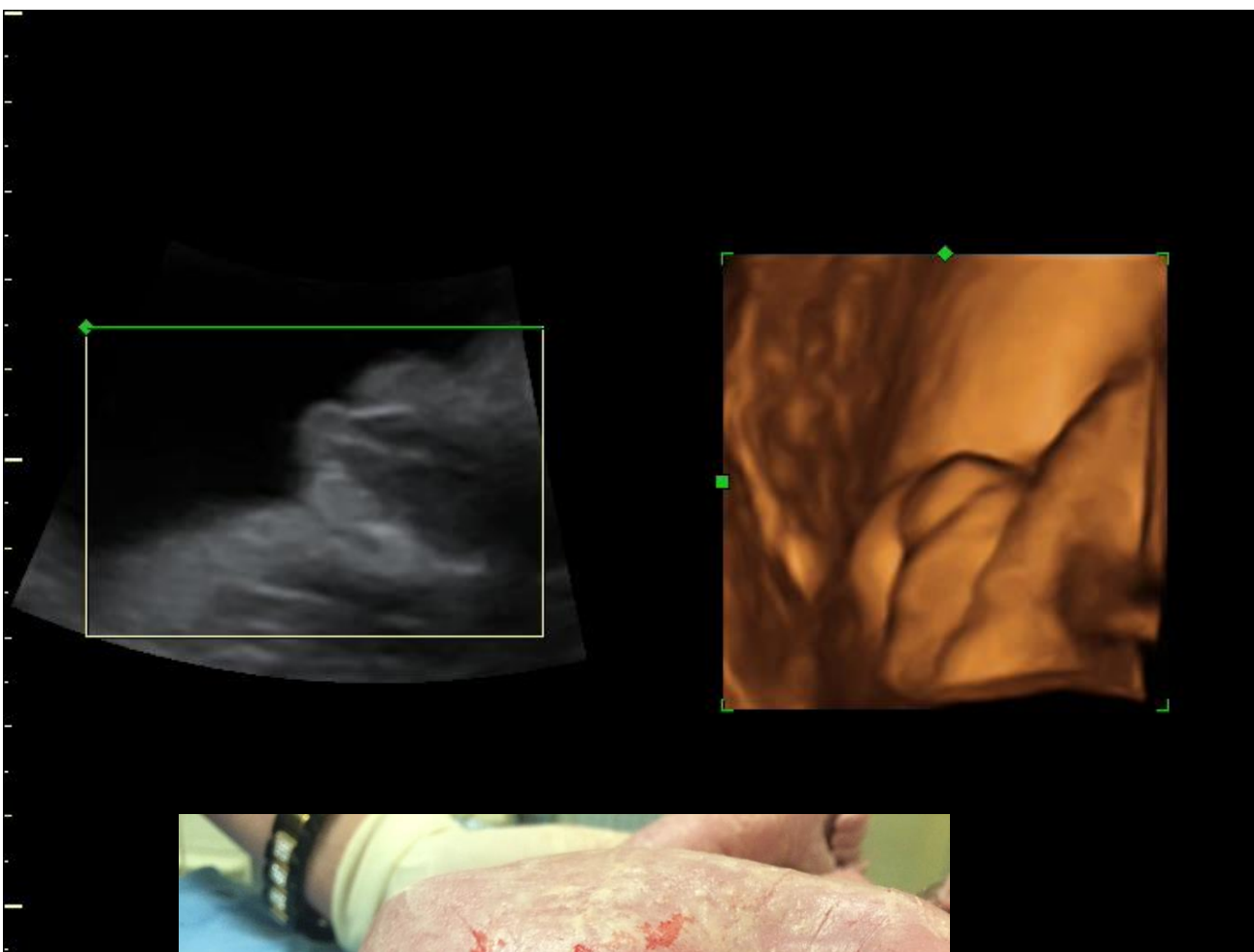
The confirmation of the diagnosis of ambiguous genitalia with 4D ultrasonography

- A 18 yr primigravid at 34 weeks with IUGR
- Four weeks growth retardation with normal amniotic volume and Doppler findings.
- The 2D US: no penis and the labia appeared to be swollen
- The 4D US: no penis and the labia were swollen

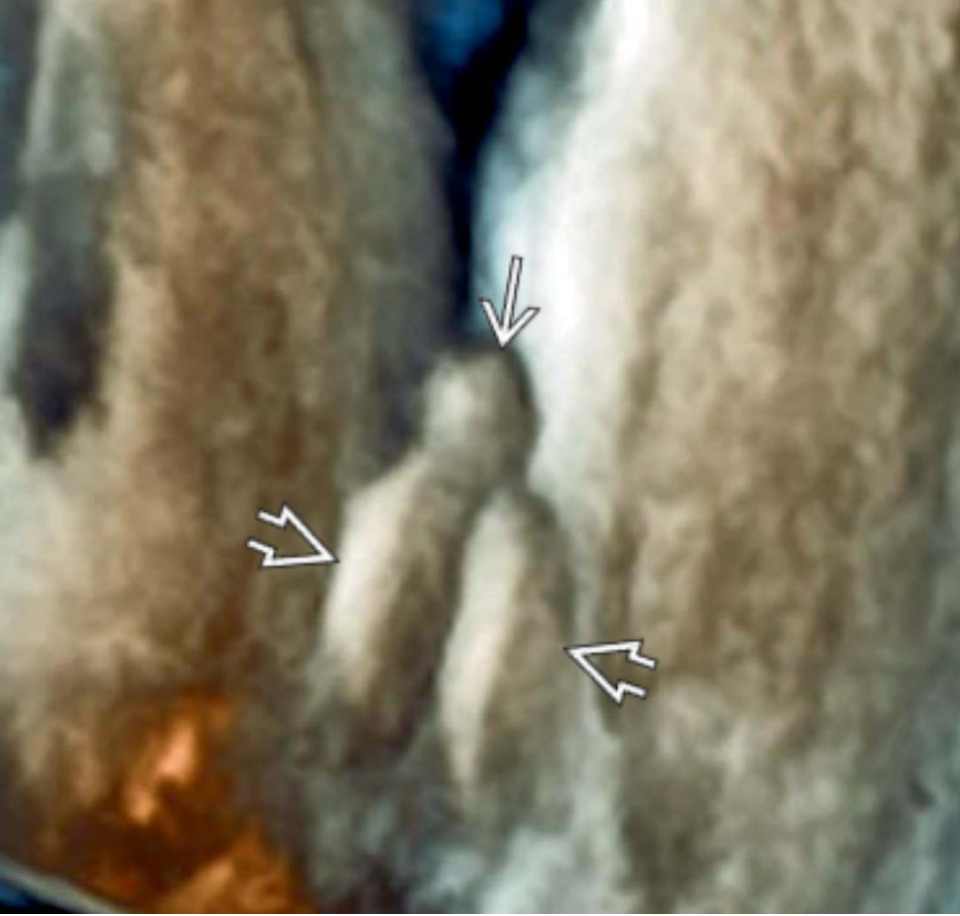


Cesarean section two weeks later (abnormal Doppler findings and oligohydramnios)

An infant with 1180 g weight, was born. In compliance with the sonographic findings, the external genitalia were ambiguous



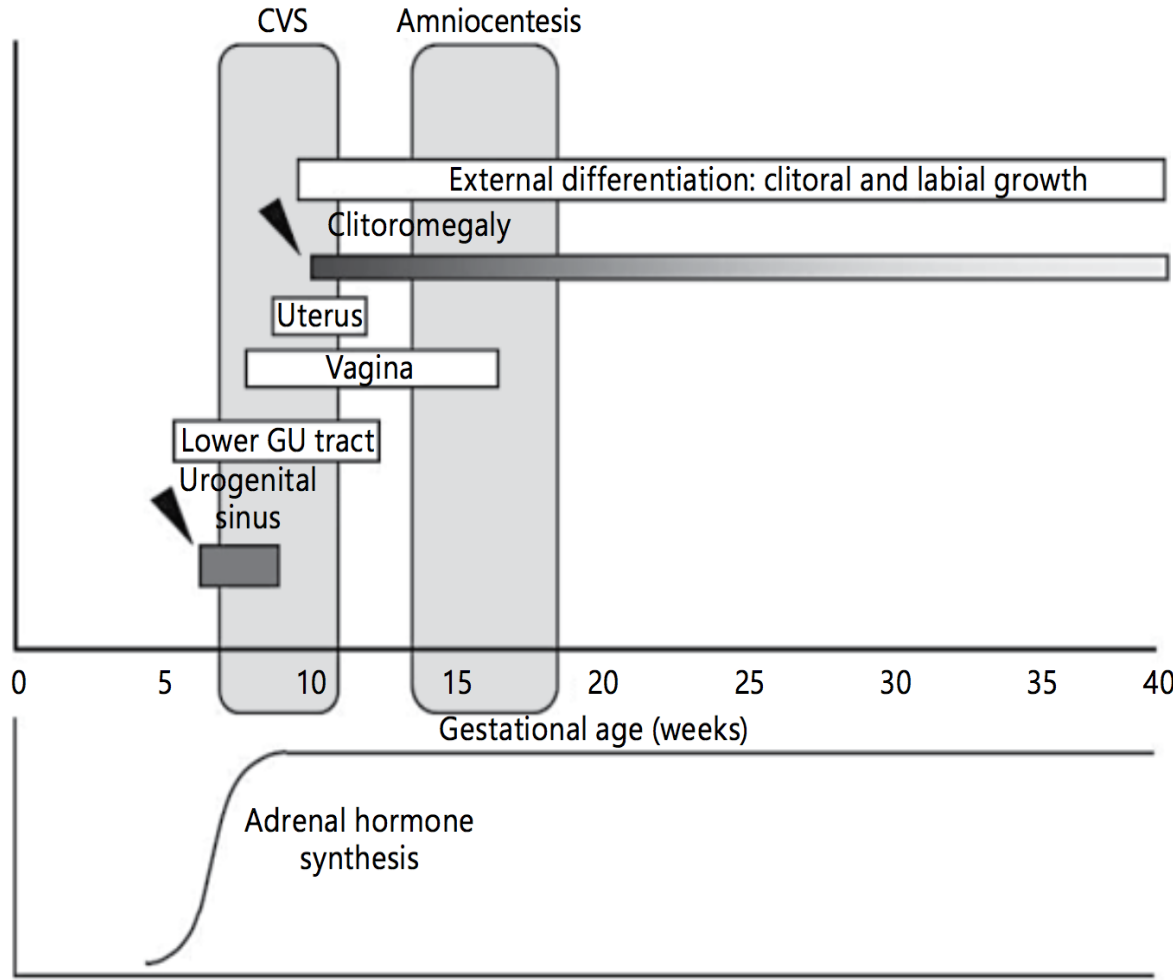
- Konjenital adrenal hiperplazi (CAH)
1/15.000 canlı doğum
- CAH olgularının %90'ı *CYP21A2* geni mutasyonu
- Fetal hiperandrojenemi ve genital ambigüizite riskli annelerde oral düşük doz dexamethasone (20 µg/kg/gün, maksimum. 1.5 mg/gün) tedavisi ile önlenabilir (Forest et al.)
- Dexamethasone plasentayı geçer ve fetusta androjen üretimini baskılar, böylece in utero virilizasyon ve genital ambigüiziteyi önler



Konjenital adrenal hiperplazili dişi bir fetusta perinenin 3D USG ile görüntüsü (klitoromegali penisi, labialar skrotumu andırıyor)

KAH li bir kız çocukta genital virilizasyon bulguları
Labia skrotum-benzeri cilt bükümlerini, ve klitoris küçük bir penisi andırıyor

Sexual differentiation
female



- Prenatal dexamethasone tedavisi 9.hf dan önce başlanmalı
- KAH in tam genetik analizi CVS ile ya da amniyosentezle
- Erkek ve etkilenmemiş dişi fetuslar (yararlanmayacak olsalar da) riskli tüm annelere invazif testin genetik sonuçları çıkıncaya kadar prenatal dexamethasone başlanmalı

Cappa M et al. (eds): Advanced Therapies in Pediatric Endocrinology and Diabetology. Endocr Dev. Basel, Karger, 2016, vol 30, pp 37–41

Erken prenatal tanı dexamethasone tedavisinin sadece dişi fetuslara yönelmesini sağlar

*Adrenal glandların aksiyel ultrasonografisi: büyümüş globüler adrenal glandlar, "KAH için tipik"
Adrenal glandlar Y-şeklinde ya da üç köşeli görünümlerini yitirmişler*



Conditions Associated with Nonisolated Ambiguous Genitalia

Chromosomal abnormalities

Trisomies 13 and 18

Triploidy

Abnormal sex chromosome complements

del(4)(p16.3)

del(11)(q23.3)

del(13)(q33.2)

Single-gene disorder syndromes

Aarskog (X-linked)

ATRX (X-linked)

Carpenter (AR)

Cornelia de Lange (AD)

Fraser (AR)

Frasier (AD)

Fryns (AR)

McKusick–Kaufman (AR)

Noonan (AD)

Robinow (AR and AD)

Russell–Silver (AR and AD)

Smith–Lemli–Opitz (AR)

Imprinting disorders

Prader–Willi

Associations

CHARGE (AD)

EEC (epispadias, exstrophy, OEIS)

MURCS (Mullerian duct, renal and cervicothoracic somite
a/dysplasia)

- 1997'de Lo ve ark. *erkek fetus taşıyan gebe kadınların plazmalarının Y-Kromozomu kaynaklı cell free DNA (cf-DNA) içerdiğini bildirdi*
- Bu cf-DNA fetal seksin ve Rhesus kan grubu tipinin doğru olarak belirlenmesinde kullanılabilir
- cf-DNA'nın fetal kısmı aslında trofoblast kökenlidir ve çok kısa bir yarılanma ömrü vardır
- Analiz sonuçlarının önceki gebelikleri yansıtmaz

Lo, Y.M.; Corbetta, N.; Chamberlain, P.F.; Rai, V.; Sargent, I.L.; Redman, C.W.; Wainscoat, J.S. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* **1997**, *350*, 485–487.

Lo, Y.M.; Tein, M.S.; Lau, T.K.; Haines, C.J.; Leung, T.N.; Poon, P.M.; Wainscoat, J.S.; Johnson, P.J.; Chang, A.M.; Hjelm, N.M. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: Implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am. J. Hum. Genet.* **1998**, *62*, 768–775.

Lo, Y.M.; Hjelm, N.M.; Fidler, C.; Sargent, I.L.; Murphy, M.F.; Chamberlain, P.F.; Poon, P.M.; Redman, C.W.; Wainscoat, J.S. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *339*, 1734–1738.

Faas, B.H.W.; Beuling, E.A.; Christiaens, G.C.; von dem Borne, A.E.; van der Schoot, C.E. Detection of fetal RHD-specific sequences in maternal plasma. *Lancet* **1998**, *352*, 1196.

- Geçmişte, genetik seksin belirlenmesi invazif testi gerektirirdi
- Maternal anne kanında cffDNA analizi, çoğu olguda ilk test
- Kesin tanı için invazif test halen gerekli

(Chitty, 2014)

Key properties of cell-free fetal DNA.

Placental in origin (trophoblast)

Minority of cell-free DNA in maternal plasma

Detectable from 4 weeks gestation

Cell-free fetal DNA is shorter on average than maternal cell-free DNA

Cleared from the maternal circulation within 30 minutes of delivery

Proportion increases with gestation

- Fetal seksin belirlenmesinde NIPT maternal plazmadaki Y-kromozomu sekanslarından sinyal almaya dayanır
 - Y-kromozomu sekansları saptanırsa, fetus: erkek
 - Y-kromozomu sekansları saptanmazsa fetus: dişi
- Bu yaklaşımda çeşitli Y-kromozomu sekansları kullanılır: SRY, DYS14 ve amelogenin gibi
- * DSD durumunda; SRY yerine DYS14 kullanmak daha iyi; çünkü SRY geninin kendisindeki anormallikler DSD ye yolaçabilir
- * Sinyalin olmaması yetersiz DNA materyaline ya da testin başarısızlığına dayanabilir

- Klitoromegalinin ve hipospadiasın sonografik olarak ayırte edilmesi güçtür
- Çoğu olguda; genetik seksin belirlenmesi maternal kanda cffDNA analizi ile yapılabilir
- Bazı olgularda diğer kromozomal anomalileri ekarte etmek için amniyosentez sonrası karyotip gerekir

Cell-free fetal DNA 'nın güncel klinik uygulamaları

- Annede olmayıp maternal kanda bulunan allellerin (babadan kalıtılan) tespiti için cffDNA
 - Fetal sex tespiti
 - Rhesus D-negatif annelerde fetal Rhesus D durumu

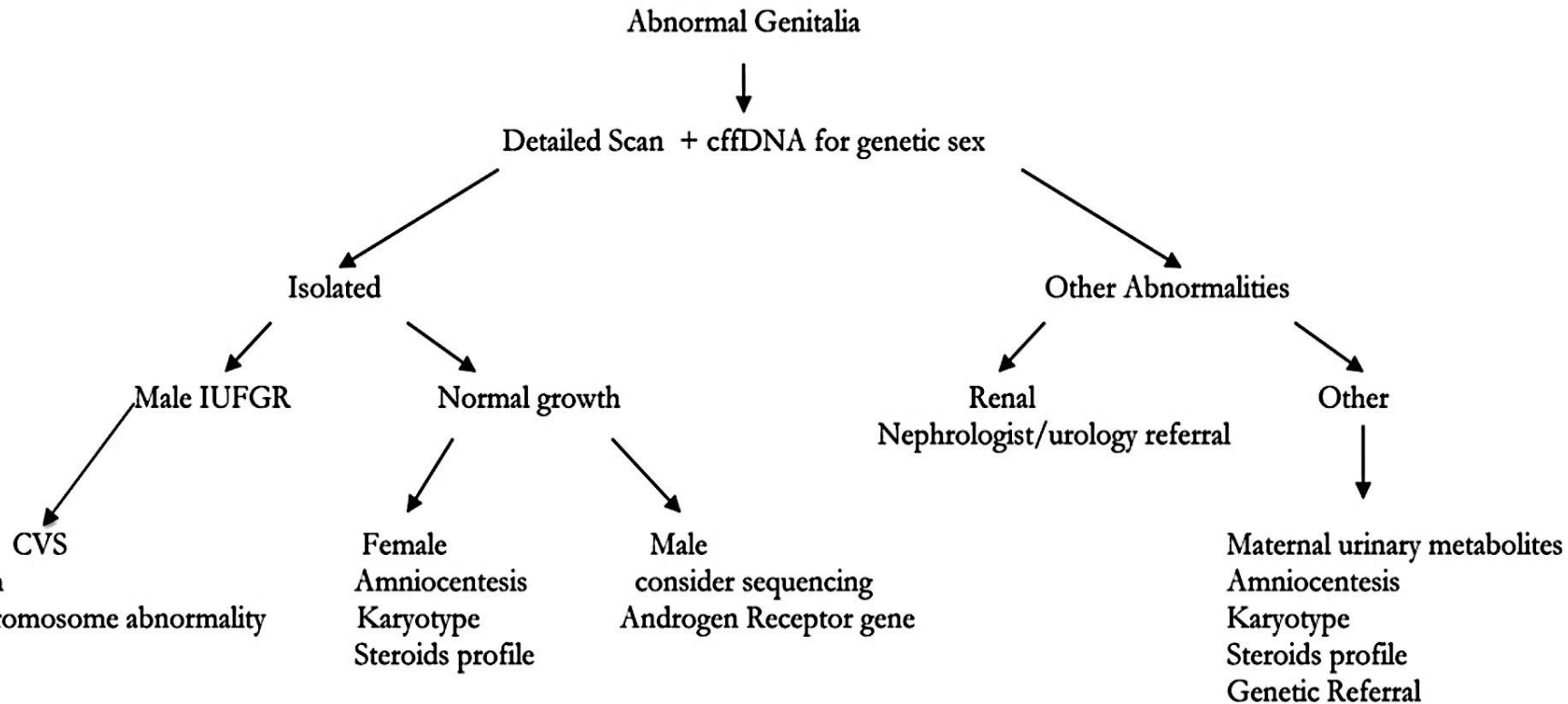
Devaney SA et al. JAMA 2011;306:627–36.

Daniels G et al. Prenat Diagn 2009;29:101–7.

- NIPD de gelişmeler bazı tek gen bozukluklarının tanısı (konsepsiyonda de-novo oluşan ya da babadan kalıtılan)

Lench N, et al. Prenat Diagn 2013;33:555–62.

Prenatal USG'de eklenmeyen genital anomalilerin yönetim algoritması



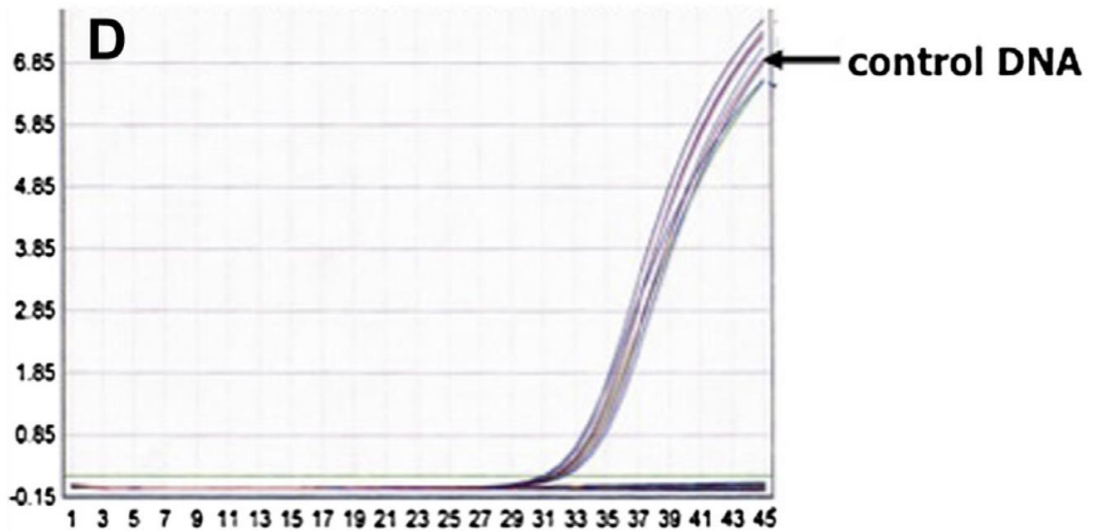
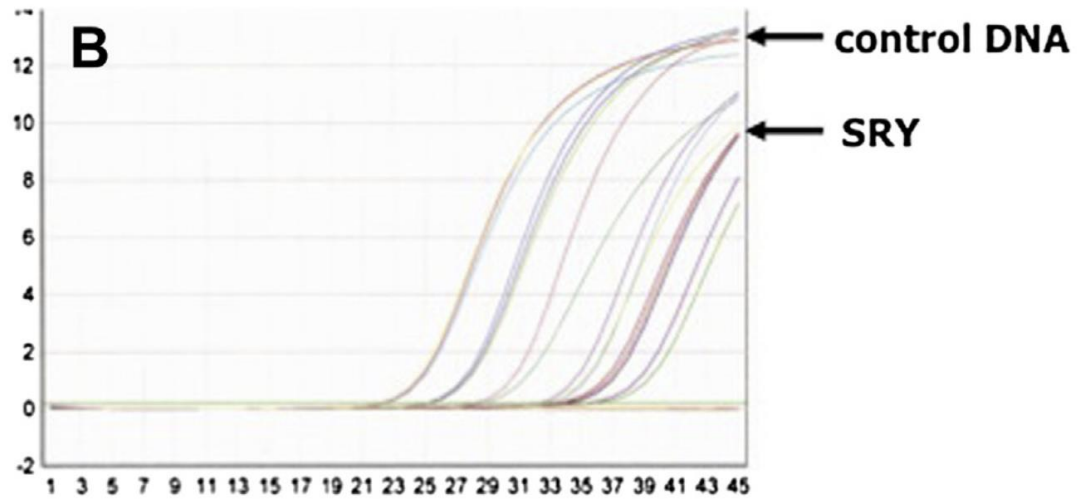
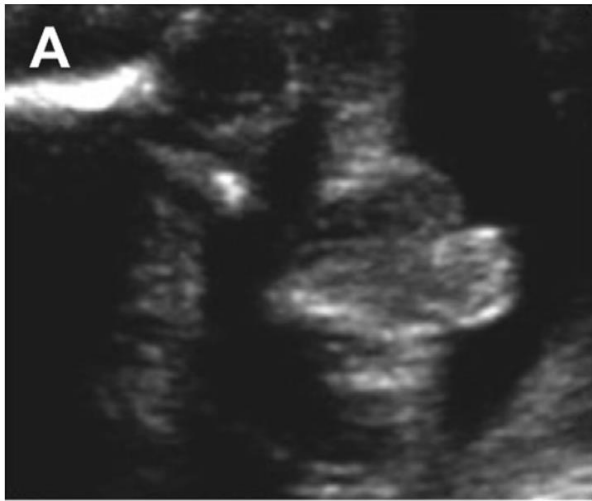
cffDNA = cell free fetal DNA
IUFGR = Intra-Uterine Fetal Growth Retardation
CVS = Chorionic Villus Sampling

Pajkrt E, Petersen OB, Chitty LS. Fetal genital anomalies: an aid to diagnosis. Prenat Diagn 2008;28:389e98.

Cell-free DNA kullanarak maternal plazmada fetal seks belirlenmesi

- cffDNA kullanılarak fetal sex belirlenmesi Y-kromozom sekanslarının(SRY ya da DYS14) saptanmasına dayanır
- 7.hf dan önce cffDNA güvenilir değil
(Devaney SA et al., 2011)
- Fetal seks belirlenmesi için non-invazif prenatal tanı
 - X-linked genetik hastalık
 - Konjenital adrenal hiperplazi riskinde (Hill M, et al., 2012)
- X-e bağılı geçişli durumlar ve KAH riskinin olduğu gebeliklerde kullanıldığında
 - İnvazif işlem yok
 - Gereksiz steroid tedavisi yok
 - Maliyet – invazif?

(Hill M, 2011)



- (A) Ultrasound image of hypospadias;
(B) the reverse transcription-polymerase chain reaction showing amplification of the SRY sequences in cffDNA in the maternal plasma;
(C) note the similarity of the image of cliteromegaly; and
(D) the lack of amplification of SRY sequences in this female fetus.

Genital anomaly	Other sonographic findings	cffDNA testing	Differential diagnosis	Other aids to prenatal diagnosis	Management
Ambiguous genitalia	None.	Male.	<p>Isolated hypospadias.</p> <p>Inadequate production of testosterone caused by Leydig cell hypoplasia or biosynthetic defects.congenital lipid adrenal hyperplasia</p> <p>17α-hydroxylase deficiency</p> <p>3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency</p> <p>17,20-lyase deficiency</p> <p>17β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency</p> <p>Partial androgen insensitivity syndrome.</p> <p>5α-reductase deficiency.</p> <p>True hermaphrodite.</p>	<p>Steroid profile.^a</p> <p>Consider sequencing of the androgen receptor gene.^a</p>	Refer to DSD team for investigation and counselling.

Genital anomaly	Other sonographic findings	cffDNA testing	Differential diagnosis	Other aids to prenatal diagnosis	Management
Ambiguous genitalia	None.	Female.	<p>Isolated cliteromegaly. Congenital adrenal hyperplasia 21-OH deficiency 11-OH deficiency 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency</p> <p>True hermaphrodite. Maternally derived androgens (e.g. luteoma of pregnancy). Placental aromatase deficiency.</p>	<p>Amniotic steroid levels.^a Maternal serum androgen levels.^a Maternal urinary oestrogen levels. Maternal ovarian scan for multicystic change.</p>	<p>Refer to DSD team for investigation and counselling. Refer to gynaecology or oncology if luteoma.</p>
Ambiguous genitalia or hypospadias	Biometry ≤3rd percentile. Abnormal maternal and fetal Dopplers	Male.	<p>Isolated hypospadias with intrauterine growth restriction. Aneuploidy. Confined placental mosaicism.</p>	<p>Fetal biometry. cffDNA or invasive testing to exclude aneuploidy</p>	<p>Serial monitoring by high-risk pregnancy team. Urology team for management of hypospadias counselling.</p>

Genital anomaly	Other sonographic findings	cffDNA testing	Differential diagnosis	Other aids to prenatal diagnosis	Management
No penis seen, splayed glans and micropenis	No intra-abdomina; bladder. Low cord insertion.	Male.	Bladder exstrophy. Cloacal exstrophy.	Detailed anomaly scan.	Refer to urologists and paediatric surgeons for counselling.
Abnormal genitalia	Absent bladder, intra-abdominal cystic mass, dilated bowel, and abnormal spine.	Female.	Cloacal exstrophy. Other cloacal abnormality. Aneuploidy.	Detailed anomaly scan. cffDNA and invasive testing to exclude aneuploidy.	Refer to combined fetal-urology team for counselling.
Abnormal genitalia	Omphalocele and gastroschisis, abnormal spine, absent bladder, and hydronephrosis	Male or female.	OEIS complex (omphalocele, bladder exstrophy, imperforate anus, spinal defects). Cloacal abnormality. Aneuploidy.	cffDNA and invasive testing to exclude aneuploidy.	Refer to paediatric surgeons and urologists.
Abnormal genitalia or micropenis	Echogenic kidneys, with or without polydactyly	Male.	Bardet–Biedl syndrome. Trisomy 13.	cffDNA and invasive testing to exclude aneuploidy.	Autosomal recessive: family history for affected members and consanguinity. Refer to clinical genetics. Refer to urology and nephrology teams for counselling.

Genital anomaly	Other sonographic findings	cffDNA testing	Differential diagnosis	Other aids to prenatal diagnosis	Management
Ambiguous or female appearing genitalia	Multiple anomalies, cardiac anomaly, polysyndactyly, intrauterine fetal growth restriction, oedema, cleft lip, central nervous system anomalies, microcephaly, and short limbs.	Male.	Smith–Lemli–Opitz syndrome. Cranio–cerebellar–cardiac syndrome. Short-ribbed polydactyly syndromes. Other genetic syndrome. Aneuploidy.	cfDNA and invasive testing to exclude aneuploidy. Detailed scan. Maternal urinary steroids levels. Mostly autosomal recessive, take family history for affected members and consanguinity.	Refer to clinical geneticist. Refer to all relevant paediatric teams for discussion of prognosis.
Ambiguous or female appearing genitalia	Bowing of femora, with or without tibia and fibula. Micrognathia, cardiac anomalies.	Male.	Campomelic dysplasia.	Detailed scan.	Refer clinical geneticist and skeletal dysplasia clinic.
Genotype discordant with phenotype	None.	Male.	Laboratory or clerical error. Androgen insensitivity syndrome.	cfDNA and invasive testing to confirm discordance between genotype and phenotype. ^b	Refer specialist DSD team.

^a Investigations such as steroid profiling, sequencing of androgen receptor gene, or both, are best managed by a DSD team.

^b In situations where there is an abnormality in the SRY gene (i.e. as androgen insensitivity syndrome), cffDNA using SRY may give misleading results. cffDNA, cell-free fetal DNA; DSD, disorders of sex development.

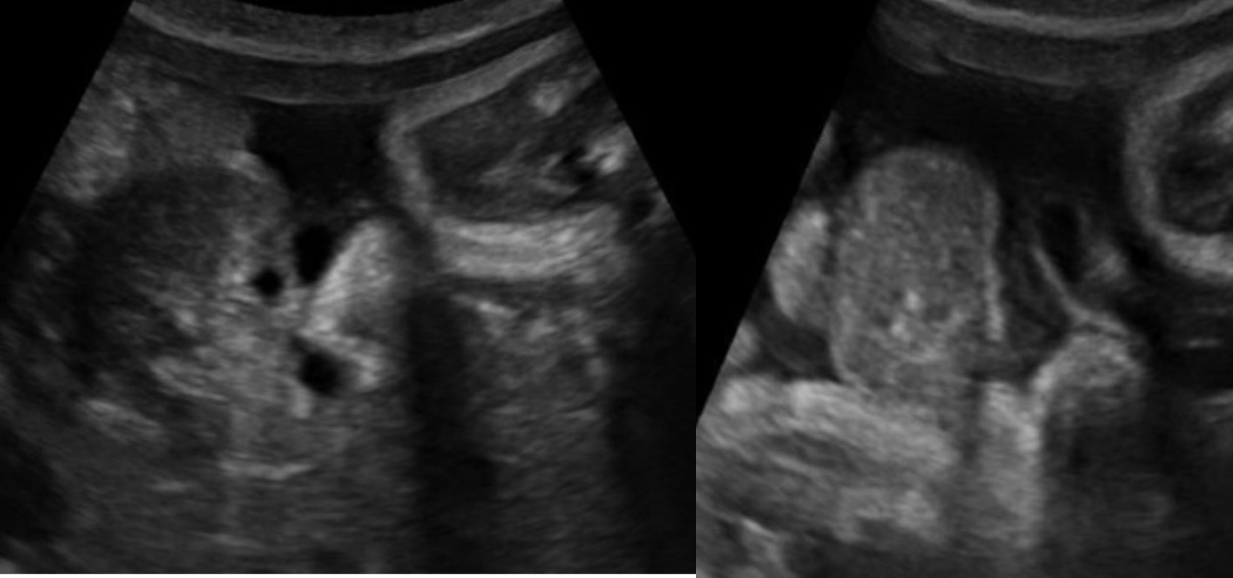
Genital anomaliler ve intrauterin fetal büyüme kısıtlılığı

- Sonografik olarak saptanan genital anomaliler ve ambuguizite olan fetusta intrauterin fetal büyüme kısıtlılığı (IUGR) (biyometride 3.persentil ya da altında) nadir değil
- Fetal seksin cffDNA ile belirlenmesi tanıya yardımcı ve IUGR tanısının güçlendirici
- Uniparental disomy/ confined placental mosaicism olası nedenler ??
- Anöploidi ilişkili ya da idiyomatik IUGR daha sık
- İnvazif test ve microarray analiz uygun

Ürogenital anomalilerin eşlik ettiği genital anomaliler

- En sık birliktelik ürogenital yol anomalileri ile, mesane ve kloaka ekstrofisi
- Eksternal genitelyanın etkilenmesi nedeniyle bu olgularda kesin sonografik cinsiyet belirlenmesi nadir
- Ekstra-renal anomaliler yoksa anöploidi birlikteliği sık değil
- cffDNA ile fetal seks belirlenmesi bu olgularda uygun

A case of prenatal diagnosis of fetal bladder exstrophy and ambiguous genitalia



A 26-yr G1P0 referred at 37 weeks

The personal and family history of the patient unremarkable

No medication, no history of fever and exposure to radiation

A mass protruding from the lower abdominal wall was detected at US

Amniocentesis: normal karyotype

US: consistent with 36-37 weeks.

The amniotic fluid normal ranges

A normal and pelvis localised bladder not visualised.

An irregular mass protruded anteriorly in the lower part of the fetal abdominal wall

Color Doppler: umbilical arteries on either sides of the mass

Both of the kidneys were sonographically normal.

Scrotum and micropenis denoting the presence of ambiguous genitalia

Diagnosis: co-existence of bladder exstrophy and ambiguous genitalia

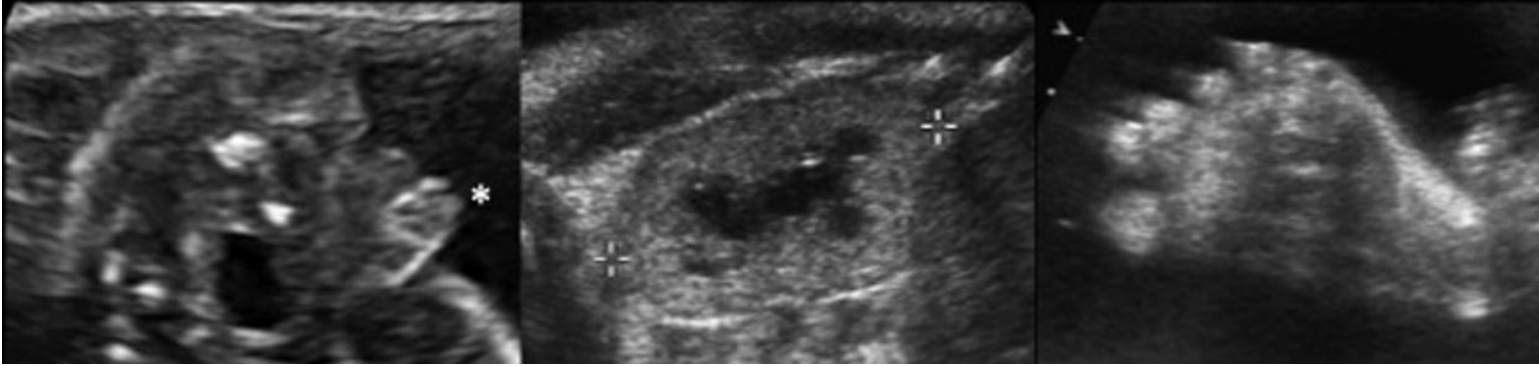
Diğer fetal anomaliler ile genital anomaliler

- 350 den fazla sendrom-hipospadias ya da micro-penis ile , kliteromegali ile 40 civarında sendrom
- Çoklu anomalisi olan fetuslarda anöploidinin ekarte edilmesi en uygun ilk yaklaşım
- cffDNA ile fetal genetik seksin doğru olarak belirlenmesi ayrıntılı tanıya yardımcı (Smith–Lemli–Opitz (SLO) syndrome, Bardet–Biedl syndrome, and campomelic dysplasia)

Smith Lemli Opitz sendromu

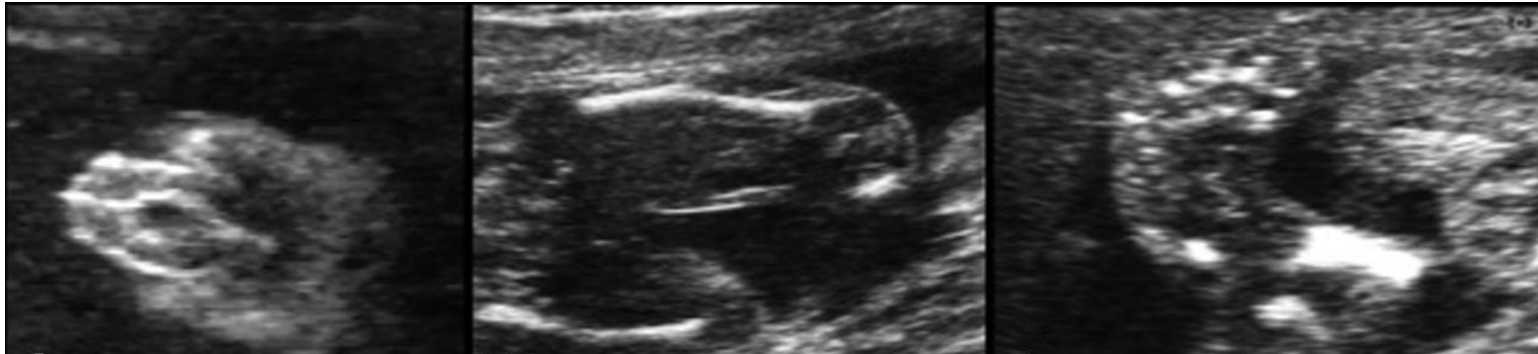
- Smith Lemli Opitz sendromu OR genetik bir sendrom
- **7- dehydrocholesterol reductase (7DHC) geninde** mutasyona bağlı anormal kolesterol biyosentezi
- Gelişimsel gecikme ve ılımlı dismorfik özelliklerden major yapısal defektlere uzanan özellikler
- Çeşitli fetal anomaliler; postaxial polidaktili, facial kleftler, beyin anomalileri, kalp ve renal anomaliler, hydrops, ve genital anomaliler
- Genital ambigüiziteye eşlik eden bu spektrumda anomalilerin varlığı SLO şüphesini artırmalı
- Maternal idrarda **dehydro-oestriol and dehydropregnanetriol ölçümü**

Bardet–Biedl syndrome



- a rare condition, usually inherited in an autosomal recessive fashion
- characterised by obesity, developmental delay, polydactyly, genital anomalies, and renal failure in some cases

Campomelic dysplasia



- Bilateral shortening and bowing of the long bones is confined to the legs
- All other long bones being normally formed and grown
- Talipes, micrognathia, and cardiac abnormalities
- A high incidence of genital ambiguity or sex reversal occurs in affected males
- Analysis of cffDNA in maternal plasma

- Fetal seks belirlenmesi ve anöploidi için non-invazif prenatal test ve tanı sonografik anomalileri olan fetusun tanısına yardımcı
- Genetik seksin belirlenmesinde maternal plazmada cffDNA analizi güvenilir ve kesin bir yöntem
- Fetusta sonografik olarak genital anomali ve ambiguoosite saptanması durumunda düşün
- Ambiguouz genitalya , SLO ya da campomelic dysplasia ile uyumlu anomalilerin varlığında ya da genetik olarak erkek olan seks reversal olgularında cffDNA analizi yapılmalı

Studies reporting the prediction of fetal sex in maternal blood by real-time PCR techniques during the first trimester

Authors	No. patients	No. male fetuses	No. female fetuses	Gestational age (Weeks of gestation)	PCR technique	Gene tested	Sensitivity %	Specificity %	FN n	FP n
Costa 2001 [11]	121	61	60	8–13.5	Real-time	SRY	100	100	0	0
Rijnders 2001 [21]	25	14	11	8.5–14	Real-time	SRY	93	100	1	0
Farina 2002 [17]	84	84	0	10–12	Real-time	SRY	96	NS	3	NS
Costa 2002 [12]	129	70	59	10–13	Real-time	SRY	100	100	0	0
Hyett 2005 [18]	30	13	17	7+6–14+1	Real-time	SRY	100	100	0	0
Martinhago 2006 [20]	29	17	12	7	Real-time	DYS14/B.globin	100	100	0	0
Stanghellini 2006 [22]	16	9	7	8	Real-time	DAZ	100	100	0	0
Boon 2007 [15]	44*	18	26	11.2 ± 3.3	Real-time	SRY	100	96	0	1
Boon 2007 [15]	54	26	28	11.2 ± 3.3	Real-time	PAP	100	96	0	1
Boon 2007 [15]	54	26	28	11.2 ± 3.3	Real-time	SRY + PAP	100	100	0	0
Ren 2007 [14]	150	82	68	5–9	Real-time	SRY	85.4	100	12	0
Liu 2007 [19]	40	23	17	8–12	Real-time multiplex	SRY/XSTR	100	100	0	0
Bustamante-Aragones 2008 [16]	196	96	100	7–12	Real-time	SRY	100	100	0	0
Picchiassi 2008 [10]	145	82	63	11–12	Real-time	SRY	65.9	98.41	28	1
Picchiassi 2008 [10]	145	82	63	11–12	Real-time	DYS14	98.8	96.8	1	2
Vainer 2008 [23]	25	17	8	6–12	Conventional	DAZ	100	100	0	0
Mortarino 2011 [57]	75	42	33	7–12	Real-time	DYS14/SRY	94	100	2	0
Aghanoori 2012 [58]	106	47	49	5–13	Real-time	DYS14	91.8	100	4	0
Kiolalexi 2012 [13]	100	68	32	6–11	Real-time multiplex	SRU-DYS14	100	100	0	0

PAP: pyrophosphorolysis-activated-polymerization; FN: false negative; FP: false positive; NS not significant.

* Of 58 women sampled, no result obtained for 14.

cffDNA testine alternatif yaklaşımlar

Chorionic villous sampling / Amniyosentez

- Amniyosentezin dezavantajı sonuçların göreceli olarak geç alınması
- CVS ile güvenilir ve erken sonuç
- CVS 11. hf önce yapma (limb reduction defect)

İlk trimester USG

- 14. haftaya kadar, penis ve klitoris büyüklüğü aynı
- Fetal seks indirekt saptanabilir (sagittal planda genital tüberkülün yönü: kranyal ise erkek, kaudal ise kız)
- 11. haftadan önce fetal seks USG ile saptanmamalı
- 11-12 haftada değerlendirme yeterince güvenilir değil
- Kızlarda sonuç erkeklere göre daha iyi
- 13. haftada sonuc uyumu çoğu çalışmada %100

PROGNOZ VE YÖNETİM

- Sistemik ekspresyonu olan kromozomal anomali
- Anomaliler genitoüriner sisteme izole mi?
- İzole anomalilerin doğum yöntemi üzerine etkisi yok ve KAH dışındakilerin yaşamı tehdit ediciliği yok
- KAH en sık DSD nedeni; yaklaşık 1/16,000 canlı doğumda
- Doğum sonrası tıbbi yaklaşım
- Prenatal tanı yeterince erken yapılmışsa antenatal steroid virilizasyonu önler (challenge on ethical basis)
- Psikososyal konular
- Gonadal disgenezi gibi durumlar gonadal malignancy için yüksek risk

TEKRARLAMA RİSKİ

İzole DSD'de önemli yineleme riski yok

İzleyen gebelikler için genetik geçişe bağlı risk
oluşturan multipl kromozomal bozukluklar
saptanmış

Anormal genitalya

Genetik seks için cffDNA taraması

İzole

Diğer anomaliler

Erkek IUGR

Normal büyüme

Renal

Diğer

CVS

Erkek

Dişi

Amniyosentez
Karyotip
Steroid profili

Uriner metabolitler
Amniyosentez
Karyotip
Steroid profili
Genetik danışma

Voluson™
E6
COMP

E03383-17-10-18-5 GA=27w6d

Etlik Z.H. Perinatoloji

18.10.2017 14:35:17

TIs 0.2
Tlb 0.2
MI 0.9

RAB6-D
OB
9.3cm / 0.9
B55°/V55°
4 Hz
Routine
Qual high1
Mix50/50
SRI 3D 3
4D Real Time



teşekkürler