

מי שפיר - וייעוץ גנטי

קיימות מספר בדיקות שנועדו לבדוק את תקינות מצב העובר במהלך ההריון: בדיקת סיסי שלייה, דיקור מי שפיר ובדיקת דם הנקראת NIPT. מהם היתרונות והחסרונות של כל בדיקה?

מאת: פרופ' ירון צלאל

מי השפיר (Amniotic fluid) הם נוזל צלול מעט צהבהב, המקיף את העובר במהלך ההריון ונמצא בתוך השק האמניוטי. המים מקיפים את העובר, הנע בתוכם - ומאפשרים לעובר לנוע בתוכם ולעזור להתפתחות השלד, השריר ומערכת הנשימה. בתחילת ההריון מקור המים מהפלסמה האימהית ועובר דרך קרומי העובר (Amnion) ורק לקראת שבוע 16-17 עם התפתחות הכליה העוברית תורם גם שתן העובר לכמות המים הגדלה מכ- 300 סמ"ק בשבוע 18 ועד לשיא סביב שבוע 30 (28-34) להריון (כ-800 סמ"ק) עם ירידה (שבוע 40) לכ-600 סמ"ק. כמות מי השפיר נמדדת ע"י מדידת 4 רבעים ונקראת (Amniotic fluid index (AFI) כאשר לכמות תקינה נחשבת מדידה של בין 10-20 ס"מ, למיעוט יחסי 5-10 ולמיעוט מתחת ל-5 ס"מ, כאשר ריבוי יחסי מתואר בין 20-25 ומעל 25 ס"מ זה כבר נחשב ריבוי מי שפיר. מיעוט מי שפיר יכול להיות על רקע ירידת מים, זיהומים, אי ספיקת שלייה ומומים עובריים (כמו בעיות כלייתיות או חסימה במערכת השתן); ריבוי מים יכול להיות על רקע מומים עובריים (חסימה במערכת העיכול, בקע סרעפתי או בעיות נוירולוגיות, המונעות בליעה תקינה), סוכרת הריונית, גידולים שלייתיים ובעיות כרומוזומליות, אם כי במרבית המקרים אין כל גורם פתולוגי.

מה בנוגע לייעוץ גנטי?

על בני הזוג לבצע בדיקות גנטיות, לשלילת מחלות גנטיות, רצוי עוד לפני ההריון או בתחילתו. זאת, על מנת לאפשר בדיקת העובר במי השפיר, אם נמצא כי שני בני הזוג נשאים של הגן הספציפי. יש להיעזר בייעוץ גנטי מתאים, לפני ביצוע הבדיקות הללו. במהלך ההריון, בכל מקרה של גילוי מום בבדיקת השקיפות העורפית / סקירת מערכות וכו', יש להיוועץ בגנטיקאי אודות משמעות הממצא והבירור אותו ניתן לבצע בעקבות הגילוי. כאשר האישה בוחרת לבצע ברור קריוטיפ של העובר, עומדות בפניה שתי אפשרויות.

מהן שתי האפשרויות הניצבות בפני האישה הרוצה לבצע בירור קריוטיפ של העובר?

בדיקת סיסי השלייה (CVS): בדיקה המבוצעת בשבועות 11-13 להריון (בגישה בטנית או וגינלית, בהתאם למיקום השלייה ונסיון הרופא המבצע) ומשתמשת בסיסי השלייה, להערכת הקריוטיפ העוברי. יתרונה הגדול - בכך שהתשובה המתקבלת מהירה יותר; וניתן, במקרה של בדיקה לא תקינה, לבצע הפסקת הריון בשלב מוקדם. חסרונותיה האפשריים: לפחות בספרות, ישנו יותר אובדן הריון אחריה, לעומת דיקור מי שפיר. במקרים נדירים, מתקבל חומר אימהי ולא עוברי בבדיקה. כמו כן, לא ניתן לבדוק חלבון עוברי בבדיקה זאת.

בדיקת דיקור מי שפיר (AMNIOCENTESIS): מי השפיר מכילים, פרט לאלקטרוליטים, מלחים וחלבונים - גם תאים עובריים שניתנים לבדיקה באמצעות דיקור מי שפיר. אלו הם

האמניציטים, תאי עור שנשרו מהעובר, לתוך מי השפיר - ומשמים כחומר הגנטי שניתן לבדוק במעבדה.

הדיקור ("בדיקה פולשנית") נעשה בצורה סטרילית ותחת הנחיית אולטרסאונד. הבדיקה מבוצעת בשבועות 16-20 להריון בגישה בטנית ומשתמשת במי השפיר להערכת הקריוטיפ העוברי. יתרונה הוא כי הסיכון להפלה קטן יותר; ואם מתקבלת תשובה לא תקינה, עדיין ניתן לבצע הפלה בגרידה ולא בלידה מוקדמת (אם כי תשובה מאוחרת יותר, לעומת סיסי שלייה).

מהו מועד הבדיקה? מהם הסיכונים? מה בנוגע לבדיקות נוספות?

הדיקור מבוצע לרוב בשבוע 16-20 וזאת לבדיקה הכרומוזומלית הרגילה, שנפרט אודותיה בהמשך. ניתן לבצעה בכל שלב של ההריון, כמו בחשד לזיהום ב-CMV (מבוצע בשבוע 22; ולפחות 7 שבועות לאחר החשד להדבקה בוורוס); בבירור כרומוזומלי / גנטי בשלבים יותר מאוחרים בהריון (אם נתגלה מום בסקירות מאוחרות יותר); בחשד לירידת מים (תוך הזרקה חומר צבע למי השפיר); ולבדיקת בשלות ריאתית (בשאלת יילוד מוקדם מהרגיל). לבדיקה הרגילה, שואבים כ-20 סמ"ק מי שפיר (בשבוע 18 הם מהווים פחות מ-10% מכמות המים), אשר נשלחים למעבדה. תשובה מתקבלת תוך 3-4 שבועות.

למי מבוצע הדיקור?

ככלל, הדיקורים מבוצעים בהתאם לאינדיקציות: **גיל האם** - מקובל לבצע דיקור, כאשר גיל האם מעל 35, אז הסיכון לשאת עובר עם תסמונת דאון גדל משמעותית (מ-1:1500 בגיל 20 ל-1:85 בגיל 40). אולם אם נסתמך על גיל האם בלבד, הרי בקרב נשים שגילן מעל 35 נאבחן רק כ-22% מהילודים עם תסמונת דאון (בארה"ב; בישראל המספר גבוה אף יותר: 35%).

לכן, קיימות אינדיקציות נוספות לבצוע הדיקור: **בדיקות סקר לא תקינות** (כמו בדיקת השקיפות העורפית, המבוצעת בשבועות 6+13-11 להריון; **בדיקת החלבון העוברי** המבוצעת בשבועות 16-18; או **הבדיקה המשולבת**, הכוללת בתוכה את בדיקת השקיפות הערפית, הבדיקות הביוכימיות המוקדמות והחלבון העוברי (דיוק בשיעור כ-95%-90%).

כמובן **שממצאים לא תקינים** (מומים מבניים ו/או "סמנים רכים") המאותרים בסקירות המערכות מצריכים גם הם ייעוץ לגבי בירור כרומוזומלי.

אני מסתייג משליחת הנשים, בהן נמצאת שקיפות עורפית מוגברת ישירות לבדיקת קריוטיפ - וממליץ, קודם לכן, לבצע סקירת מערכות מאד מוקדמת (ועל כך במאמר נפרד).

מה בנוגע להתוויית החדשות?

מאחר שהשתנו הנחיות משרד הבריאות, לגבי הסתמכות על הגיל בלבד, הרי שההתוויית החדשות לביצוע דיקור מי שפיר כוללות:

1. אישה שבעברה היסטוריה של הריונות עם מומים כרומוזומליים.
2. עובר שבבדיקת השקיפות העורפית או בתבחין המשולב, התגלה סיכון גבוה מ-1:380 שילקה בתסמונת דאון.

3. כאשר קיים חשד כי האם נדבקה ב-CMV (וירוס שהידבקות בו עלולה לגרום למומים קשים).

4. כאשר בסקירות האולטראסאונד, נמצאו שניים או יותר מה"סמנים הרכים": מוקדים אקוגניים בלב, מעיים אקוגניים, ציסטות במוח או בצוואר, אגני כליה מורחבים ושני כלי דם טבוריים - הם הנפוצים שבהם. חשוב לציין כי ממצא אחד אינו מהווה סיבה לבצע דיקור; ורק כאשר קיימים שני סמנים ויותר, יש מקום לשקול ביצוע הבדיקה.

5. כאשר האם או האב נוטלים או נטלו בעבר תרופות העלולות להעלות שכיחות של מומים. בין היתר, מדובר על תרופות כימותרפיות; וכן תרופות נגד קדחת ים תיכונית.

מה נבדק בדיקור מי השפיר?

א. **קרוטיפ:** ההתוויה העיקרית לשמה מבוצע הדיקור היא בדיקת הכרומוזומים. בעובר תקין, יש בכל תא 46 כרומוזומים (23 זוגות המתקבלים מכל הורה). בתסמונת דאון, למשל, (DOWN SYNDROME) ישנם 47 כרומוזומים - 3 כרומוזומים מספר 21 (לכן, נקרא: Trisomy 21).

ב. בדיקה נוספת שניתן לבצעה היא בדיקת ה-FISH או ה-QF PCR, שהן בדיקות מהירות הנותנות תשובה לגבי 5 גללים (מספר 13, 18, 21, X ו-Y הקשורים למרבית הבעיות הכרומוזומליות) תוך 24-48 שעות - ומיועדת בעיקר לאלה עם סיכון גבוה לבעיה כרומוזומלית (כמו גילוי מומים בסקירה, או תשובה מאד לא תקינה בחלבון עוברי) כמו גם לנשים עם חשש גדול / חרדה מהבדיקה, אשר מבקשות לקבל תשובה מהירה ככל האפשר.

ג. ה"צ'יפ הגנטי", הידוע גם בשמות נוספים - שבב גנטי (עקב הדמיון לשבבים המצויים במחשבים), CGH (comparative genomic), CMA (chromosomal microarray), hybridization). כאמור, לעומת בדיקת הקרוטיפ "הרגילה" המבוצעת בדיקור מי השפיר, אשר נותן מידע מאקרוסקופי על הכרומוזומים (מספר, צורה, הפרעה גסה במבנה) - באה בדיקת הצ'יפ הגנטי, שמטרתה לזהות חסרים או תוספות של מקטעים זעירים, תת-מיקרוסקופיים, ברזולוציה פי 100 מבדיקת הקרוטיפ הרגילה.

זוהי טכנולוגיה יחסית חדשה, המאפשרת לבדוק בבת אחת מאות אלפי מקטעים גנטיים על גבי הצ'יפ, בשיטות מולקולריות. במקטעים אלה, משווים בין כמות החומר המצויה בעובר, לעומת זו המצויה בנבדק תקין. אזור של עודף כרומוזומלי ייצבע באופן מוגבר פלורוסנטית, או מופחת במקרים שחל חסר כרומוזומלי. מאחר שהידע הגנטי קיים, הוא מתורגם לאיזה גנים ספציפיים קיימים באזור עם העודף או החוסר - וזה מתורגם קלינית למחלות הגנטיות השונות וכן עד 20% מהספקטרום האוטיסטי.

הסיכוי לגלות ממצא פתולוגי (שינוי כמותי) בבדיקות אלה עולה, ככל שמזוהים יותר מומים בעובר (וכאן יתרונה הגדול של הבדיקה). בעוברים תקינים מבחינה מבנית, הסיכוי לגילוי ממצא לא תקין נמוך עד כדי 1%-0.5% ועולה ל-7%-5% בעוברים עם מומים.

בתשובות ניתן לקבל גם ממצא שפיר לחלוטין וגם VOUS (Variant Of Uncertain clinical Significance), כלומר אין מספיק ידע להבהרת המשמעות הקלינית של הבדיקה (בעד 5% מהמקרים). נכון שאי הבהירות הולכת ופוחתת, ככל שמבוצעות יותר בדיקות באוכלוסייה נתונה, אך עדיין היא קיימת - ולכן מומלץ לבצע אותה רק לאחר ייעוץ גנטי מתאים וכן ייעוץ עם קבלת התשובות.

בדיקת הציפ הגנטי עדיין אינה בדיקה רוטינית והיא מומלצת במקרים של מחלות גנטיות ידועות במשפחה ו/או ממצאים סונוגרפיים לא ברורים/מרובים המתגלים בסקירות.

מה בנוגע לנשים המבצעות את הבדיקה כדי לוודא ש"הכול תקין"?

עדיין יש נשים לא מעטות, אשר מבצעות את הבדיקה ללא כל אינדיקציה של גיל ו/או ממצאים לא תקינים, בבדיקות השונות. כאן נכנס הרצון לוודא "שהכול תקין" (במסגרת המגבלות) לבין "הפחד" מסיבוכי הדיקור.

כאשר ניתן הייעוץ לנשים המתלבטות, חייבים לציין כי בבדיקות הסקר השונות נותנות מידע אודות סיכון לשאת עובר עם תסמונת דאון, אך לא יגלו הפרעות רבות ושונות (כמו מוזאיקות, טרנסלוקציות, הפרעות בכרומוזומי המין, תסמונות גנטיות וכו') הנבדקות במי השפיר.

אישה שמעוניינת לעבור את הבדיקה - ולא נמצאת באחת מקבוצות הסיכון שהוזכרו רשאית ויכולה לעשות זאת, תמורת תשלום, אצל רופא פרטי או בבית חולים ציבורי.

אז מהם סיכוני דיקור מי השפיר?

במקרים נדירים ביותר, קיים סיכון לחיי האישה מדיקור מי שפיר. בישראל קרו בפעם האחרונה שני מקרי מוות אימהי לפני למעלה מ-12 שנים. שני המקרים קרו באותו שבוע בבתי חולים שונים ואצל רופאים שונים, אך כאמור זהו סיבוך נדיר מאד.

הסיכון העיקרי הוא כמובן הפלה בעקבות הדיקור עצמו. המחקר המבוקר היחיד שבדק את שיעורי ההפלה נערך בדנמרק ב-1986 ומצא סיכון להפלה בשיעור 1%.

הדיווחים השונים והעדכניים יותר (אם כי לא במחקר מבוקר) מדברים על סיכון שנע בשיעור 0.2%-0.5%. סיכונים נוספים הם פגיעה בעובר, במהלך הדיקור; אבל עם השימוש באולטראסאונד ומיומנות גוברת, הסיכון הזה הפך לזניח.

סיבוכים נוספים הם ירידת מים, צירים מוקדמים וזיהום (שעלול להיות חמור ואף מסכן חיים).

צריך לזכור כי בבדיקה זאת איננה שוללת את הצורך בביצוע חלבון עוברי (מאחר שנבדקים עוד 2 פרמטרים בחלבון העוברי, שאינם נבדקים במי השפיר). ניתן לשמור תאים מבדיקה זאת עד לסוף ההיריון, כדי להימנע מדיקור נוסף, במקרה שמתעורר צורך בבדיקות נוספות.

מה באשר לבדיקת NIPT (non-invasive prenatal testing) , בדיקת דם המבוצעת כ"תחליף" לדיקור מי שפיר?

כמובן שאין תחליף לבדיקות הפולשניות שתוארו לעיל (סיסי שלייה, דיקור מי שפיר) מבחינת דיוק הבדיקות ומבחינת היכולת להוסיף בדיקות נוספות, כמו ה"ציפ הגנטי". החיסרון הינו הסיכון בבדיקות הפולשניות, שתואר לעיל.

עקב הסיכונים שהוזכרו, קיים נסיון מתמיד לחפש בדיקה בלתי פולשנית, אשר תחליף את דיקור מי השפיר. לפני מספר שנים, הניסיון הוכתר בהצלחה, בזכות חוקר מהונג-קונג.

הבדיקה מסתמכת על קיום מקטעי DNA עוברי בדם האם (במהלך ההיריון, יש שחרור של עד 10% מקטעי DNA חופשי שמקורו בעובר). בעובר תקין, נשמר יחס קבוע בדם האם, של המקטעים מכל כרומוזום, יחס המשתנה בהפרעה כרומוזומלית, עם שחרור יותר מקטעים, כאשר יש עודף כרומוזום כמו בתסמונת דאון.

בדיקת הדם, ה- NIPT מזהה הבדלים מזעריים אלה, אם כי לא ב-100% (בתסמונת דאון, טריזומיה 21 - שיעור הזיהוי מגיע ל-99.5%; ופחות בתסמונות הכרומוזומליות האחרות כמו טריזומיה 13, 18 או בהפרעות בכרומוזומי המין X - Y). ולכן, בכל הימצאות תוצאה חריגה, יש לאמת זאת ע"י סיסי שלייה או דיקור מי שפיר (בשל החשש - הן מתוצאה כוזבת חיובית והן כוזבת שלילית).

מהם חסרונות בדיקת הדם NIPT?

יתרונותיה הברורים של בדיקת הדם: האפשרות לחסוך את הסיכון הנובע מהבדיקות הפולשניות (כמו בהריונות יקרים ביותר, או כאשר האשה מאד חוששת מהדיקור עצמו) וכל עוד האשה מבינה את החסרונות - ובוחרת לבצע את הבדיקה, למרות הנ"ל.

כמובן שקיימים חסרונות לבדיקה הזאת, הנובעים בעיקר מעצם העובדה שרק כ-10%-5% מכלל התאים העוברים נמצאים בדם האם - ויש צורך בשיטות מעבדה מתוחכמות ביותר ויקרות, למיצי התאים הללו, מדם האם.

חיסרון נוסף נובע מעצם היות הבדיקה לא אבחנתית, אלא בדיקת סקר! יש להסביר זאת מפורשות לאם, לפני ביצוע הבדיקה. לכן, הבדיקה מוצעת בעיקר לנשים בהריון בסיכון גבוה לבעיות כרומוזומליות (כמו אשה מעל גיל 35, סיפור משפחתי קודם, ממצאים בלתי תקינים בשקיפות עורפית, סקירת מערכות או בדיקות סקר שונות).

הבדיקה יעילה פחות בהריון מרובה עוברים (וכך גם אפילו בהריון אשר החל כהריון מרובה עוברים - ואחד העוברים הפסיק התפתחותו) ובהריון בסיכון נמוך; אם כי ישנם כיום כבר דיווחים לא מעטים, על יעילות הבדיקה גם בהריונות אלה.

כיצד ניתן לבצע את בדיקת הדם בישראל?

בארץ קיימות חמש חברות הבודקות זאת. בחלק מהבדיקות, ניתן לקבל מידע גם על חלק מהתסמונות הגנטיות, הנבדקות על ידי "הציפ הגנטי" (כמו תסמונת די ג'ורג', ויליאמס ועוד).

כולן מציעות לבצע את הבדיקה החל משבוע 10 להריון. אני מתנגד נמרצות להמלצה הגורפת.

ראינו לא מעט מקרים שבהם הבדיקה היתה תקינה (כלומר נשללה תסמונת דאון וכו'), אך בעת סקירת המערכות, נתגלה מום שחייב הפסקת הריון או ביצוע בדיקה פולשנית. כך, קיבלה האישה "בטחון שגוי", שילמה תשלום נכבד עבור הבדיקה ונאלצה לעבור בכל זאת בדיקה פולשנית או הפסקת הריון.

ולכן, אנו ממליצים על ביצוע בדיקת הדם רק לאחר ביצוע סקירת מערכות מפורטת בשבועות 14-16 (או אף לפני כן, במקרים של שקיפות עורפית מוגברת, סיפור משפחתי קודם ידוע וכו').

חשוב לדעת כי ניתן להשתמש בבדיקת הדם למטרות נוספות (כבר בשבוע 8 להריון), כמו אבחון מין העובר (במקרים עם מחלה גנטית האופיינית לזכרים) או סוג הדם העוברי (במחלת הרס כדוריות הדם האדומות של העובר).

פרופ' ירון צלאל הוא מומחה לאולטרה סאונד במיילדות וגינקולוגיה.

