

סקירת על-שמע גנטית של עובר

תקציר:

סמנים "רכים" בבדיקת על-שמע בשליש השני להריון נקשרו להפרעות כרומוזומיות. בסקירה זו מדווח על הסמנים השונים המסייעים בסקירת העל-שמע הגנטית, וכן נסקרת הספרות הרפואית העדכנית בנושא. הסמנים המשמעותיים הם: עיבוי עורף, מעיים עם הדיות (אקוגניים), קיצור עצמות ארוכות וחסר עצם אך. הסמנים שאינם משמעותיים כסמנים בודדים בנושים צעירות, אך משמעותיים בשילוב סמנים ביוכימיים או בגילאים מבוגרים יותר, הם: מוקד עם הדיות בלב, כיסה של המקלעת הדמית (Choroid plexus), הרחבת אגן הכליה ועורק טבור יחיד. קיימים סמנים מדווחים נוספים היכולים להיות קשורים להפרעות כרומוזומיות, כגון: מרווח הסנדל בכף הרגל, זווית עצמות האגן, גודל האוזן, ברכיציפליה, כיסות הצוואר, תת-התפתחות העצם האמצעית של הזרת ואחרים. סמנים אלה אינם צריכים להיחשב כסמנים רכים, כיוון שדווחו בסדרות קטנות או בתיאורי מקרים. יש לחשב את הסיכון להפרעה כרומוזומית על בסיס גילה של האישה, שקיפות עורפית, סקר ביוכימי וסקירת מערכות. אם הסיכון המשוקלל עולה על 1:380, יש להמליץ על בדיקה פולשנית לאבחון הקריטיבי. אימוץ גישה זו עשוי להפחית את מספר הבדיקות הפולשניות המיותרות, להפחית את מספר ההפלות ולהעלות את יכולת האבחון של תסמונת דאון.

משה בן עמי
ג'ימי אדוארד גדעון

מחלקת נשים ויולדות, מרכז רפואי ברוך פדה, בית חולים פוריה והפקולטה לרפואה רפפורט, הטכניון, חיפה

מילות מפתח:
KEY WORDS

סמנים בעל-שמע; על-קול גנטי; אבחון טרום לידה; עיבוי עורף; מעיים אקוגניים.
Ultrasound markers; Genetic sonogram; Prenatal diagnosis; Nuchal thickness; Echogenic bowel

הקדמה

בדיקת העובר בסקירת על-שמע בשליש השני להריון מאפשרת לזהות מומים מבניים, הפרעות בגדילה, וכן ממצאים היכולים לסייע באבחון עוברים עם קריטיבי לא תקין – בעיקר תסמונת דאון. ממצאים בעל שמע, אשר פרט לכך שהם מעלים את הסיכון לבעיה כרומוזומית, אינם בעלי משמעות קלינית, נקראים סמנים (Markers). בניגוד למומים מבניים, רובם הגדול של העוברים עם הסמנים יהיו בריאים. בשני העשורים האחרונים דווח על סמנים רבים המעלים את הסיכון לתסמונת דאון. לכל סמן רגישות שונה באבחון תסמונת דאון, ולרוב הסמנים אין משמעות רבה כשהם מתגלים כסמן יחיד. קיימים סמנים ששכיחותם באוכלוסיה הבריאה כה גבוהה, עד כי הנטייה היא לפרשם כשונות (Variant) של הטווח התקין, וכממצא יחיד הם אינם מעלים כלל את הסיכון לבעיה כרומוזומית. בשנים האחרונות, עם ההתבססות הגוברת והולכת על סמנים של השליש הראשון (שקיפות עורפית וסמנים ביוכימיים), הערך של הסמנים בעל-שמע של שליש שני פוחת והולך – בעיקר בגלל סגוליותם הנמוכה. בסקירה זו נדונים הסמנים השכיחים, וכן נסקרת הספרות העדכנית בכל הנוגע למשמעות הסמנים השונים כשאלה מתגלים כסמנים יחידים.

עיבוי העורף נחשב כסמן היחיד הרגיש והסגולי ביותר לתסמונת דאון [2]. מכפלת הסיכון של עיבוי עורף (Likelihood ratio) לתסמונת דאון היא גבוהה. בעבודות שונות היא עומדת על 10–17 [3–5], הרגישות עומדת על 0.04, הסגוליות עומדת על 0.99 וערך ניבוי חיובי עומד על 2.4%–5.3%.

ביצוע המדידה: מתבצעת בחתך של הראש, הכולל את ה-Cavum septum pellucidum, וההמיספרות של המוחון. המדידה מתבצעת מהגבול החיצוני של העור ועד לגבול החיצוני של העצם האוקסיפיתלית [6].

ביצוע המדידה בחתך נמוך מידי ב-Posterior fossa עלול לגרום לעיבוי עורף מדומה; המדידה צריכה להתבצע בחתך הכולל בתוכו את החלק העליון של המוחון, על מנת למנוע בדיקות חיוביות כוזבות [5]. כאשר נמצא עיבוי עורף לאחר בדיקת שקיפות עורפית תקינה בשליש הראשון, יש לחשוש בסיבות נוספות פרט לתסמונת דאון (יכול להיות סימן ראשון ל-Hydrops). העבודה הראשונה של בנאסרף וחב' [1], שבה נקבע הערך של 6 מ"מ כגבול העליון של עובי עורף תקין, נערכה בשנות השמונים במכשיר על-שמע של הבטן. בישראל, מקובת לבצע סקירת מערכות מוקדמת במתמר על-שמע לדני. באמצעותו, ניתן להדגים את אברי העובר באופן ברור ומדויק יותר. בעבודתם של בן עמי וחב' [7], נמצא כי הערך הממוצע של עובי העורף בשבועות 14–16 הוא 2.2 מ"מ בבדיקה במתמר לדני, ובתוספת של 2 סטיות תקן – הערך העליון של טווח התקין הוא 3.2 מ"מ. ממצאים דומים דווחו במאמרים נוספים [8].

ניהול ההריון עם עיבוי עורף כממצא יחיד:

עיבוי עורף נחשב לסמן המשמעותי ביותר לתסמונת דאון, והוא מהווה הוריה לביצוע בדיקת קריטיבי, סקירת מערכות ואקו קרדיוגרפיה עוברית. אם הבירור מפורש כתקין, רצוי לערוך מעקב,

עיבוי עורף

בנאסרף וחב' [1] דיווחו לראשונה בשנת 1985 על הקשר בין עיבוי עורף בשבועות 22–15 לבין תסמונת דאון. עורף בעובי 6 מ"מ ומעלה נחשב לא תקין, ונמצא ב-4% מהעוברים עם תסמונת דאון וב-0.1% מהעוברים עם קריטיבי תקין.

אין אחידות בהגדרה של סמן זה. ההגדרה היותר מקובלת היא יחס בין האורך המדוד לאורך הצפוי קטן מ-0.9. האורך הצפוי נקבע על-פי נוסחה הכוללת בתוכה את אורך הקוטר הבינ-רקתי (BPD) היא אורך מתחת לאחוזון 2.5 [16]. מכפלת הסיכון (Likelihood ratio) של סמן זה היא: 4.1–7.5 לפי מחקרים שונים. הרגישות היא 0.09, הסגוליות 0.97, וערך ניבוי חיובי 1.1%–2.4% [3–5].

ניהול הריון עם עצם זרוע קצרה:

- יש לחשב את הסיכון לתסמונת דאון על-פי הסיכון הבסיסי ותוספת הסיכון של סמן זה.
- אם הסיכון הוא מעל 1:380, יש להפנות לדיקור שק מי שפיר.
- מעקב גדילה ומדידת עצמות ארוכות 2–3 שבועות מאוחר יותר והמשך הניהול בהתאם לממצאים.

עצם ירך קצרה

אין אחידות בהגדרה של עצם ירך קצרה.

ההגדרות המקובלות:

- יחס של ערך מדוד לערך צפוי קטן מ-0.91 או שווה לו, כאשר הערך הצפוי מחושב על פי הנוסחה: $0.9028 [2 - 9,3105]$ [BPD X].
 - יחס קוטר בינ-רקתי (BPD) לאורך עצם הירך גדול מ-1.5 סטיות תקן.
 - אורך עצם ירך קצרה מאחוזון 2.5 [16]. מכפלת הסיכון (Ratio Likelihood) של עצם ירך קצרה היא 1.0–2.7, הרגישות 0.16, הסגוליות 0.96, וערך ניבוי חיובי 0.4%–0.9% [3–5].
- ניהול ההריון זהה לגילוי של עצם זרוע קצרה. מקובל לחשב את הסיכון המשוקלל על פי מכפלת סיכון של 1.5.

“כדור גולף” (מוקד הדיות) בלב

מוקד הדיות נגרם משקיעת סידן בשריר הפילרי, בדרך כלל במסתם הדו צניפי ולעיתים במסתם התלת צניפי [17]. על פי הדיווחים בעבודות שהוכללו בהן אוכלוסיות שונות [19,18], הממצא קיים ב-1%–20% מהאוכלוסייה. במחקרים שונים הודגם קשר אפשרי עם תסמונת דאון [20–23]. סמן זה אינו כרוך בהפרעה כלשהי בתפקוד הלב ואינו נחשב כמעלה סיכון למום בלב [24]. אחת העבודות הראשונות [21] שהודגם בה קשר בין מוקד עם הדיות לתסמונת דאון, כללה נשים בהריון בסיכון גבוה לתסמונת דאון (על פי גיל או סקר ביוכימי). לאחרונה התפרסמו תוצאות מספר מחקרים, שהעלו ספקות רבים לגבי משמעות הממצא. ניברג וחב' [25] מצאו מכפלת סיכון (Likelihood Ratio–LR) של 1.5, ר-ברומלי וחב' [26] מצאו LR של 1.4 – שתי עבודות ללא משמעות סטטיסטית.

בשני מחקרים שהוכללו בהם 21,839 נשים [28,27], הועלתה מסקנה כי מוקד עם הדיות אינו מהווה סמן לתסמונת דאון בנשים

על מנת לוודא שעייבוי העורף אינו סמן ראשון להתפתחות הידרוקס (Hydros) בעתיד.

מעיים עם הדיות (אקוגניים)

הממצא בהקשר לתסמונת דאון דווח לראשונה בשנת 1990 על ידי ניברג וחב' [10,9]. המעיים נחשבים עם הדיות (אקוגניות) כשהם לבנים ובדרגת הדיות הדומה לזו של עצם. קיימת מידה רבה של סובייקטיביות בהערכת ממצא זה. במכשירי העל-שמע המודרניים – בעיקר בבחירת חלופה הנקראת Harmonic – נוטים המעיים להיראות לבנים יותר, והדבר יכול לגרום לאבחנות חיוביות כוזבות רבות יותר [5]. בנוסף, אין להפעיל מתמר לפני לאבחון מעיים עם הדיות, ויש להתייחס לממצא עד שבוע 24. שכיחות הממצא היא כ-1%. בקרב 35% לערך מהעוברים עם ממצא זה מתגלה פתולוגיה כלשהי [11].

הגורמים שנמצאו קשורים למעיים עם הדיות הם:

- דימום בשליש ראשון יכול להתלוות בבליעת דם על-ידי העובר ולגרום למראה הלבן של המעיים. דימום בשליש ראשון אינו שולל כמובן סיבות נוספות למעיים עם הדיות [12].
 - חריגויות כרומוזומיות מתגלות ב-2%–9% מהאבחונים של מעיים עם הדיות. הסיבה למעיים עם הדיות בעוברים אלו עשויה להיות קשור לירידה בתנועות המעיים, התורמת לעלייה בצמיגות צואת העובר (Meconium).
 - הסיכון ללייפת כיסתית (Cystic fibrosis) הוא כ-2%. עלייה בצמיגות צואת העובר במצב היא הגורם להגברת הדיות המעיים [13,12].
 - זיהום העובר בנגיף ציטומגלו וטוקסופלזמה נמצא קשור במעיים עם הדיות, עקב הסתיידות ובצקת בדופן המעי.
 - האטה בגדילה התוך רחמית נמצאה קשורה במעיים עם הדיות [14]. סיבה אפשרית לכך במצב זה היא איסכמיה כתוצאה מהפחתה בזרימת הדם למעיים והתפתחות בצקת בדופן המעיים. תמותת ילודים הקשורה עם סמן זה היא כ-8%.
- מכפלת הסיכון (Likelihood Ratio) לתסמונת דאון של סמן זה לפי עבודות שונות הינה 3–7 (מקובל יותר כ-6–7), הרגישות היא 4%, הסגוליות 99% וערך ניבוי חיובי 2% [3–5].

ניהול ההריון עם מעיים עם הדיות כממצא יחיד:

- לברר אנמנזה של דימום.
- סרולוגיה לזיהומים כמו נגיף ציטומגלו, טוקסופלסמה ואחרים.
- בירור נשאות של לייפת כיסתית (Cystic fibrosis).
- חישוב הסיכון לתסמונת דאון על-פי הסיכון הבסיסי ותוספת הסיכון עקב נוכחות סמן זה. אם הסיכון גדול מ-1:380, יש להמליץ על דיקור שק מי שפיר. בביצוע הדיקור, פרט לקרייטיפי ובהתאם לתוצאות הבירור, יש לבצע בדיקות נוספות לזיהומים וללייפת כיסתית.
- יש להמליץ על מעקב גדילה אחת לחודש.
- לסיכום, הממצא תלוי בהערכה סובייקטיבית, מהווה משתנה (וריאנט) תקין לפחות ב-50% מהעוברים, והאבחנה צריכה להיקבע עד שבוע 24 ובמתמר בטני בלבד.

עצם זרוע קצרה

אחד המאפיינים של ילדים עם תסמונת דאון הוא קומה נמוכה וקיצור החלק הקריביני של העצמות הארוכות (זרוע וירך). סיבות נוספות לעצם זרוע קצרה: תורשה, האטה בגדילה תוך-רחמית וגמדות.

במאמר מערכת של *Journal of Ultrasound in Medicine* שהתפרסם בשנת 2004, הביעו העורכים דעה, כי לנוכח הנתונים העדכניים, אין צורך לדון בממצא זה עם המטופלות, אלא להתייחס לממצא כשונות (וריאנט) תקינה. אולם יש הגורסים שחובה לדווח לנבדקות על ממצא כזה. בניגוד לתוצאות מחקרים בשנים האחרונות, הרי שתוצאות עבודות משנות ה-90 הצביעו על עלייה פי 3-9 בסיכון לטריזומיה מדרגת הסיכון הבסיסי.

הרחבת אגן-כליה - פיאלקטזיס

אגני הכליה נמדדים בקוטר הקדמי-אחורי שלהם. אין אחידות דעים לגבי הגבול העליון של הטווח התקין, והוא נע בעבודות שונות בין 3-5 ס"מ. שכיחות התופעה משתנה עם הערך שנקבע כגודל הטווח התקין.

בורנשטיין וחב' [37] דיווחו בעבודתם על 671 עוברים עם פיאלקטזיה. הם מצאו עלייה משמעותית בסיכון לטריזומיה כשהיו ממצאים נוספים בעל-שמע, או כאשר הסקר הביוכימי של שליש שני לא היה תקין. כממצא יחיד הוא לא העלה משמעותית את הסיכון לטריזומיה.

הממצא מעלה את הסיכון להידרונפרוזיס ורפלקס (Reflux) לאחר הלידה. הרגישות של הממצא בזיהוי תסמונת דאון היא 0.02 והסגוליות 0.99. מכפלת הסיכון LR לפי עבודות שונות היא 1.9-1.0. במטה-אנליזה של בינדמן וחב' [4] נמצאה אומנם מכפלת סיכון (LR) של 1.9, אך זו לא הייתה משמעותית סטטיסטית. ניתן לסכם, כי פיאלקטזיה כממצא יחיד אינה מעלה את הסיכון לטריזומיה.

ניהול הריון עם הרחבת אגנים כממצא יחיד

- יש להסביר לאישה את הצורך במעקב על-שמע כדי לאבחן התקדמות להידרונפרוזיס. בדיקת המעקב לגודל האגנים לפי מאמרים שונים, צריכה להתבצע בשבועות 32-36. לדעת המחברים, רצוי לבצע את בדיקת הביקורת הבאה כחודש לאחר הבדיקה שבה התגלתה הרחבת האגנים, כדי לראות אם קיים קצב שינוי מהיר. את הבדיקה הבאה יש לבצע בשבועות 32-36. בדיקות אלו אינן משנות בדרך כלל את מהלך ההריון, אלא אם כן מתגלה הרחבה דר-צדדית המתקדמת במהירות.
- אין צורך לדון בנושא של הפרעות כרומוזומיות, מאחר שלא הוכחה עלייה משמעותית בסיכון לטריזומיה.

עורק טבור יחיד

עורק טבור יחיד (עט"י) הוא המום השכיח ביותר של חבל הטבור, ושכיחותו מגיעה לשיעור של 0.5%-5% מההריונות. עט"י כממצא יחיד אינו מעלה את הסיכון לסטיות (Aberrations) כרומוזומיות, אך קשור במידה רבה למומים מבניים בעובר - בעיקר מומי לב, שלד וכליות.

מקובל לחשוב שעט"י כרוך בסיכון גבוה יותר להאטה בקצב הגדילה התוך-רחמית. אולם תוצאות עבודות שנערכו בשנה האחרונה שוללות קשר זה ואת הצורך במעקב גדילה של העובר [38].

ניהול הריון עם עט"י:

- סקירת מערכות ואקוקרדיוגרפיה עוברית.
- אין הוריה לבדיקת הקריוטיפ.
- למרות המצוין לעיל, עדיין מקובל לבצע מעקב גדילה בשליש השלישי להריון, עד שמחקרים נוספים לשניים שכבר פורסמו ישללו את הצורך בכך.

עם סיכון נמוך. ברדלי וחב' [29] מצאו שלושה עוברים עם טריזומיה מתוך 176 נשים עם מוקד הדיות בלב. בשניים מתוך ה-3 נצפו ממצאים פתולוגיים נוספים בסקירת על-שמע. רק בעובר אחד מתוך 141 עם מוקד הדיות כממצא יחיד, אובחנה טריזומיה. אך האם הייתה בת 38 שנים. המחברים הסיקו, כי בנשים מתחת לגיל 35, מוקד עם הדיות כממצא יחיד אינו מעלה את הסיכון לטריזומיה. בעבודה זו - בניגוד ליעוץ שניתן - עברו דיקור שק מי שפיר 30% מהנשים הצעירות מ-35 שנים.

בדגם אנליטי בנשים מתחת לגיל 35 שנים שעברו דיקור שק מי שפיר בגלל מוקד הדיות כממצא יחיד, נמצא כי עבור כל עובר עם תסמונת דאון, נגרמות כתוצאה מהדיקור 2.8 הפלות [30]. מכפלת הסיכון (LR) שהובאה בחשבון בדגם זה הייתה 4 - הגבוהה מאוד ביחס למקובל. מספר ההפלות יכול היה להיות גדול אף יותר אם היה נלקח LR נמוך יותר. מכפלת הסיכון (LR) לתסמונת דאון של סמן זה על פי עבודות שונות היא 1.1-2.8, רגישות 0.11, סגוליות 0.96 וערך ניבוי חיובי 0.4-0.9 [3-5].

ניהול ההריון באישה עם מוקד הדיות

קיימות שתי גישות:

- הגישה המקובלת היא לדווח על הסמן ולבצע חישוב מחדש של הסיכון המשוקלל לתסמונת דאון. לאישה ניתן הסבר, כי אין הצדקה לעבור דיקור שק מי שפיר אם היא נמצא בקבוצת סיכון נמוך ועם ממצא הדיות יחיד. גישה זו גורמת לחרדה רבה, וכפי שצוין לעיל, כ-30% מהנשים בוחרות לעבור בדיקה זו, וחלקן עוברות הפלה כתוצאה מבדיקה מיותרת. בגישה זו נגרס, כי זכות המטופל או המטופלת לדעת את כל המידע, אך לא מובאות בחשבון בגישה זו מסקנות מרבים המחקרים שנערכו בשנים האחרונות.
- גישה אחרת, המתבססת על כך שבאוכלוסייה בסיכון נמוך, מוקד עם הדיות אינו מעלה את הסיכון לתסמונת דאון, ולכן יש להתייחס אליו כשונות (וריאנט) של הטווח התקין ולא כממצא לא תקין, גורסת שאין לדווח כלל על הממצא. גישה זו התקבלה פה אחד בחברה האוסטרלית לעל-שמע מיילדותי וגניקולוגי [31], והיא תורמת להפחתה בחרדה מיותרת ובמספר הבדיקות הפולשניות המתבצעות ללא צורך.

כיסה של המקלעת הדמית (Choroid plexus cyst)

כיסות של המקלעת הדמית (כמ"ד) נגרמות מלכידת נוזל שנוצרה בין בליטות תאי האפיתל של המקלעת הדמית. הממצא נצפה ב-1%-3% מהאוכלוסייה הבריאה [32]. יש חוקרים הסבורים, כי אין צורך לדווח על כמ"ד הקטנות מ-5 מ"מ. לעיתים קרובות נראה מספר רב של חללים קטנים מ-5 מ"מ במקלעת הדמית, ויש להתייחס לכך כמבנה ספוגי או כתמי ללא משמעות [34,33].

כמ"ד אינה מעלה את הסיכון לטריזומיה 21, וקשורה עם טריזומיה 18. ב-30%-50% מהעוברים עם טריזומיה 18 נמצאת כמ"ד. נוכחות של כיסות דו צדדיות והיעלמותן בהמשך ההריון, אינן משפיעות על הסיכון. במאמרים שהתפרסמו בשנים האחרונות העלו חוקרים ספקות רבים לגבי המשמעות של כמ"ד כממצא יחיד. מתוך 366 עוברים עם כמ"ד (כממצא יחיד), לא נמצא אף עובר עם טריזומיה 18 [35].

בעבודה אחרת נמצא, כי מתוך 38 עוברים עם טריזומיה 18, בקרב 19 נמצאה כמ"ד. אולם באף עובר לא היה זה הממצא היחיד [36]. במאמר נוסף, שפורסם בשנת 2004, מתוך 1,060 עוברים עם כמ"ד כממצא יחיד, באף עובר לא נמצאה טריזומיה 18.

גדול מ-1:380, יש להמליץ על דיקור שק מי שפיר. החיסרון בגישה זו הוא השונות הרבה בין LR של הסמנים במאמרים השונים.

עצם האף

תת-התפתחות או חסר עצם בשליש הראשון והשני, קשורים עם עלייה בסיכון לטריזומיה 21. במאמרים שונים התבססו החוקרים על הגדרות שונות לקביעת אבחנה של תת-התפתחות של עצם האף. אודיבו וחב' [39] דיווחו בעבודתם, כי יחס של קוטר בין-רקתי (BPD) לעצם האף גדול מ-11 הוא ההגדרה המיטבית לתת-התפתחות עצם האף בהקשר עם טריזומיה, עם מכפלת הסיכון (LR) של 3.1, רגישות של 46%, סגוליות של 85% וערך חיזוי חיובי של 4%. מכפלת הסיכון של חסר מוחלט של עצם האף בשליש השני היא 23, ועובדה זו הופכת סמן זה לאחד החשובים ביותר בשליש השני. דרושים מחקרים נוספים לבדיקת הרגישות, הסגוליות, וערכי הניבוי החיוביים והשליליים, ולהערכת ההגדרה הטובה ביותר של חסר או תת-התפתחות של עצם האף.

לסיכום

במאמר סקירה זה הובא המידע העדכני ביותר בנושא הסמנים הסטנוגרפיים בשליש השני להריון.

קיים שינוי מהותי בהתייחסות לסמנים בין המאמרים שהתפרסמו בשנות השמונים והתשעים, לבין המאמרים שהתפרסמו בשנים האחרונות. ההבדל מתבטא בהפחתת משמעות חלק מהסמנים כסמנים יחידים. הדברים אמורים בעיקר לגבי מוקד עם הדיות בלב, כיסה של המקלעת הדמית, פיאלקטזיה ועורק טבור יחיד.

עשויים להיות מספר הסברים לשינוי זה:

- השיפור באיכות המכשירים, בדרגת ההפרדה (רזולוציה), באפשרויות הדימות השונים ובמיומנותם של מבצעי הבדיקות – כל אלה גורמים לכך ששיעור גובר והולך של מומים וסמנים מתגלים.
- חלק גדול מהנשים מגיעות לבדיקה בשליש השני להריון, לאחר שעברו סקר בשליש הראשון, הכולל שקיפות עורפית ובדיקות ביוכימיות. לכן, בחלק מהעוברים עם חריגויות כרומוזומיות התגלו הממצאים הללו כבר בשליש הראשון, ולכן פוחתת משמעות הסמנים בשליש השני.
- בעידן זה של זכות המטופל או המטופלת לקבלת כל המידע, קשה לאמץ את הגישה האוסטרלית של אי דיווח על ממצאים לא משמעותיים בעילה שגישה כזו תפחית את רמת החרדה, את שיעור הבדיקות הפולשניות המיותרות, ואת שיעור ההפלות הנגרמות מבדיקות אלה.

דרישה כזו צריכה להגיע מארגוני נשים, ועליה להיות מגובה בניירות עמדה של החברה הישראלית לעל-שמע במיילדות וגינקולוגיה, ושל האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה.

מחבר מכותב: משה בן עמי

מחלקת נשים ויולדות

בית חולים פוריה

הגליל התחתון

טלפון: 04-6652306

פקס: 04-6652487

דוא"ל: mbenamy@poria.health.gov.il

סמנים נוספים

קיימת רשימה ארוכה של ממצאים נוספים שדווחו בהקשר עם חריגויות כרומוזומיות, כגון: תת-התפתחות העצם האמצעית של הזרת, מרווח הסנדל ברגל, זווית שונה של עצמות האגן, גודל האוזן וברכיציפליה. חלק מהדיווחים על סמנים אלה כוללים רק דיווחי מקרים או סדרות קטנות, ולכן אין להתבסס עליהם כסמנים לחריגות כרומוזומיות, אלא אם כן יתפרסמו מחקרים גדולים יותר בנושא.

למי להמליץ על בדיקת הקריוטיפ לאחר גילוי סמנים בשליש השני להריון?

קיימות שתי גישות עיקריות לגבי סוגיה זו:

- **גישת הניקוד:** בגישה זו, מקבל כל סמן ניקוד של 1 או 2. אם העובר צובר 2 נקודות, קיימת הצדקה לביצוע בדיקת קריוטיפ לעובר. על פי גישה זו, הסמנים המקבלים 2 נקודות הם: עיבוי עורף ומום מבני. הסמנים האחרים מקבלים נקודה אחת. גיל מעל 35 – תוספת נקודה אחד; וגיל מעל 40 – תוספת 2 נקודות. החיסרון בגישה זו הוא אי ההתייחסות לתוצאות הסמנים הביוכימיים.
- **חישוב לפי מכפלת הסיכון הבסיסי:** כפי שהוצג בסקירה זו, לכל סמן יש מכפלת סיכון (LR) שונה. יש לחשב את הסיכון הסופי על ידי מכפלת הסיכון הבסיסי (המחושב על פי גיל או גיל + סקר ביוכימי בשליש ראשון או שני, או על ידי הבדיקה הכוללת – Integrated Test) ב-LR של הסמנים שנמצאו. אם הסיכון המתקבל

ביבליוגרפיה

1. Benacerraf BR, Brass BA & Laboda LA, A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. Am J Obstet Gynecol, 1985; 151: 1078-1079.
2. Bromley B & Benacerraf BR, The genetic sonogram scoring index. Semin Perinatol, 2003; 27: 124-129.
3. Nyberg DA & Souter VL, Use of Genetic Sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. Semin Perinatol, 2003; 27: 130-144.
4. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA & al, Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome. JAMA, 2001; 285: 1044-1055.
5. Bethune M, Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. Austral Radiol, 2007; 51:218-225.
6. Gray DL & Crane JP, Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. Am J Obstet Gynecol, 1994; 171: 1282-1286.
7. Bradley KE, Santulli TS, Gregory KD & al, An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. Am

- J Obstet Gynecol, 2005; 192: 2021-2028.
8. *Manotaya S, Tanawattnachaen S, Uerpaiojki B & al, Nomogram of nuchal fold thickness of Thai fetuses. J Med Assoc Thai, 1998;81:297-300.*
 9. *Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA & al, Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. Obstet Gynecol, 1990; 76:370-377.*
 10. *Persutte WH, Second trimester hyperechogenicity in the lower abdomen of two fetuses with trisomy 21: is there a correlation? J Clin Ultrasound, 1990; 18: 425-428.*
 11. *Sepulveda W & Sebire NJ, Fetal echogenic bowel: a complex scenario. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002; 16: 510-514.*
 12. *Sepulveda W, Hollingsworth J, Bower S & al, Fetal hyperechogenic bowel following intra-amniotic bleeding. Obstet Gynecol, 1994; 83: 947-950.*
 13. *Muller F, Dommergues M, Aubry MC & al, Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol, 1995; 173: 508-513.*
 14. *Sepulveda W, Reid R, Nicolaidis P & al, 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: 839-842.*
 15. *Benacerraf BR, Neuberger D & Frigoletto FD Jr, Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. Obstet Gynecol, 1991; 77: 223-227.*
 16. *Johnson MP, Michaelson JE, Barr M & al, Combining humerus and femur length for improved ultrasonographic identification pregnancies at increased risk for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol, 1995; 172: 1229-1235.*
 17. *Brown DL, Roberts DJ & Miller WA, Left ventricular echogenic focus in fetal heart: pathological correlation. J Ultrasound Med, 1994; 13: 613-616.*
 18. *Rebarber A, Levey KA, Funai E & al, An ethnic predilection for fetal echogenic intracardiac focus identified during targeted midtrimester ultrasound examination: a retrospective review. BMC Pregnancy Childbirth, 2004; 4: 12.*
 19. *Tran SH, Caughey AB & Norton ME, Ethnic variation in the prevalence of echogenic intracardiac foci and the association with Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005; 26: 158-161.*
 20. *Sepulveda W, Cullen S, Nicolaidis K & al, Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. BJOG, 1995; 102: 490-492.*
 21. *Bromley B, Lieberman E, Laboda L & al, Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. Obstet Gynecol, 1995; 86: 998-1001.*
 22. *Manning E, Ragavendra A, Sayre C & al, Significance of fetal intracardiac echogenic foci in relation to Trisomy 21: a prospective sonographic study of high risk pregnant women. Am J Radiology, 1998; 170: 1083-1084.*
 23. *Bromley B, Lieberman E, Shipp T et al. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. J Ultrasound Med, 1998; 17: 127-131.*
 24. *Simpson JM, Cook A & Sharland G, The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. Ultrasound Obstet Gynaecol, 1996; 8: 225-228.*
 25. *Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A & al, Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med, 2001; 20: 1053-1063.*
 26. *Bromley B, Lieberman E, Shipp TD & al, The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. J Ultrasound Med, 2002; 21: 1087-1096.*
 27. *Coco C & Jeanty C, An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients. J Ultrasound Med, 2004; 23:489-496.*
 28. *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, 2003; 21: 354-358.*
 29. *Bradley KE, Santulli TS, Gregory KD & al, An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. Am J Obstet Gynecol, 2005; 192: 2021-2028.*
 30. *Caughey AB, Lyell DJ, Filly RA & al, The impact of use of the isolated intracardiac focus as a screen for Down syndrome in women under the age of 35 years. Am J Obstet Gynecol, 2001; 185: 1021-1027.*
 31. *Bethune M, Management options for echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts: a review including Australian Association of Obstetrical and Gynecological Ultrasonologists consensus statement. Australian Radiol, 2007; 51: 324-329.*
 32. *Benacerraf BR, Harlow B & Frigoletto FD Jr, Are choroid plexus cysts an indication for second-trimester amniocentesis? Am J Obstet Gynecol, 1990; 162:1001-1006.*
 33. *Chitty LS, Chudleigh P, Wright E & al, The significance of choroid plexus cysts in unselected population: results of a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol, 1998; 12: 391-397.*
 34. *Walkinshaw S, Pilling D & Spriggs A, Isolated choroid plexus cysts- the need for routine offer of karyotyping. Prenat Diagn, 1994; 14: 663-667.*
 35. *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.*
 36. *Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D & al, Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. J Ultrasound Med, 2003; 22: 581-590.*
 37. *Bornstein E, Barnhard Y, Donnerfeld A & al, The risk of major trisomy in fetuses with pyelectasis: the impact of abnormal maternal serum screen or additional sonographic markers. Am J Obstet Gynecol, 2007; 196: e24-e26.*
 38. *Bombrys AE, Neiger R, Hawkins S & al, Pregnancy outcome in isolated single umbilical artery. Am J Perinatol, 2008; 25: 239-242.*
 39. *Odiibo AO, Sehdev HM, Sproat L & al, Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. J Ultrasound Med, 2006; 25: 437-441.*