

טופס הסכמה לבדיקת שבב ציטוגנטי בעובר
Chromosomal Microarray Analysis (CMA)

בדיקת הצי"פ הגנטי נועדה לאתר שינויים גנומיים כמותיים מזעריים (עודפים או חסרים, המכונים Copy -CNVs Number Variants), העלולים לגרום לפיגור שכלי, לאוטיזם, למומים מולדים, ו/או לבעיות גנטיות קשות אחרות, הניתנים לאבחון טרום לידתי במגבלות הטכנולוגיות הקיימות, במכשיר בו מתבצעת הבדיקה ובסייגים המפורטים בהמשך.

פרטי הנבדקת:

שם משפחה _____ שם פרטי _____ שם האב _____ ת.ז. _____

הסיבה לביצוע הבדיקה: _____

אני מצהירה בזאת שקיבלתי הסבר מפורט בעל-פה מד"ר / יועץ גנטי _____ על הצורך בביצוע בדיקת השבב הציטוגנטי בעובר.

כמו כן, הוסברו לי החלופות לאבחון טרום לידתי במסגרת הייעוץ הגנטי שניתן לי. בין היתר הוסבר לי כי, בארץ ובעולם נעשה שימוש בשבבים ציטוגנטיים שונים הנבדלים זה מזה מבחינה טכנולוגית, במספר ובצפיפות הגללים הכלולים בבדיקה ובאתרים הנבדקים. הבדיקה המבוצעת במעבדת א.מ.ג. מבוססת על מערכת Illumina שעושה שימוש בשבב המכיל כ-700,000 גללים.

הבדיקה אינה מיועדת לגלות:

- שינויים כמותיים המופיעים בצורה של "מוזאיקה" (כלומר, השינוי מופיע רק בחלק מהתאים), שינויים כרומוזומליים מאוזנים במבנה הכרומוזומים, כדוגמת: אינברסיות וטרנסלוקציות רציפרוקליות. שינויים אלו ניתנים לזיהוי באמצעות בדיקת הקריוטיפ.
- שינויים הקשורים במנגנונים נוספים כמו: שינויים הקשורים לביטוי, הפעלה או השתקה של גנים (אפיגנטיים), שינויים ברצף הקוד הגנטי וכן שינויים לא מאוזנים באתרים שלא מיוצגים על גבי הצי"פ.
- הבדיקה אינה מזהה שינויים באזורים החוזרים על עצמם או אינם ייחודיים בגנום כגון אזורי קצוות הכרומוזומים (הטלומרים) ואזורי החיבור בין הכרומטידות המרכיבות את הכרומוזומים (צנטרומרים).
- גודל השינויים המדווחים מייצג ממוצע חישובי בין שני סמנים (פרובים) סמוכים, ועל כן לא ניתן להגדיר במדויק אילו גנים/אקסונים ממוקמים בגבולות השינוי.
- תוצאה תקינה בבדיקת הצי"פ הגנטי אינה שוללת מצב בו יש שינוי הקשור בתסמונת, שלא ניתן לזהות ע"י הצי"פ.

בבדיקה זו לא ידווחו:

- חסרים הקטנים מ-1Mb ותוספות הקטנות מ-2Mb, אלא אם כן יש חשד כי הינם בעלי משמעות קלינית.
- שינויים הקשורים לליקוי פרויון או שינויים בכרומוזום Y.
- שינויים הקשורים בנשאות של מחלות אוטוזומליות רצסיביות (מחלות הדורשות ששני בני הזוג יהיו נשאים בכדי לגרום למחלה).
- שינויים המעלים סיכון סטטיסטי למחלות בגיל מבוגר (סרטן, מחלות נירולוגיות וכד').
- שינויים שמשמעותם אינה ברורה, למעט במקרים חריגים על פי שיקול צוות המעבדה, או לפי בקשת המטופלת.

כל שינוי המאותר באמצעות הצי"פ, מסווג לאחת מהגדרות הבאות:

- שינוי שפיר - BENIGN: שינוי חסר משמעות קלינית. ידווח על פי בקשה של גנטיקאי בלבד.

מרכז רפואי מענייני הישועה | מחלקת אולטראסאונד

- שינוי פתוגני - PATHOGENIC: שינוי בעל משמעות קלינית מוכחת על פי הספרות הרפואית.
- שינוי שמשמעותו הקלינית אינה ברורה (Variants of Uncertain Clinical Significance-VOUS): שינוי אשר לא ניתן על סמך הספרות הרפואית העדכנית ובסיסי הנתונים העולמיים והמקומיים לסווגו כשפיר או כפתוגני. שינוי זה מסווג לאחת משלוש תת-ההגדרות הבאות:
 1. Likely Benign - סביר להניח שפיר: ממצא גנומי, שאינו חשוד בסבירות גבוהה כפתוגני, אך אין מספיק מידע כדי לסווגו שפיר.
 2. Likely Pathogenic - סביר להניח פתוגני: ממצא גנומי, החשוד בסבירות גבוהה כפתוגני, אך אין מספיק מידע כדי לסווגו כפתוגני.
 3. Uncertain Clinical Significance- Not Other Specified (NOS) ללא אפיון נוסף: ממצא גנומי שאין עליו כיום מספיק מידע, או שיש דיווחים סותרים בספרות הרפואית בנוגע למשמעותו הקלינית, ולפיכך לא ניתן לסווגו לקבוצות 1 או 2.

לאחר זיהוי השינויים תימסר תשובה בכתב על פי הקטגוריות הבאות:

- תוצאה תקינה: כאשר בדגימה אותרו שינויים שהינם שפירים או סביר להניח שפירים.
- תוצאה לא תקינה: כאשר בדגימה אותרו שינוי, שהינו בעל משמעות קלינית פתוגנית או סביר להניח פתוגני, גם אם החדירות אינה מלאה והביטוי שונה בין פרטים.
- במידה ובדגימה אותרו שינויים מקבוצה 3 לעיל, תסווג התוצאה כאינה חד משמעית.

אמינות הבדיקה הינה: 99%.

לבחירת הנבדקת (אופציונלי) - דיווח תוצאות שמשמעותן אינה ברורה, יש לסמן להלן:

- אני מעוניינת לקבל תוצאות שמשמעותן אינה ברורה בשבב הגנטי - VOUS (Variant of unknown significance), לפי כללי הדיווח המקובלים (איגוד הגנטיקאים).
- אני מעוניינת לקבל תוצאות שמשמעותן לא ברורה, לרבות ממצאים שחדירותם נמוכה מ-5%,
 - חסר בכרומוזום 15, באיזור q11.215 הכולל את הגן NIPA1, בגודל כ-1 מ"ב.
 - הכפלה בכרומוזום 15, באיזור q13.315 הכוללת את הגן CHRNA7, בגודל כ-1.5 מ"ב.
 - הכפלה בכרומוזום 16, באיזור p13.1116, הכוללת את הגן MYH11, בגודל כ-1.5 מ"ב.
 - הכפלה בכרומוזום 16, באיזור Distal 16p11.2, הכוללת את הגן SH2B1, בגודל כ-0.3 מ"ב.

בחתימתי הנני מאשרת כי הבנתי את האמור לעיל, ואני מעוניינת במידע עם משמעות לא ידועה

תאריך _____ שעה _____ חתימת הנבדקת _____

אני מאשרת/ת כי יתרונות ומגבלות הבדיקה הוסברו לי לשיעור רצוני וכי הבנתי את ההסבר.

שם משפחה _____ שם פרטי _____ תאריך _____ שעה _____ חתימת הנבדקת _____

במקרה של פסולת דין, קטינה או אינו כשירה:

שם האפוסטרופוס + קירבה לנבדקת _____ חתימת אפוסטרופוס _____

אני מאשרת/ת כי הסברתי בעל פה לנבדקת / לאפוסטרופוס / למתרגם של הנבדקת את כל האמור לעיל בפירוט הדרוש וכי הוא/היא חתם/ה על הסכמה בפני לאחר ששוכנעתי כי הבין/ה את הסבריי במלואם.

חותמת הרופא/יועץ גנטי _____ חתימת הרופא/יועץ גנטי _____ תאריך ושעה _____

שם המתרגם/ת _____ קשריו לנבדקת _____

נספח א' לטופס הסכמה לבדיקת שבב ציטוגנטי בעובר

Chromosomal Microarray Analysis (CMA)

הקריטריונים לניתוח הנתונים ולדיווח התוצאות:

ידווחו חסרים ותוספות באזורים המיוצגים על גבי השבב הציטוגנטי הידועים כיום כגורמים לתחלואה:

- **Cyto-Regions** - באזורים בהם ידוע על שינויים כמותיים הקשורים לתסמונות גנטיות או הפרעות אחרות ידועות ידווחו חסרים ותוספות שגודלם מעל 400,000 בסיסים (400Kb).
- **באזורים גנומיים אחרים** – ידווחו חסרים ותוספות שגודלם מעל 1,000,000 בסיסים (1Mb=1000Kb)
- שינויים קטנים מהמצוין לעיל יתכן וידווחו במידה ויש חשד כי הממצא עלול להיות כרוך בהפרעה.
- לא מדווחים שינויים באזורים הידועים כפולימורפים (שכיחות מעל 1%) או אזורים אשר ידוע כי אין להם משמעות קלינית.
- ההשוואה מתבצעת בעיקר מול מאגר הנתונים DGV (<http://projects.tcag.ca/variation>).
- התוצאה מבוססת על מאגרי נתונים המתעדכנים מעת לעת. שינויים במאגרי הנתונים עשויים להשפיע על פרשנות התוצאות. ניתן לפנות אלינו לפרשנות חוזרת של התוצאה בחלוף זמן ואם מתעוררות שאלות.
- אין חובת דיווח של נשאות למחלות רצסיביות או לאזורים של גנים הנמצאים בקשר עם מחלות ממאירות או מחלות המאפיינות בעיקר את הגיל המבוגר. כמו כן אין חובת דיווח של אזורים של הומוזיגוטיות, כלומר אזורים בהם אין שונות בסמנים הגנטיים במקטעי כרומוזומים שנורשו מכל הורה.

מצבים מיוחדים:

לעיתים יש צורך בדיווח תוצאות עם משמעות קלינית לא צפויה, שלא קשורה לסיבת ביצוע הבדיקה. לרב תוצאות אלה הם בלתי צפויות ולא קשורות לסיבת הבדיקה. ועל כן גם הרופא המפנה וגם המטופלים צריכים להיות מודעים היטב לאפשרות זו.

בבדיקת CMA ניתן לגלות שינויים גנומיים כמותיים, אשר:

- מגלים נשאות למחלות רצסיביות: אין חובה לדווח מפורט ושגרתית. יש לציין בדו"ח תשובת המעבדה שלא מדווחים על ממצאים אלה.
- מאבחנים או חוזים מחלה גנטית שטרם באה לידי ביטוי קליני או לא אובחנה עדיין אצל המטופל/ת. לעיתים נמצאים שינויים גנומיים כמותיים הגורמים למצב שלא אובחן קלינית או בנשאים פרה סימפטומטיים למחלות עתידיות. במקרים אלה אין חובה לדווח על ממצאים אלה, יש לשקול דיווח במידה וקיים טיפול יעיל למניעת הופעת או החמרת התסמינים.
- עלולים לגרום לסיכון יתר לתחלואה בסרטן. מומלץ לשקול לדווח על ממצאים בגנים הידועים ומדווחים כ "Tumor suppressor genes" (דוגמת RB1, TP53, APC), כיוון שאיתור נשאות של החסרים הללו בהורים עשוי לשנות את צורת המעקב וניהול הטיפול בנשאים (איתור מוקדם, טיפול מותאם וכו') גם אם הבדיקה בוצעה בהתוויה אחרת.
- אזורים הומוזיגוטיים. אין חובה לדווח על קיום אזורים הומוזיגוטיות וגודלם פרט למצבים בהם קיים חשד ל- uniparental homodisomy (UPD) בעל משמעות קלינית ברורה, או באזורים אשר ידוע שהומוזיגוטיות בהם עלולה לגרום לתסמונת קלינית. דיווח על ממצאים כאלה הוא רק במערכות המסוגלות לזהות שינויים מסוג זה.

מרכז רפואי מענייני הישועה | מחלקת אולטרסאונד שאלות ותשובות שסייעו להבנת משמעות הבדיקה יתרונותיה ומגבלותיה

1. מהו המטען הגנטי של האדם (הגנום) ?

כמעט בכל התאים כגוף מצוי המטען הגנטי במלואו. המטען הגנטי מסודר במארזים הקרויים כרומוזומים. לרוב האנשים 23 זוגות כרומוזומים (סה"כ 46) בכל זוג כרומוזום אחד הורש מהאם והשני מהאב. הכרומוזומים עשויים מסליל ארוך של חומר התורשה הקרוי DNA. הכרומוזומים נושאים כ- 23,000 גנים שחלקם אחראיים ליצירת חומרים החיוניים לצורך התפתחות הגוף ותפקודו התקין. הגנים כתובים באמצעות קוד גנטי המורכב משילוב של 4 סוגי אותיות או בסיסים (G,T,C,A). המטען הגנטי מכיל כשלושה מיליארד אותיות, שרובו אינו מקודד לגנים אך ייתכן ובכל זאת יש לו קשר לתחלואה.

2. מהן הפרעות כרומוזומליות ?

הפרעות במטען הגנטי אחראיות לסוגים שונים של מומים מלידה, תסמונות גנטיות, פיגור שכלי, אוטיזם ועוד. חלק מההפרעות במטען הגנטי נובע מעודף או חסר של כרומוזומים שלם או חלק ניכר ממנו. למשל תסמונת דאון נובעת מעודף כרומוזום 21 (3 עותקים של כרומוזום 21 במקום שניים) הפרעות כאלה ניתן לאתר באמצעות בדיקת מיקרוסקופ אור של תאים מדם של אדם שנולד או מדגימת מי שפיר או סיסי שליה של עובר. בדיקה זו קרויה בדיקת קריוטיפ. בדיקת קריוטיפ מסוגלת לזהות שינויים שגודלם עולה על 5-10 מיליון אותיות או בסיסים.

3. מהן הפרעות כרומוזומליות תת-מיקרוסקופיות?

חלק נוסף מההפרעות במטען הגנטי נובע מעודף או חסר של מטען גנטי שאינו ניתן לזיהוי באמצעות מיקרוסקופ אור שכן גודל השינוי קטן יחסית. עם זאת גם שינויים "מזעריים" כאלה יכולים להיות כרוכים בהפרעות קשות, לרבות מומים מלידה, תסמונות גנטיות, פיגור שכלי, אוטיזם ועוד. חלק משינויים הללו ניתנים לזיהוי באמצעות השבב הציטוגנטי המאפשר בדיקה מפורטת יותר תוך בחינת מספר רב של גלאים או סמנים גנטיים, בו זמנית.

4. מהי המשמעות התשובה "תוצאה חריגה"?

תוצאה חריגה משמעותה כי זוהה חסר או תוספת כרומוזומליים העלולים להיות קשורים במצב תחלואה. במקרה כזה תוזמני ליעוץ גנטי בדבר משמעות התוצאה.

5. מה פרוש התשובה "אין עדות לחסר או תוספת כרומוזומלית באתרים הידועים כקשורים לתסמונות גנטיות ידועות"?

משמעותה כי לא נמצאו שינויים כמותיים העונים על הקריטריונים לדיווח שפורטו לעיל. גם אם נמסרה תשובה כזו הדבר לא שולל את כלל התסמונות הגנטיות או את הפרעות התורשתיות האפשריות. נדגיש כי אם הבדיקה בוצעה בשל חשד להפרעה בעובר שסיבתה לא התגלתה בבדיקה, יש להמשיך בניסיונות האבחון בדרכים נוספות.

6. מה הסיכוי לגלות שינוי כמותי משמעותי בבדיקת השבב הציטוגנטי ?

- הסיכוי לגלות שינוי כמותי בעל משמעות רפואית תלוי בסיבה הראשונית לביצוע הבדיקה:
- בפרטים עם אוטיזם, פגיעה שכלית או מומים מלידה כ- 10%-20%.
 - בעוברים עם מומים משמעותיים כ- 5%-7%.
 - בהריונות ללא ממצא חריג או גורם סיכון כ- 0.5% (Wapner et al., NEJM, 2012).

מרכז רפואי מעיני הישועה | מחלקת אולטרסאונד

7. האם בדיקת השבב הציטוגנטי מזהה את כל ההפרעות הכרומוזומליות?

לא. חלק מההפרעות הכרומוזומליות לא יזוהה על ידי השבב הציטוגנטי, למשל הפרעות מאוזנות שאינן כרוכות בחסר או תוספת של מטען גנטי (כגון טרנסלוקציות מאוזנות), חסרים או תוספות באזורים כרומוזומליים שאינם מיוצגים על גבי השבב הציטוגנטי, ומצבים של "מוזאיקה" כלומר הפרעה כמותית לא מאוזנת המצויה רק בחלק (> 50%) מהתאים.

8. האם בדיקת השבב הציטוגנטי מזהה את כלל ההפרעות והתסמונות הגנטיות באדם?

לא. חלק מהתסמונות או ההפרעות הגנטיות עלול להיגרם על ידי שינויים שאינם מתגלים בבדיקה כגון מוטציות נקודתיות (שינוי של אות/יות בודדת/ות ברצף הגנטי) או שינויים כמותיים במספר קטן של בסיסים שאינם ניתנים לזיהוי על ידי בדיקת השבב הציטוגנטי.

9. האם ידווחו כל השינויים שיזוהו על ידי השבב הציטוגנטי?

לא. הקריוטיפונים לדיווח מפורטים למעלה בסעיף " הקריוטיפונים לניתוח הנתונים ולדיווח התוצאות"

10. מה מידת הוודאות והאמינות של השבב הציטוגנטי?

כלל, נכון להיום שבבים ציטוגנטיים אינם מאושרים לשימוש קליני אלא למחקר בלבד. עם זאת, למעבדה אישור ממשרד הבריאות לביצוע אנליזות בשבבים אלה לאבחון ציטוגנטי ובנוסף עמדה במבחני איכות - Proficiency NEQUAS Testing.

11. מה פירוש "בדיקה מדגימה ישירה" לעומת "בדיקה מתרבית תאים"?

בדיקה מדגימה ישירה משמעותה שה-DNA העוברי מופק ישירות מנוזל מי השפיר או מרקמת סיסי השלייה זמן קצר לאחר הפעולה ביחידת האולטרה-סאונד. כעיקרון זו הגישה המועדפת. **דגימת מתרבית תאים** נעשית כאשר לא ניתן לערוך בדיקה מדגימה ישירה. מצבים אלה כוללים: מקרים בהם הדגימה העוברית אינה בכמות מספקת, במקרים שיש עדות או חשד לערוב תאי אם בדגימה (דגימת מי שפיר דמית), וכן במקרים מיוחדים אחרים כפי שייקבע בייעוץ הגנטי.

12. מה משך הזמן לקבלת תשובה?

משך הזמן עד לקבלת התשובה תלוי במקור הדגימה (כמוסבר בסעיף שלעיל) ועשוי להיות 4 עד 6 שבועות.

13. מתי ולשם מה מבוצעת בדיקת דם להורים?

כאשר מזהה בבדיקה שינוי כמותי החשוד כגורם להפרעה משמעותית ניתן לברר בבדיקת דם להורים האם הממצא אירע לראשונה בעובר או שמא הוא הורש מאחד ההורים. בדיקה כזו עלולה לזהות בהורים שינויים כמותיים נוספים שלא היתה כוונה ראשונית לאתרם. כמו כן, הבדיקה עלולה לאתר מצבים בהם הקשרים הביולוגיים בין הנבדקים אינם תואמים לאלו שדווחו (כמו במצבים של אימוץ או אבהות שונה מהמדווח). קשרים כאלה אינם מדווחים בתשובת המעבדה.

14. אם יש לי שאלות נוספות בנושא הבדיקה או תוצאותיה אל מי אוכל לפנות?

במידה והרופא/ה או היועצת הגנטית שהפנו אותך לבדיקה לא ענו על כל שאלותייך תוכלי לפנות למזכירות המכון הגנטי בטלפון או פקס לתיאום תור לייעוץ גנטי נוסף.