

נייר עמדה

בנושא :

בדיקות סקר לגילוי נשאות למחלות גנטיות

ערוך ע"י :

איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל

2004



ההסתדרות הרפואית בישראל
האגף למדיניות רפואית

תוכן העניינים

3	רקע
4	קריטריונים להכללה של בדיקה מסוימת כבדיקת סקר גנטית באוכלוסייה
6	מצבים בעלי שכיחות גבוהה באוכלוסיית משנה – נספח 1
7	תסמונת כרומוזום X שביר
10	דף מידע לנבדקים בבדיקת נשאות לתסמונת X שביר – נספח 2
11	סקר לבדיקת סיסטיק פיברוזיס (CF)
14	סקר לבדיקת דיסאוטונומיה משפחתית (FD)
17	סקר למחלת CANAVAN
19	סקר למחלת גושה

בדיקות סקר לגילוי נשאות למחלות גנטיות

רקע:

במהלך השנים אנו עדים להתפתחות מהירה בהבנת הבסיס הגנטי במספר גדול והולך של מחלות תורשתיות, שחלקן הן מחלות קשות, חשוכות מרפא עם תמותה ותחלואה מוקדמים.

הבנה זו מעניקה לנו כלים לאבחנה של מחלות תורשתיות, ולזיהוי נשאים למחלות אלו. בדיקות סקר גנטיות הן בדיקות המוצעות לזוגות שלהם אין בהכרח סיפור משפחתי של מחלה תורשתית, פיגור שכלי או מום מלידה. המטרה של הבדיקות היא לגלות זוגות בסיכון לפני שיוולד להם צאצא החולה באחת המחלות הנבדקות. בדיקות הסקר הגנטיות המוצעות כוללות רק מספר מצומצם של מחלות, ולכן אינן יכולות לאתר את כל המחלות התורשתיות הקיימות.

הסקר הגנטי הוא וולונטרי ואינו מחייב פרט כל שהוא להשתתף בו. על בדיקות הסקר הגנטיות להיות זמינות לבני כל הדתות והעדות, אם כי התועלת שיוכלו הנבדקים להפיק עשויה להיות שונה בעדות שונות, ויש ליידע על כך את משתתפי הסקר מראש.

בדיקה גנטית שונה מרוב הבדיקות הרפואיות האחרות, מכיוון שהמטען הגנטי של הפרט אינו משתנה עם הזמן, הוא בעל יכולת חיזוי עתיד רפואי, ויש לו גם השלכות על בני משפחתו של הנבדק. מידע זה גם נושא פוטנציאל לאפליה או סטיגמה.

הייעוץ הגנטי על תוצאות הבדיקות הינו נושא מורכב ורגיש. עליו לכלול הסבר על הבסיס המדעי למחלה והתייחסות להשלכות המידע על הנבדק ובני משפחתו. מכלול זה מחייב הסבר לפני ביצוע הבדיקה וייעוץ גנטי בהתאם לתוצאות.

מטרה:

בדיקות הסקר הגנטי באוכלוסיה נועדו לאתר נשאים למחלות קשות, על מנת לתת בידי הנבדקים את הכלים לקבלת החלטות לפני נישואים, לתוכניות פריון, לאבחון טרום לידתי או לניהול הריון.

קריטריונים להכללה של בדיקה מסוימת כבדיקת סקר גנטית באוכלוסייה:

- המחלה חמורה וחשוכת מרפא, ומאופיינת בשיעורי תחלואה ו/או תמותה גבוהים מגיל הילדות.
- המחלה מוגדרת היטב והבסיס המולקולתי שלה ידוע באוכלוסייה הנבדקת.
- שכיחות הנשאים באוכלוסייה היא לפחות 1:60.
- קיימת נגישות טובה של האוכלוסייה לבצוע הבדיקה ולייעוץ גנטי.
- הבדיקה היא בעלת יכולת לגלות לפחות 90% נשאי המחלה באוכלוסייה.
- לפיכך, הוחלט לחלק את בדיקות הסקר ל-4 קטגוריות:

קטגוריה 1. בדיקות מומלצות על ידי איגוד הגנטיקאים

בדיקות סקר בקטגוריה זו יש להציע לאוכלוסיות המתאימות.

- טיי זקס
 - תלסמיה
 - ציסטיק פיברוזיס
 - תסמונת ה-X השביר
 - דיסאוטונומיה משפחתית
 - מחלת קנאוואן
- (ניירות עמדה לגבי ציסטיק פיברוזיס, תסמונת ה-X השביר, דיסאוטונומיה משפחתית, מחלת קנאוואן מובאים בקובץ זה).

ישנן מחלות חמורות נוספות, הנדירות באוכלוסייה הכללית, אשר שכיחותן בתת אוכלוסייה מסוימת גבוהה מ-1:60 (6,7). רשימת המחלות הנמצאות בקטגוריה זו והזמינות במכונים לגנטיקה רפואית בארץ מובאת בנספח 1 ותעודכן מפעם לפעם.

קטגוריה 2. בדיקות שניתן לבצע למחלות חמורות ששכיחותן נמוכה מ-1:60:

בדיקות סקר בקטגוריה זו אין חובה להציע.

לדוגמא:

- אנמיה עייש פנקוני (A&C)
- תסמונת בלום
- מוקוליפידוזיס מסוג 4 (ML4)
- נימן-פיק מסוג C
- אטקסיה טלאנגיקטיזה AT (ביוצאי צפון אפריקה)

קטגוריה 3. בדיקות שהאיגוד ממליץ לא להציע ולא לבצע כבדיקת סקר:

- בקטגוריה זו כלולות מחלות שאינן עומדות בקריטריונים המפורטים לעיל.
- מחלת גושה (נייר עמדה המסביר את החלטת האיגוד מובא בקובץ זה).
- חירשות לא תסמונתית (קונקסין 26 ו-30).
- קדחת ים תיכונית FMF.
- אלביניזם (OCA1).
- חסר אלפא 1 אנטיטריפסין (אלל S).

קטגוריה 4. בדיקות שהכללתן כבדיקות סקר גנטי שנויה במחלוקת.

- מחלת אגירת גליקוגן GSD1
- תסמונת USHER
- Hereditary inclusion body myopathy ביוצאי אירן
- Limb Girdle Muscular dystrophy 2B (dysferlin) ביוצאי לוב
- חסר אלפא 1 אנטיטריפסין (אלל Z)

איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל יבחן מפעם לפעם את הבדיקות המוצעות נוכח ההתפתחויות המדעיות בתחום זה, ויוציא ניירות עמדה מתאימים או יתקן הנחיות שפורסמו בניירות עמדה קודמים.

REFERENCES:

1. Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States. published in Paper and hardcover by The Johns Hopkins University Press (1998).
2. Marteau TM, vanDuijn M, and Ellis I. Effects of genetic screening on perceptions of health: a pilot study. J Med Genet. 1992 29 (1):24-26.
3. Parker RA and Phillips JA 3rd. Population screening for carrier prevalence rates. Am J Med Genet. 1994 49 (3):317-22.
4. Wildhagen MF, Hilderink HB, Verzijl JG, Verheij JB, Kooij L, Tijmstra T, ten Kate LP and Habbema JD. J Epidemiol Community Health 1998 52 (7):459-67.
5. Public and Professional Policy Committee (PPPC). Population Genetic Screening Programmes: Recommendations of the European Society of Human Genetics. EUROGAPPP PROJECT 1999-2000.
6. J. Zlotogora. Mendelian disorders among Jews, Dept of Community Genetics, Public Health Services, Ministry of Health. www.health.gov.il/genetics
7. J. Zlotogora. Mendelian disorders among non Jews, Dept of Community Genetics, Public Health Services, Ministry of Health .www.health.gov.il/genetics

השתתפו בהכנת המסמך: ד"ר חנה וינקלר, ד"ר יובל ירון, ד"ר דורית לב.

מצבים בעלי שכיחות גבוהה באוכלוסיית משנה

הערות	אוכלוסיית יעד	מחלה
מבוצע בהדסה עין כרם	יוצאי תימן	Metachromatic leukodystrophy (MLD)
מבוצע במכונים לגנטיקה בארץ	יוצאי עיראק	Costeff
ביבליוגרפיה 7, במסגרת משה"ב בתחנות ייעודיות	בקבוצות קטנות שבסיכון גבוה	רשימת מחלות בלא יהודים שפורסמה על ידי המחלקה לגנטיקה קהילתית של משרד הבריאות

נייר עמדה: סקר לתסמונת כרומוזום ה-X השביר (Fragile X)

רקע כללי:

תסמונת X שביר (FRX-A) היא מהשכיחות בתסמונות הגנטיות, ואחת הסיבות העיקריות לפיגור שכלי משפחתי. בעבר דווח ששכיחות התסמונת בזכרים היא 1/1000 לערך, ובנקבות 1/2500, אך כיום הנתונים מצביעים על כך שהשכיחות כנראה נמוכה יותר (בזכרים כ-1/3700 ובנקבות כ-1/8900), כאשר טווח הביטוי הקליני משתנה מהפרעות למידה ועד פיגור שכלי חמור [1]. מכיוון שחולים נולדים רק לנשים נשאות, זיהוי הנשים הנושאות מוטציה מלאה (יותר מ-200 חזרות CGG) וכאלו הנושאות פרה-מוטציה משמעותית (בין 59-199 חזרות CGG) לפני ההריון או במהלכו, ובדיקת העובר במידת הצורך, יכולה למנוע לידת ילדים הלוקים בתסמונת.

נשאות פרה-מוטציה היא שכיחה ובעבודות שפורסמו בישראל, שבהן סף ההכללה היה של 50 עד 52 חזרות, נמצאה שכיחות נשאות שבין 1/207 ועד 1/70 [5,6,7]. נתונים ממקורות אחרים, שבהם נעשה שימוש בערכי סף שונים מצביעים על שכיחות שבין 1/468 ל-1/246 נשים [1], אך רק במיעוט מהמקרים תהיה הרחבה של פרה-מוטציה למוטציה מלאה.

מאז 1991 מתבצעות בארץ בדיקות מולקולריות לתסמונת X שביר לפרטים בסיכון גבוה ומאז 1994 נעשות בדיקות גם לנשים שאינן בסיכון יתר (בדיקות סקר). כיום ישראל היא המובילה בעולם בבדיקות סקר לנשים שאינן בסיכון יתר לנשאות. הגישה בארץ ליעוץ הגנטי ולביצוע בדיקות סקר היא ייחודית ושונה מזו שבארצות אחרות ולכן התעורר הצורך בהסדרת ביצוע הבדיקות במתכונת אחידה ומוסכמת, שתבטיח עמידה בסטנדרטים שיוגדרו ע"י האיגוד. עם זאת מסמך זה הוא בגדר המלצה בלבד ואינו מחייב.

מטרות:

- א. הגדרת אוכלוסיית היעד לביצוע בדיקות סקר נשאות לתסמונת X שביר.
- ב. הגדרת פרמטרים מוסכמים ואחידים לביצוע דיקור מי שפיר בנשים הנושאות פרה-מוטציה.
- ג. מניעה של 95% לפחות, ממקרי הפיגור השכלי עקב תסמונת X שביר, הניתנים לזיהוי בשיטות המעבדה המקובלות.

- א. נשים שלא ידוע במשפחתן על מקרים של תסמונת X שביר, והן אינן בסיכון יתר.
ב. נשים שבמשפחתן יש מקרים של פיגור שכלי שסיבתו לא ידועה בעת פניתן לביצוע הבדיקה.

נשים שיש במשפחתן מקרים של תסמונת X שביר הן בסיכון גבוה מהסיכון באוכלוסייה הכללית והבדיקות אצלן אינן בגדר בדיקות סקר.

המלצות הוועדה:

- א. בטופס הבקשה עליו חותמת האישה יש לכלול סעיף בו היא מצהירה שלמיטב ידיעתה אין במשפחתה או במשפחת בן זוגה מקרים של פיגור שכלי.
ב. אם יש פיגור שכלי במשפחה, יש להמליץ על פניה דחופה ליעוץ גנטי, כדי לאפשר ברור מיידי של הבעיה המשפחתית.
ג. כאשר אין רקע משפחתי של פיגור שכלי במשפחת האשה, יומלץ על בדיקה טרום לידתית רק כאשר לאשה יש 55 חזרות או יותר.
ד. כאשר יש רקע משפחתי רלוונטי ומוכח של תסמונת X שביר (למשל דוד של האם מצד אמה) אין מדובר עוד בסקר בלבד ולכן יבוצע בירור טרום לידתי לנשים הנושאות 51 חזרות או יותר. המלצה זו מתבססת על כך שמספר הפסקות AGG במקטע המורחב הוא אחד הגורמים הקובעים את הסיכון להרחבה נוספת של מקטע בלתי יציב. להלכה יתכן מצב שבו למרות שמספר החזרות הכולל הוא גבולי, חוסר יציבות עקב אובדן רצף AGG, יגרום להרחבה לתחום המוטציה המלאה. תימוכין לעמדתנו הוא איזכור מקרה בו לאשה שנשאה מקטע בן 51 חזרות נולד צאצא עם יותר מ-200 חזרות [2]. עם זאת, פרט למקרה זה, לא ידוע לנו על מצב בו הייתה הרחבה למוטציה מלאה בהעברה מנשאית של פחות מ-59 חזרות [1].
ה. כאשר במשפחת האם יש סיפור משפחתי של פיגור שכלי, אוטיזם, ספקטרום PDD או הפרעות למידה שסיבתם לא ידועה ולא ניתן לבדוק את קרוב המשפחה הלוקה בשכלו, יבוצע דיקור מי שפיר (במימון ציבורי) רק כאשר מספר החזרות באשה גדול מ-55. הבסיס להמלצה זו היא העובדה שהסיכוי אפריורי שקרוב המשפחה לוקה בתסמונת X שביר קטן מ-1/40 (בהנחה ששכיחות X שביר בזכרים היא 1/4000 ושכיחות פיגור שכלי לא ספציפי באוכלוסייה קטן מ-1/100 [1,3]). הסיכוי שאישה תגדיל מקטע הקטן מ 55 חזרות לתחום המוטציה המלאה הוא לבטח פחות מ-10% ולכן הסיכון הכולל קטן מ-1/400. בפועל הרחבה של 59 חזרות או פחות הוא אירוע נדיר ביותר [1]. לראיה, בשלשה מחקרים בלתי תלויים שבוצעו בישראל ובהם נסקרו 33,453 נשים בסיכון ממוצע, לא נמצא אף מקרה שבו הייתה הרחבה למוטציה מלאה בנשאית של פחות מ-62 חזרות [5,6,7]. מחקרים אלו הם המקיפים ביותר אשר פורסמו עד כה. אפילו כאשר ההרחבה היא של 60-70 חזרות הסיכון להרחבה לתחום המוטציה המלאה הוא רק 17% [4]. יש להדגיש במכתב התשובה שהבדיקה אינה

תחליף לבדיקת כרומוסומים, שתוצאה תקינה בבדיקת הנשאות ל-X שביר אינה שוללת סיכון זה לחלוטין וכן שהבדיקה אינה בודקת סיבות אחרות לפיגור שכלי.

ו. נשים שהוגדרו בעבר כ"נשאיות" אך יש להן פחות מ-55 חזרות, לא תהיינה זכאיות לדיקור מי שפיר מסיבה זו.

מקורות

1. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL: FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. Genet Med. 2001 Sep-Oct; 3(5):359-71.
2. Hedge M, Fawcner M, Chong B, McGaughran J, Gilbert D, Love DR, (2001): Compound heterozygosity at the FMR1 gene. Genetic testing 5(2):135-138.
3. Bunday S. in: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 1997. p 733 table 38-15.
4. Murray J, Kuckle H, Taylor G, Hewison J. (1997) Screening for fragile X syndrome; information needs for health planners. J Med Screen 4:60-94.
5. Toledano-Alhadeff H, Basel-Vanagaite L, Magal N, Davidov B, Ehrlich S, Drasinover V, Taub E, Halpern GJ, Ginott N, Shohat M.: Carrier screening and the prevalence of premutation and full-mutation carriers in Israel. Am J Hum Genet. 2001 Aug; 69(2):351-60.
6. Geva E, Yaron Y, Shomrat R, Ben-Yehuda A, Zabari S, Peretz H, Naiman T, Yeger H, Orr-Urtreger A. The risk of fragile X premutation expansion is lower in carriers detected by general prenatal screening than in carriers from known fragile X families. Genet Test. 2000; 4(3):289-92.
7. Pessó R, Berkenstadt M, Cuckle H, Gak E, Peleg L, Frydman M, Barkai G. Screening for fragile X syndrome in women of reproductive age. Prenat Diagn. 2000 Aug; 20(8):611-4.

השתתפו בהכנת המסמך: פרופ' משה פרידמן, ד"ר סולי גלמן-קוהן, ד"ר ציפי פליק

דף מידע לנבדקים בבדיקת נשאות לתסמונת X שביר

תסמונת כרומוסום X – השביר היא מהגורמים השכיחים ביותר לפיגור שכלי משפחתי. מאפייני התסמונת העיקריים כוללים: פיגור שכלי, מראה פנים טיפוסי ואשכים גדולים אצל הבנים. שכיחות פיגור שכלי כתוצאה מהפגם היא כ-1/4000 בנים ו-1/8000 בנות.

הגן הגורם למחלה נמצא על כרומוזום X. בגן זה קיים מקטע מסוים שחוזר מספר פעמים. מספר החזרות של אותו מקטע ניתן למדידה כמותית, וניתן לחלק את האוכלוסייה בהתאם למספר החזרות של המקטע בגן, לשלושה תחומים:

1. התחום התקין – עד 54 חזרות.
2. מצב ביניים שבו הנשאים בריאים, אך הגן בלתי יציב (פרה-מוטציה) – 199 – 55 חזרות.
3. תחום המחלה (מוטציה מלאה) – מעל 200 חזרות. במצב זה 100% מהבנים אך רק כ-50% מהבנות יסבלו מפיגור שכלי בדרגה כל שהיא.

על מנת שצאצא לאם הנושאת פרה-מוטציה יסבול מהתסמונת, אין די בכך שהאם הנשאית תעביר לעובר כרומוזום X המכיל פרה-מוטציה, אלא חייב להתרחש גם תהליך הגדלה של הפגם בגן, אל מעבר ל-200 חזרות. הגדלה שכזאת מתרחשת רק כאשר כרומוזום X שביר (עם פרה-מוטציה) מועבר מהאם לצאצא (אך לא כשהוא מועבר מהאב). לכן אנו ממליצים רק לנשים לבצע את הבדיקה.

ככל הידוע כיום, רק כאשר לאם יש יותר מ-59 חזרות, עלולה להתרחש הגדלה שתגרום למחלה בצאצא (כלומר הגדלה ל-200 חזרות או יותר). למרות זאת, מתוך רצון לשמור על מרווח ביטחון, נקבע שלנשים הנושאות 55 חזרות (או יותר) תוצע האפשרות לבדיקה של העובר.

משך הבדיקה בדם האם הוא כ-6 שבועות, בסיסי שיליה כ-3-4 שבועות ובמי שפיר 7-8 שבועות. מסיבות טכניות ומכיוון שיש פגמים בגן שאינם ניתנים לזיהוי בשיטות המקובלות, אמינות הבדיקה היא 95%.

שימו לב: אם ידוע על מקרה של פיגור שכלי הפרעות למידה, אוטיזם או PDD במשפחה המורחבת, יש לייצע את צוות המכון, לפני ביצוע הבדיקה.

נייר עמדה:

סקר לבדיקת סיסטיק פיברויזיס CF

רקע כללי:

מחלת CF בצורתה הקשה פוגעת בריאות, בלב לב ובאברים אחרים, עם קיצור משמעותי של תוחלת החיים ואיכותם. המחלה נגרמת ממוטציות בגן CFTR ועד היום מוכרות למעלה מ-1000 מוטציות שונות בגן זה. הפנוטיפ תלוי בסוג המוטציה, כאשר מוטציות מסוימות גורמות למחלה קשה ואילו אחרות קשורות לביטויים חלקיים של המחלה [1,2]. בקרב יהודים נמצא עד היום הפרטואר מוגבל של מוטציות, שהרכבן משתנה מעדה לעדה [3,4]. דבר זה מאפשר לבצע סקר לזיהוי נשאות בזוגות שאינם בסיכון מוגבר ללידת ילדים החולים ב-CF. הסקר הוא וולונטרי ומתבצע בזוגות שקיבלו הסבר על מהות הבדיקה.

מטרות:

מטרת הסקר היא לצמצם את מספר החולים במחלת CF קשה, אך אין הוא יכול לגלות את כל המקרים, עקב מגבלות טכניות שונות. יש להבהיר עובדה זו למשתתפי הסקר טרם השתתפותם.

אוכלוסיית היעד:

1. בני זוג, במהלך הריון וכל אדם בתקופת הפוריות המעוניינים בבדיקה.
2. הסקר אינו יעיל בבני העדות בהן המוטציות לא ידועות, כגון תימן, עיראק, לבנון, סוריה, אתיופיה, הודו, והרפובליקות המוסלמיות של ברה"מ לשעבר ואוכלוסיות לא יהודיות.
3. למרות שעד היום לא זוהו מוטציות ביוצאי אלג'יר, מומלץ להתייחס אליהם כאל יוצאי צפון אפריקה אחרים.
4. הסקר אינו מיועד לזהות מוטציות הגורמות לירידה בפוריות, לאסתמה או למחלה קלה בלבד.
5. מכיוון שרפרטואר המוטציות בערבים שונה מזה שנצפה ביהודים ומכיוון שהאפידמיולוגיה של המחלה באוכלוסייה זו היא ייחודית, המלצות לגבי ערבים תפורסמה בנפרד.

1. מודל הסקירה

הסקירה תתבצע במודל עוקב. כלומר, בן זוג אחד יבצע את הבדיקה ובמידה ויימצא נשא, יוזמן בן הזוג השני לבדיקת נשאות.

2. קריטריונים לפאנל מוטציות סטנדרטי

יבדקו המוטציות הבאות:

- 2.1. באוכלוסייה האשכנזית: F508del, G542, W1282X, 3849+10kbC>T, N1303K.
- 2.2. באוכלוסייה שאינה אשכנזית, למעט יוצאי גרוזיה: 5 המוטציות הנ"ל ובנוסף: $G>T405+1$, G85E, S549R, W1089X.
- 2.3. באוכלוסייה הגרוזינית יבדקו: 5 המוטציות "האשכנזיות" ובנוסף המוטציה T360K.
- 2.4. בבני זוג של נשאים, יבדקו 9 מוטציות (5 האשכנזיות + 4 הלא אשכנזיות). בנוסף, במקרה שבן הזוג הוא ממוצא לגביו יש מידע על קיום מוטציה ספציפית, יותאם מערך הבדיקות למוצאו של בן הזוג.
- 2.5. במקרה שבו הברור מתבקש עקב ממצא קליני בעובר, כגון: מעיים אקווגניים, העדר כיס מרה, הרחבת לולאות מעי או כל ממצא אחר המעלה חשד כי מדובר ב-CF, יש לזמן את בני הזוג לייעוץ גנטי.
- 2.6. המוטציות D1152H ו-IVS8-T (5T) לא הוכחו כגורמות למחלת CF קשה גם כשהן מופיעות בשילוב עם מוטציות רגילות. לאור זאת אין צורך לכלול בדיקות אלו במערך הבדיקות הסטנדרטיות.
- 2.7. בזוג ממוצא מעורב, כגון אשכנזי ולא אשכנזי, גרוזיני וצפון אפריקאי וכו' מומלץ לבדוק תחילה את בן הזוג מהעדה בה שיעור הגילוי גבוה יותר.
- 2.8. בזוג בו לפחות אחד מהשניים אינו ממוצא יהודי, או אם הוא מהעדות בהן המוטציות לא ידועות, (ראה סעיף ג-2 לעיל) יש ליידע את בני הזוג מראש על מגבלות הבדיקה.

3. קבלת דגימות

קבלת דגימות לבדיקה תיעשה רק לאחר מילוי טופס בקשה מתאים ומסירת מידע לנבדקים, בע"פ או בכתב (מומלץ). התשובה תינתן בכתב. כאשר תמצא מוטציה, מומלץ להציע אפשרות לייעוץ גנטי.

המלצות אלו יעודכנו מעת לעת, זאת לאור הצטברות ידע שיאפשר להוסיף או לגרוע מוטציות מהמערך המוצע.

1. Wayne W et al: ACMG statement: Laboratory standards and guidelines for population based cystic fibrosis carrier screening. Genetics in medicine 3:149-153, 2001.
2. Genetic testing for cystic fibrosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. Arch Intern Med. 1999 Jul 26;159(14):1529-39. Review.
3. Kerem E, Kalman YM, Yahav Y, Shoshani T, Abeliovich D, Szeinberg A, Rivlin J, Blau H, Tal A, Ben-Tur L, et al.:Highly variable incidence of cystic fibrosis and different mutation distribution among different Jewish ethnic groups in Israel. Hum Genet 96:193-7, 1995.
4. Orgad S, Neumann S, Loewenthal R, Netanelov-Shapira I, Gazit E: Prevalence of cystic fibrosis mutations in Israeli Jews. Genet Test 5:47-52, 2001.

השתתפו בהכנת המסמך: פרופ' דבורה אבליוביץ, פרופ' משה פרידמן, ד"ר שלומית אורגד, ד"ר נורית מגל, ד"ר מיכל שגיא, ד"ר מיכל ברקנשטט, ד"ר ורדית אדיר.

נייר עמדה: בדיקת סקר

Familial Dysautonomia (FD)

א. הקדמה

מחלת הדיסאוטונומיה המשפחתית (FD) הינה מחלה תורשתית חשוכת מרפא המועברת בתבנית הורשה אוטוזומית רצסיבית. מחלה זו מתבטאת מיד לאחר הלידה ולרוב מחמירה עם השנים. ההתפתחות השכלית של חולי ה-FD היא לרוב תקינה. למרות הטיפול המתקדם שניתן לחולי ה-FD, רק 50% מחולים אלו מגיעים לשנת ה-30 לחייהם.

המחלה פוגעת במערכת העצבים האוטונומית ובמערכת התחושה. עיקר הפגיעה מתבטאת ברפלקס ובדלקות ריאה חוזרות, התקפי הקאות ובחילות קשים, פגיעה בתחושה, חוסר דמעות, עקמת ובעיות בויסות לחץ דם.

השכיחות של הנשאות בקרב אוכלוסיית היהודים האשכנזים הינה כ-1/32-1/31.

ישנה אינפורמציה חלקית לגבי קיום המחלה בקרב פרטים ממוצא יהודי-בלקני ויהודי-מרוקני ואולם השכיחות של הנשאות בקרב אוכלוסיית היהודים ממוצא **שאינו אשכנזי** אינה ידועה.

ב. מטרות

מטרת הסקר היא לאתר נשאים למחלת FD באוכלוסייה הכללית ולאפשר אבחון טרום לידתי. כבכל בדיקת סקר לא ניתן להבטיח גילוי של כל הנשאים עקב מגבלות מדעיות וטכניות בעיקר. יש להבהיר עובדה זו למשתתפי הסקר טרם השתתפותם.

ג. אוכלוסיית היעד

1. בני זוג במהלך ההריון וכל אדם בתקופת הפוריות ממוצא יהודי אשכנזי מלא או חלקי המעוניינים בבדיקה.
2. הסקר יעיל כאשר שני בני הזוג ממוצא יהודי אשכנזי (מלא/חלקי).

ד. המלצות

1. הסקירה תתבצע במודל עוקב. כלומר, בן זוג אחד יבצע את הבדיקה ובמידה ויימצא נשא, יוזמן בן הזוג השני לבדיקת נשאות.
2. לנבדקים מאוכלוסיית היעד תיבדק המוטציה העיקרית IVS20-6 T>A-Major (שיעור הנשאות של מוטציה זו עומד על כ-1/31-1/32 באוכלוסייה האשכנזית). המוטציה אותרה בכ-99% מכרומוזומי ה-FD.
3. כאשר מתגלה מוטציה בגן אצל הנבדק, יופנו בני הזוג לייעוץ גנטי, ויומלץ כי בן הזוג השני ייבדק אף הוא. במקרה זה תיבדק גם המוטציה הנדירה R696P-Minor. שיעור הנשאות של מוטציה זו עומד על כ-1/5000-1/2000.

ה. קבלת דגימה

קבלת דגימות לבדיקה תיעשה רק לאחר מילוי טופס בקשה מתאים הכולל פרטים מלאים לגבי מוצאם של הנבדקים. התשובה תינתן בכתב. כאשר תאותר נשאות למוטציה, יופנו בני הזוג לייעוץ גנטי. המלצות אלו יעודכנו מעת לעת, זאת לאור הצטברות ידע שיאפשר להוסיף או לגרוע מוטציות מהמערך המוצע וכן להרחיב את אוכלוסיית היעד לבצוע הסקר ה-FD.

ו. מקורות

1. Riley, C. M., Day, R. L., Greely, D. and Langford W. S. 1949. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation. *Pediatrics* 3:468-477.
2. Axelrod, F. B., Nachtigal, R. and Dancis J. 1974. Familial dysautonomia: diagnosis, pathogenesis and management. *Adv. Pediatr.* 21:75-96.
3. Blumenfeld, A., Slaugenhaupt, S. A., Axelrod, F. B., Lucent D. E., Maayan, C., Liebert, C. B., Ozelius, L. J., Trofatter, J. A., Haines, J. L., Breakefield, X. O. and Gusella, J. F. 1993. Localization of the gene for familial dysautonomia on chromosome 9 and definition of DNA markers for genetic diagnosis. *Nat. Genet.* 4:160-164.
4. Blumenfeld, A., Slaugenhaupt, S. A., Liebert, C. B., Temper, V., Maayan, C. B., Gill, S., Lucent D. E., Idelson, M., MacCormack, K., Monahan, M. A., Mull, J., Leyne, M., Mendillo, M., Schiripo, T., Mishori, E., Breakefield, X. O., Axelrod, F. B. and Gusella, J. F. 1999. Precise genetic mapping and haplotype analysis of the familial dysautonomia gene on human chromosome 9q31. *Am. J. Hum. Genet.* 64:1110-1118.
5. Slaugenhaupt, S. A., Blumenfeld, A., Gill, S., Leyne, M., Mull, J., Cuajungco, M. P., Liebert, C. B., Chadwick, B., Idelson, M., Reznic, L., Robbins, C. M., Makalowska, I., Brownstein,

- M. J., Krappmann, D., Scheidereit, C., Maayan, C. B., Axelrod, F. B. and Gusella, J. F. 2001. Tissue-specific expression of a splicing mutation in *IKBKAP* gene causes familial dysautonomia. *Am. J. Hum. Genet.* 68:598-605.
6. Anderson, S. V., Coli, R., Daly, I. W., Kichula, E. A., Rork, M. J., Volpi, A. A., Ekstein, J. and Rubin, B. Y. 2001. Familial dysautonomia is caused by mutations of the IKAP gene. *Am. J. Hum. Genet.* 68:753-758.
 7. Dong J, Edelman L, Bajwa AM, Kornreich R, Desnick RJ. 2002. Familial dysautonomia: detection of the IKBKAP IVS20(+6T -> C) and R696P mutations and frequencies among Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet; 110(3):253-7.*
 8. Lehavi O, Aizenstein O, Bercovich D, Pavzner D, Shomrat R, Orr-Urtreger A, Yaron Y. Screening for familial dysautonomia Israel: evidence for higher carrier rate among Polish Ashkenazi Jews. *Genetic Testing (in press)*

השתתפו בהכנת המסמך: ד"ר מוראד חיאט, ד"ר ענת בלומנפלד, ד"ר ציפורה פליק-זכאי

נייר עמדה: בדיקת סקר למחלת Canavan

א. רקע:

מחלת Canavan הינה מחלה תורשתית קשה, המתבטאת בתינוקות זמן קצר לאחר הלידה. עיקר הפגיעה היא במערכת העצבים המרכזית, ואופייני לה רפיון כללי, התכווצויות, נסיגה בהתפתחות הפסיכומוטורית, והיקף ראש הגדול מהרגיל. הילדים החולים מגיעים למצב וגטיבי עד גיל שלוש שנים, ונפטרים בגיל צעיר. צורת המחלה השכיחה אצל יהודים ממוצא אשכנזי, נגרמת על ידי מוטציה בגן ASPA, וגורמת לחסר של האנזים אספרטואצילז (Aspartoacylase). עקב כך, מצטבר החומר N-acetylaspartic acid (NAA), הגורם בעיקר לפגיעה מוחית עם ניוון ספוגי של החומר הלבן. המחלה מועברת בתבנית הורשה אוטוזומית רצסיבית. שכיחות הנשאים בקרב יהודים אשכנזים בישראל ללא רקע משפחתי של מחלת קנוואן הנה 1: 59-1: 38 על פי דיווחים שונים.

ב. מטרות

מטרת הסקר היא לאתר נשאים למחלת Canavan באוכלוסייה הכללית ולאפשר אבחון טרום לידתי.

ג. אוכלוסיית היעד

- בני זוג במהלך ההריון וכל אדם בתקופת הפוריות ממוצא יהודי אשכנזי מלא או חלקי המעוניינים בבדיקה.
- הסקר יעיל כאשר שני בני הזוג ממוצא יהודי אשכנזי (מלא/חלקי).

ד. בדיקת הסקר

כיום מוכרות מספר מוטציות בגן ASPA, הגורמות למחלת Canavan. אצל יהודים ממוצא אשכנזי ניתן לזהות את המוטציה השכיחה E285A ב-82.9% מהנשאים, ואת המוטציה השניה בשכיחותה (Y231X) ב-14.8% מהנשאים. שתי המוטציות העיקריות מכסות למעלה מ-97% מהאללים ביהודים אשכנזים [2].

ה. המלצות:

- הסקירה תתבצע במודל עוקב. כלומר, בן זוג אחד יבצע את הבדיקה ובמידה ויימצא נשא, יוזמן בן הזוג השני לבדיקת נשאות.
- באוכלוסיית היעד תיבדקנה 2 המוטציות E285A ו-Y231X.
- כאשר מתגלה מוטציה בגן אצל הנבדק, יופנו בני הזוג לייעוץ גנטי, ויומלץ כי בן הזוג השני ייבדק אף הוא.

ביבליוגרפיה:

1. Kaul, R.; Gao, G. P.; Balamurugan, K.; Matalon, R. Cloning of the human aspartoacylase cDNA and a common missense mutation in Canavan disease. *Nature Genet.* (1993) 5: 118-123.
2. Sisternans, E. A.; de Coe, R. F. M.; van Beerendonk, H. M.; Poll-The, B. T.; Kleijer, W.J.; van Oost, B. A. : Mutation detection in the aspartoacylase gene in 17 patients with Canavan disease: four new mutations in the non-Jewish population. *Europ. J. Hum. Genet.* (2000) 8: 557-560.
3. Sugerman EA, Allittle BA. Carrier testing for seven diseases common in the Ashkenazi Jewish population: implications for counseling and testing. *Obstet Gynecol.* (2001) Apr; 97(4 suppl. 1): s38-s39.
4. Elpeleg ON, Anikster Y, Barash V, Branski D, Shaag A. The frequency of the C854 mutation in the aspartoacylase gene in Ashkenazi Jews in Israel. *Am J Hum Genet* 1994;55:287-8.
5. Matalon R, Michals K, Kaul R. Canavan disease: from spongy degeneration to molecular analysis. *J. Pediatr.* 1995: 127, 511-517
6. Kronn D, Oddoux C, Phillips J, Oster H. Prevalence of Canavan disease heterozygotes in the New York metropolitan Ashkenazi Jewish population. *Am. J. Hu. Genet.* 1995;57, 1250-1252

השתתפו בהכנת המסמך: ד"ר חנה וינקלר, ד"ר עמיהוד זינגר, ד"ר רות שמרת

נייר עמדה: בדיקות סקר למחלת Gaucher

הקדמה:

גושה הנה מחלה תורשתית אוטוזומית רצסיבית השייכת לקבוצת מחלות האגירה הליזוזומיות ונגרמת מפגיעה באנזים גלוקוצרברוזידז (β גלוקוזידז). פגיעה בפעילות אנזים זה גורמת לאגירה של גלוקוצרברוזידז בליזוזומים. למחלה 3 מופעים כאשר סוג I שכיח בארץ באוכלוסייה האשכנזית. בחולים אלו האגירה חלה במערכת הרטיקואנדוטליאלית, בעיקר בטחול ובכבד. המחלה מתאפיינת בעליה בנפח ומשקל רקמות אלו. כמו כן, החולים עלולים לפתח טרומבוציטופניה, אנמיה ופגיעות בשלד הכרוכה בכאבים קשים ונמק אספטי בעצם. אין פגיעה נוירולוגית.

זוהו מוטציות רבות בגן הגורמות למחלה. בין היהודים האשכנזים זוהו 6 מוטציות המהוות סה"כ כ-95% מהאללים המוטנטים באוכלוסייה זו. שכיחות נשאים בין אשכנזים נמצאה כ-1:17 ולכן שכיחות הפרטים הנושאים מוטציות בשני האללים היא כ-1:900. המוטציה N370S (1226G) היא השכיחה ביותר ומהווה למעלה מ-80% מהאללים המוטנטים. מרבית ההומוזיגוטיים למוטציה זו הנם אסימפטומטיים, מקצתם עם תסמינים קלים ולמעוט קטן בלבד יש מחלה משמעותית. ככלל, חומרת המחלה משתנה בין החולים השונים. הבדלים אלו מוסברים, באופן חלקי על ידי סוג המוטציה ומסיבות אחרות שברובן לא ידועות.

ניתן לאבחן את המחלה על ידי בדיקת הפעילות האנזימטית (בדיקת הבחירה בחולים). בדיקה זו מסייעת גם לקביעת נשאות ברגישות של 80%-90% עם תוצאה כוזבת חיובית ברמה של כ-10% עקב החפיפה ברמת פעילות האנזים בין נשאים לשאינם נשאים.

מחלה זו היא בת טיפול באמצעות אנזים חלופי הניתן בעירוי. טיפול זה הוכח כיעיל. כמו כן מצויים תכשירים אחרים הנמצאים בפיתוח. לאור התפלגות המוטציות באוכלוסייה, להלכה יתכנו מקרים נדירים של הסוג החמור של המחלה (type II).

מטרות:

להתוות את עמדת האיגוד בנושא בדיקת הסקר לגושה.

בדיקת הסקר:

כיום בדיקות סקר למחלה זו מוצעת על ידי רוב המכונים הגנטיים בישראל. חרף זאת, האיגוד מאמץ את עמדת ארגון הבריאות העולמי (WHO) שבדיקה זו אינה עומדת בקריטריונים המקובלים לבדיקות סקר גנטי באוכלוסייה, מהסיבות הבאות:

- רוב הפרטים עם מוטציות בשני העותקים של הגן אינם חולים, או שמחלתם קלה ורק כ-10% מהם יזדקקו לטיפול
- קיים טיפול יעיל למחלה ולכן המחלה אינה חשוכת מרפא
- בדיקת הסקר עלולה לעורר בעיות אתיות בזוגות נשאים של המוטציה הקלה. במקרים אלו, גם אם העובר הומוזיגוט – מירב הסיכויים שלא ילקח במחלה משמעותית מבחינה קלינית. לכן, הפסקת הריון במקרים אלו מהווה דילמה אתית קשה.
- בדיקת הסקר עלולה לגלות פרטים שהנם הומוזיגוטיים בריאים, עובדה שיכולה להיות בעלת השלכות שליליות.
- אשר על כן, האיגוד ממליץ שלא לכלול בדיקה זו בבדיקות הסקר הגנטית.
- במידה והבדיקה מבוצעת על אף ההמלצות הני"ל, להלן הכללים שיש לנקוט:
 - ייתן הסבר מקדים שיכלול את עמדת האיגוד לגבי בדיקת סקר זו.
 - אין מקום לבצע את הבדיקה כשאחד מבני הזוג אינו אשכנזי לפחות בחלקו.
 - יבדקו המוטציות הבאות: N370S (1226G), 84GG, IVS2+1, L444P (1448)
 - בבני הזוג של נשאים יבדקו בנוסף D409H, V394L
 - כאשר מתגלה זוג נשאים של המחלה יש להפנותם לייעוץ גנטי

ביבליוגרפיה

- Beutler, E. Gaucher disease: new molecular approaches to diagnosis and treatment. *Science* 256: 794-799, 1992.
- Zimran, A.; Gelbart, T.; Westwood, B.; Grabowski, G. A.; Beutler, E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am. J. Hum. Genet.* 49: 855-859, 1991.
- Horowitz, M.; Wilder, S.; Horowitz, Z.; Reiner, O.; Gelbart, T.; Beutler, E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics* 4: 87-96, 1989.
- Horowitz, M.; Zimran, A. Mutations causing Gaucher disease. *Hum. Mutat.* 3: 1-11, 1994.
- Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochowitz Z, Falik-Zaccai T, Heldmann K, Carmi R, Parvari R, Beit-Or H, Goldman B, Peleg L, Levy-Lahad E, Renbaum P, Legum S, Shomrat R, Yeger H, Benbenisti D, Navon R, Dror V, Shohat M, Magal N, Navot N, Eyal N. Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat* 1998;12:240-4
- Zimran A, Zaizov R, Zlotogora J. Large scale screening for Gaucher's disease in Israel-a position paper by the National Gaucher Committee of the Ministry of Health. *Harefuah.* 1997;133:107-8

השתתפו בהכנת המסמך: פרופ' גדעון בך, ד"ר לאה פלג