

Chromosomal Microarray (CMA)

טופס הסכמה לבדיקת שבב ציטוגנטי בעובר

גרסה 4/2018

אני מבקש/ת לבצע בדגימת העובר/ים את בדיקת השבב הציטוגנטי (להלן הבדיקה). לאחר שקיבלתי הסבר בדבר יתרונותיה ומגבלותיה של הבדיקה, כמפורט בדפי ההסבר המצורפים לטופס הסכמה זה – נספח א' והמהווים חלק בלתי נפרד ממנו.

שם:

שם משפחה שם פרטי ת.ז. שם האב

אני מצהיר/ה ומאשר/ת בזאת שקיבלתי הסבר מפורט בעל פה מד"ר/יועצ(ת) גנטי(ת):

שם משפחה שם פרטי

על ביצוע בדיקת השבב הציטוגנטי בעובר.

הסיבה לביצוע הבדיקה:

הסבר נוסף מופיע בסיכום הייעוץ הגנטי, כולל חלופות לאבחון טרום לידתי. בין השאר הוסבר לי כי:

- בדיקת השבב הציטוגנטי נועדה לאתר שינויים כמותיים, כולל שינויים מזעריים במטען הגנטי, כגון חסרים או תוספות (copy number variants, CNVs), כולל כאלה שאינם נראים במיקרוסקופ. שינויים כאלה עלולים לגרום לפיגור שכלי / הפרעות התפתחותיות / אוטיזם / מומים מולדים ו/או בעיות רפואיות קשות אחרות.
- בארץ ובעולם נעשה שימוש בשבבים ציטוגנטיים שונים הנבדלים זה מזה מבחינה טכנולוגית, במספר ובצפיפות הגלאים הכלולים בבדיקה ובאתרים הנבדקים. הבדיקה המבוצעת במכון הגנטי במרכז רפואי "העמק" מבוססת על מערכת Affymetrix Genechip.
- למעבדות שונות בארץ ובעולם יש גישות שונות באשר לניתוח הנתונים ודיווח התוצאות בהתאם לגודל השינוי, בתכולת הגנים שבו, בסוג המערכת המשמשת לבדיקה ובהמלצות האיגודים המקצועיים.
- בכל אדם ניתן לזהות שינויים כמותיים (CNVs) רבים באזורים שונים בגנום (המטען הגנטי האנושי). אם יימצא שינוי כמותי הכרוך בביטוי רפואי משמעותי יינתן הסבר בדבר השלכותיו במסגרת ייעוץ גנטי פרטני. בהתאם לצורך ועל פי המלצה ייתכן ויהיה צורך גם בבדיקת ההורים.

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 המיקרוסקופי.
- שינויים הקשורים במנגנונים נוספים כמו: שינויים הקשורים לביטוי, הפעלה או השתקה של גנים (אפיגנטיים), שינויים ברצף הקוד הגנטי (כגון מוטציות נקודתיות בגנים או איזורים שחוזרים על עצמם או שאינם ייחודיים בגנום) וכן שינויים לא מאוזנים באתרים שלא מיוצגים דיים על גבי השבב (צ'יפ).
- 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 השבב (צ'יפ) הציטוגנטי, אינה שוללת מצב בו יש שינוי הקשור בתסמונת, שלא ניתן לזהות באמצעותו.

בבדיקה זו לא ידווחו:

- חסרים ותוספות הקטנים מ-500,000 בסיסים, אלא אם כן יש חשד כי הינם בעלי משמעות קלינית.
- שינויים הקשורים לליקוי פריון 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 נוירולוגיות וכד').

כל שינוי המאותר באמצעות השבב, מסווג לאחת מהגדרות הבאות:

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

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, או ממצאים עם חדירות חלקית.

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 אותר 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%.

לוחות זמנים

משך הזמן לקבלת תשובת CMA הוא בין 3-6 שבועות מקבלת הדגימה למעבדה. משך הזמן למתן תוצאה תלוי במספר גורמים, כגון כמות החומר שהתקבלה במעבדה, אם יש או אין צורך בביצוע תרבית תאים, צורך בבדיקת ההורים ובדיקה גנטית בשיטה נוספת, כחלק מתהליך פיענוח תוצאת הבדיקה בעובר.

מגבלות הבדיקה

- א. גם אם לא ימצא ממצא הידוע כגורם לפגיעה בעובר, עדיין יתכן שלעובר יהיה תסמונת גנטית ו/או מום מולד ו/או פיגור שכלי או בעיה אחרת בתפקוד המוחי, שנובע מסיבה שאיננה נבדקת בבדיקת CMA.
- ב. בדיקת CMA מאוד מדויקת, אך כאמור איננה יכולה לאתר את כל התסמונות הגנטיות. הבדיקה איננה מיועדת לאתר תסמונות גנטיות הנגרמות בשל חסרים או עודפים הקטנים מהמדווה, שינויים נקודתיים בגנים, או שינויים שאינם קשורים בתוספות או חסרים בחומר הגנטי (כגון שחלופים מאוזנים, או שינויים מבניים בתוך הכרומוזום). ישנם איזורים בחומר הגנטי שאינם נבדקים כלל במסגרת הבדיקה.
- ג. אם קיימת נוכחות של תאי האם בדגימת העובר- למשל מי השפיר דמייים, ייתכן שלא תתקבל תוצאה חד-משמעית, אם בכלל.
- ד. הבדיקה עשויה לזהות ממצא שמשמעותו אינה ברורה, כפי שפורט לעיל.
- ה. ישנם שינויים בעלי חדירות מופחתת, משמע, בנוכחותם יכול להתפתח ביטוי רפואי חמור, קל או כלל לא. רשימת שינויים אלו משתנה עם הצטברות הניסיון במחקר הגנטי.
- ו. כמו בכל בדיקת מעבדה, לעיתים יש עיכוב בהשלמת הבדיקה מסיבות טכניות. במקרים נדירים מאוד, לא ניתן להשלים את הבדיקה בשל בעיות טכניות או דגימה מועטה. אם תתעורר בעיה כזאת, ניידע אותך בהקדם.

נא לקרוא סעיף ג' וסעיף ו' בנספח א', ולבחור אם לסמן את התיבות להלן:

אינני מעוניינת/לקבל תוצאות שמשמעותן איננה ברורה בשבב הגנטי - VOUS (Variant of unknown significance), לפי כללי הדיווח המקובלים (איגוד הגנטיקאים).

אינני מעוניינת לקבל מידע אודות ממצאים מקריים הנוגעים למחלות מבוגר שניתן להשפיע על המהלך שלהן באמצעים רפואיים קיימים, כגון ממצאים הקשורים בסיכון לסרטן
 אני מאשר/ת כי יתרוונות ומגבלות הבדיקה הוסברו לי לשביעות רצוני וכי הבנתי את האמור לעיל ואת ההסבר.

חתימת מבקש / ת הבדיקה

שעה

תאריך

אני מאשר/ת כי הסברתי בעל פה למבקש/ת הבדיקה / לאפוטרופוס / למתרגם המבקש/ת את כל האמור לעיל בפירוט הדרוש וכי הוא/היא חתם/ה על הסכמה בפני לאחר ששוכנעתי כי הבין/ה את הסבריי במלואם.

תאריך ושעה

חתימת הרופא / ה / יועץ / ת

שם הרופא/ יועץ גנטי (חותמת)

קשריו לחולה

שם המתרגם / ת

נספח א' לטופס הסכמה לבדיקת שבב ציטוגנטי בעובר Chromosomal microarray MCA

להלן הסבר נוסף מפורט על היבטים שונים הקשורים לביצוע בדיקת שבב ציטוגנטי.
הקריטריונים לניתוח הנתונים ולדיווח התוצאות:

- א. ידווחו חסרים ותוספות באזורים המיוצגים על גבי השבב הציטוגנטי הידועים כיום כגורמים לתחלואה
- ב. לעיתים יש צורך בדיווח תוצאות עם משמעות קלינית לא צפויה, שלא קשורה לסיבת ביצוע הבדיקה.
- ג. אם תבקש/י לדעת על ממצאים שמשמעותם הרפואית אינה ידועה כיום (VOUS), יבוצע הליך של ייעוץ גנטי במסגרת לוחות הזמנים העומדים לרשותינו, יומלץ על בדיקת ההורים (במסגרת סל השרותים או בתשלום, במימון פרטי, כתלות בקריטריונים המקובלים באותה העת למימון הבדיקה) וינתן המידע המירבי שבאפשרותנו לאתר במועד ביצוע הבדיקה. הליכים אלה כרוכים במשאבי זמן, ויש להם גם השלכות רגשיות.
- ד. כאמור בטופס ההסכמה, לא ידווחו חסרים ותוספות הקטנים מ-500,000 בסיסים, אלא אם כן יש חשד כי הינם בעלי משמעות קלינית.
- ה. כאמור בטופס ההסכמה, לא ידווחו שינויים הקשורים לליקוי פרויון או שינויים בכרומוזום Y, או שינויים הקשורים בנשאות של מחלות אוטוזומליות רצסיביות (מחלות הדורשות ששני בני הזוג יהיו נשאים בכדי לגרום למחלה).
- ו. לעיתים נמצאים שינויים גנומים כמותיים הגורמים למצב שלא אובחן קלינית שקשור למחלות עתידיות. אם תבקש/י לקבל מידע אודות ממצאים מקריים הנוגעים למחלות מבוגר שניתן להשפיע על המהלך שלהן באמצעים רפואיים קיימים, כגון שינויים המעלים סיכון סטטיסטי למחלות בגיל מבוגר (סרטן, מחלות נוירולוגיות וכד'), יבוצע הליך של ייעוץ גנטי במסגרת לוחות הזמנים העומדים לרשותינו, יומלץ על בדיקת ההורים בתשלום, במימון פרטי, וינתן המידע המירבי שבאפשרותנו לאתר במועד ביצוע הבדיקה. הליכים אלה כרוכים במשאבי זמן, ויש להם גם השלכות רגשיות. מאידך, מידע על פגיעה בגנים הקשורים למחלת סרטן (למשל) מאפשר להתאים גישה רפואית המשפרת את הגילוי המוקדם או מאפשרת טיפול מותאם, או נקיטה באמצעים המונעים, דוחים או מקלים על התחלואה. לעיתים באמצעות בדיקת העובר ניתן לזהות הורה בסיכון, שלא היה לגביו כל מידע קודם אחר.
- ז. הפרשנות של הממצאים השונים מתבססת על מאגרי נתונים המתעדכנים מעת לעת למשל DGV (<http://projects.tcag.ca/variation>). שינויים במאגרי הנתונים

עשויים להשפיע על פרשנות התוצאות. ניתן לפנות אלינו לפרשנות חוזרת של התוצאה בחלוף זמן ואם מתעוררות שאלות.
ח. לא ידווחו אזורים של הומוזיגוטיות, כלומר אזורים בהם אין שונות בסמנים הגנטיים במקטעי כרומוזומים שעברו בתורשה מכל הורה. יוצאים מן הכלל הם מצבים שבהם ביום ניתוח התוצאות, ההשלכה הרפואית היא חמורה וחד משמעית, ומבוססת היטב בספרות הרפואית (לדוגמא איזורים הידועים כמוטבעים גנומית וישנה עדות חותכת להשלכות רפואית משמעותיות במצבים של UPD, כלומר, מקור שני העותקים של האיזור המסוים בגנום מאותו הורה).

שאלות ותשובות שייעוץ להבנת משמעות הבדיקה יתרונויה ומגבלותיה 1. מהו המטען הגנטי של האדם (הגנום)?

כמעט בכל התאים בגוף מצוי המטען הגנטי במלואו. המטען הגנטי מסודר במארגים הקרויים כרומוזומים. במצב התקין קיימים 23 זוגות כרומוזומים (סה"כ 46), כרומוזום אחד מכל זוג הורש מהאם, והאחר מהאב. הכרומוזומים עשויים מסליל ארוך של חומר התורשה הקרוי DNA, והם מכילים כ- 23,000 גנים, שחלקם אחראים ליצירת חומרים החיוניים לצורך התפתחות הגוף ותפקודו התקין. הגנים מהווים איזורי DNA שהם קוד גנטי המורכב משילוב של 4 סוגי אותיות או בסיסים A, C, T ו-G. המטען הגנטי כולו 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 ומגוון רחב של בעיות רפואיות נוספות/אחרות. חלק מההפרעות במטען הגנטי נובע מעודף או חסר של כרומוזומים שלם או חלק ניכר ממנו. למשל תסמונת דאון נובעת מעודף של כרומוזום 21 (שלושה עותקים שלו במקום שניים). הפרעות כאלה ניתן לאתר באמצעות בדיקה מיקרוסקופית של תאים מגוף האדם, כולל דגימת מי שפיר או סיסי שליה של עובר. בדיקה זו קרויה בדיקת קריוטיפ והיא מסוגלת לזהות שינויים גדולים, שגודלם עולה על 5-10 מיליון אותיות או בסיסים.

3. מהן הפרעות כרומוזומליות תת מיקרוסקופיות?

כשהשינוי הכרומוזומלי הוא קטן יחסית, לא ניתן לאבחן אותו בבדיקתה המיקרוסקופית. עם זאת, גם שינויים "מזעריים" כאלה יכולים להיות כרוכים בהפרעות רפואיות קשות, לרבות מומים מלידה, תסמונות גנטיות, פיגור שכלי, אוטיזם ועוד. חלק מהשינויים הללו ניתנים לזיהוי באמצעות השבב הציטוגנטי המאפשר בדיקה מפורטת יותר, תוך בחינת מספר רב מאד של גלאים או סמנים גנטיים, בו זמנית.

4. מהי משמעות "תוצאה חריגה"?

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

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

המשמעות היא שלא 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 (כגון ממצא חריג בבדיקת אולטראסאונד), 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% - 1% (חצי אחוז עד אחוז אחד)
- (אחד), Srebniak et al., Ultrasound Obstet Gynecol., 2017. Wapner et al., NEJM, 2012

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, או מצבים של "מוזאיקה" (כלומר, הפרעה כמותית לא מאוזנת המצויה רק בחלק 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 בבדיקת שבב ציטוגנטי כגון מוטציות נקודתיות (שינוי של אות/יות בודדת/ות ברצף הגנטי) או שינויים כמותיים במספר קטן של בסיסים שאינם ניתנים לזיהוי על ידי הבדיקה.

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

לא. הקריטריונים לדיווח מפורטים למעלה.

10. מה פירוש "בדיקה מדגימה ישירה", בהשוואה ל"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, כלומר הליך מעבדתי שנועד להשיג תאים רבים מהדגימה שנלקחה, נעשית לאשרור תוצאה מדגימה ישירה, כאשר לא ניתן לערוך בדיקה מדגימה ישירה כי הדגימה העוברית אינה בכמות מספקת, במקרים שיש עדות או חשד לערוב תאי אם בדגימה (דגימת מי שפיר דמית), וכן במקרים מיוחדים אחרים כפי שייקבע על פי אנשי המקצוע במכון לגנטיקה.

11. מתי ולשם מה מבוצעת בדיקה להורים?

כאשר מזוהה בבדיקת העובר שינוי כמותי החשוד כגורם להפרעה משמעותית, באמצעות בדיקת ההורים (לרוב בדגימת הדם שלהם) ניתן לברר האם הממצא אירע לראשונה בעובר, או שמא הוא הורש מאחד ההורים. בדיקת ההורים מכוונת לאיתור השינוי שזוהה בעובר. אולם, בדיקה כזו עלולה לזהות בהורים גם 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.

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

במידה והרופא/ה או היועצ/ת הגנטי/ת שהפנו אותך לבדיקה לא ענו על כל שאלותיך תוכלי לפנות בטלפון או פקס לתיאום תור לייעוץ גנטי נוסף.