

המרכז הרפואי ע"ש אדית וולפסון

המכון לגנטיקה

טל: 03-5028536

בדיקות סקר גנטיות בארץ



מאת:
ד"ר דורית לב
מנהלת המכון לגנטיקה
מרכז רפואי וולפסון

בעשור האחרון, בעקבות ההתקדמות הרבה בתחום הגנטיקה המולקולארית, יש אפשרות לבצע בדיקות סקר באוכלוסייה הכללית. מטרת בדיקות הסקר הגנטיות היא לאתר נשאות באנשים בריאים ללא סיפור משפחתי של חולים באחת המחלות הנבדקות.

המושג "נשאות" מתייחס למצב שבו באדם בריא נמצא שינוי גנטי סמוי בגן מסוים (מוטציה).

הבדיקות נועדות לתת בידי הנבדקים כלים לקבלת החלטות לפני נישואים, לתוכניות פריון, לאבחון טרום לידתי ולניהול ההיריון (1).

הקריטריונים להכללת מחלות בבדיקות הסקר הם:

- מחלות חמורות עם שיעורי תחלואה ו/או תמותה גבוהים מגיל הילדות.
- המחלה מוגדרת היטב והבסיס המולקולרי שלה ידוע באוכלוסייה הנבדקת.
- שכיחות הנשאים באוכלוסייה היא לפחות 1:60
- הבדיקה היא בעלת יכולת לגלות לפחות 90% נשאי המחלה באוכלוסייה.

המחלות העונות כיום לקריטריונים אלה הן:

1. מחלת טיי-זקס: מחלה נירודגנרטיבית הנגרמת עקב שקיעת חומר שומני במוח כתוצאה מחוסר פעילות של האנזים Hexosaminidase A בליזוזום. התינוקות נולדים ללא סימנים קליניים אך בגיל 2-3 חודשים יש עצירה בהתפתחות, מופיעה היפוטוניה, ובהמשך בעיות נירולוגיות נוספות כולל פרכוסים ועיוורון. פרט לעליה בהיקפי הראש אין לחולים סימנים דיסמורפים. בבדיקת קרקעיות העיניים אצל החולים, נמצא Cherry red spot. החולים יהיו במצב וגטיבי עד למוות לקראת גיל שנתיים עד ארבע שנים.

שכיחות הנשאים 1:27-1:30 באוכלוסייה האשכנזית, ו1:100 אצל יהודים יוצאי צפון אפריקה (2,3). בדיקת הסקר בארץ, מתבססת על מדידת הפעילות האנזימתית בלימפוציטים ומתבצעת בהצלחה מזה שנים רבות על חשבון משרד הבריאות. עקב כך ירד מאד מספר החולים במחלה בשנים האחרונות

2. ציסטיק פיברוזיס- (CF) הינה מחלה תורשתית שכיחה אצל Caucasians. המחלה נקראת גם Mucoviscidosis ונגרמת בשל מוטציות בגן CFTR, המקודד לחלבון, הקשור בתעלת הנתרן-כלוריד. המחלה מתבטאת בעיקר בדלקות ריאה נשנות, בעיות ספיגת מזון במעי בשל ירידה בתפקוד האקזוקריני של הבלבל, פיגור בגדילה ומליחות יתר של הזיעה. בנוסף נגרמות גם בעיות פוריות אצל גברים בגלל CAVD (חסר יצירה של ה Vas Deferens).

שכיחות הנשאים בארץ כ 1:30. עד היום תוארו מעל אלף מוטציות בגן הקשורות במחלה (4). אולם באוכלוסיות בארץ ניתן לזהות מוטציות אופייניות בעדות השונות המאפשרות זיהוי של כמעט כל נשאי המוטציות בגן (97%) ל- CF, אצל אשכנזים ואילו אצל יהודים ממוצא מרוקו, לוב, תורכיה, טוניס וגרוזיה ניתן לזהות עד כ- 90% מהנשאים בהתאם לעדה. אחוזי הגילוי ביוצאי עיראק לא הוגדרו אם כי ניתן כיום לבדוק גם אותם.

3. דיסאטונומיה משפחתית (FD). דיס אטונומיה משפחתית הינה מחלה תורשתית המאופיינת בהפרעה בתפקוד מערכת העצבים האטונומית ונגרמת בגלל מוטציות בגן *IKBKAP*. המחלה מתבטאת כבר לאחר הלידה ובגיל ינקות בדלקות ריאה חוזרות עקב שאיפת מזון. כמו כן קיימים עיכוב בגדילה, ובעיות הקשורות בהפרעה לתפקוד המערכת האטונומית (בעיות בויסות לחץ דם, טמפרטורה בחילות והקאות). בחלק מהילדים ישנו גם איחור בהתפתחות, קושי בדיבור, ולבילות רגשית. בעקבות שיפור הטיפול הרפואי בילדים אלו הוארך משך החיים של החולים ועם זאת יש תמותה משמעותית בעיקר בעשור השלישי לחיים. המחלה נדירה באוכלוסייה הכללית אולם אצל יהודים ממוצא אשכנזי קיימת מוטציה אופיינית. שכיחות הנשאות בקרב יהודים אשכנזים היא 1:31-1:32 (5).

4. מחלת קנון (Canavan). מחלה תורשתית שנובעת מחוסר באנזים אספרטואצילז האחראי על פירוק של חומרים שומניים הנאגרים בתאי המוח ונגרמת כתוצאה ממוטציה בגן *ASPA* המקודד לאנזים זה. המחלה מאופיינת בהתדרדרות נוירולוגית מהירה המתחילה מספר שבועות אחרי הלידה. בהמשך מופיעים סיבוכים הכוללים עיוורון, קשיות שרירים, התכווצויות ובעיות בליעה. המחלה נדירה באוכלוסייה הכללית אולם אצל יהודים ממוצא אשכנזי קיימת מוטציה אופיינית. שכיחות הנשאות בקרב יהודים אשכנזים היא כ-1:38-1:59 (6).

5. תסמונת ע"ש קוסטף - 3-Methylglutaconic aciduria

מחלה תורשתית הגורמת ירידה בראיה ובעיות נוירולוגיות נוספות. בגיל מוקדם יחסית מופיע ניוון של עצב הראייה ומאוחר יותר מופיעה נוקשות של השרירים, חוסר יציבות מסוימת בהליכה, ויתכנו גם סימנים נוירולוגיים נוספים (בעיקר תנועות לא רצוניות ולעיתים פיגור שכלי בדרגות שונות). בשנת ישנה הפרשה מוגברת של החומצות 3-methylglutaric ו-3-methylglutaconic. הגן הקשור במחלה נקרא *OPA3*. המחלה שכיחה ביהודים ממוצא עיראקי. שכיחות הנשאים גבוהה באוכלוסייה זו. בבדיקה של 85 יהודים עיראקים מבגדד נמצאו 8 נשאים (7).

6. מטהכרומטיק לאוקודיסטרופי (MLD-Metachromatic leukodystrophy)

מחלה נוירודגנרטיבית פרוגרסיבית המתבטאת על-פי רוב בשנה השנייה ולרוב הילדים מתים עד גיל חמש שנים. קיימת פגיעה מתקדמת בתפקוד המוטורי, קישיון שרירים (ספסטייות), התדרדרות שכלית, ולעיתים פרכוסים. נוזל השדרה מכיל רמת חלבון גבוהה. מופיעים משקעים במוח ובכליות אשר ניתן לזהותם בצביעה מיוחדת (נגעים מטהכרומטיים). המחלה נגרמת בגלל מוטציות בגן *arylsulfatase A gene (ARSA)*. המחלה נדירה באוכלוסייה הכללית אך שכיחה ביהודים ממוצא תימני (בעיקר הבנים). שכיחות הנשאים גבוהה (אחד ל-75) (8).

7. Spinal Muscular Atrophy (SMA) - מחלה של הניורון המוטורי אשר נגרמת בשל מוטציה בגן *SMN*. יש שלש דרגות חומרה במחלה. הצורה השכיחה והחמורה ביותר מתבטאת מיד לאחר הלידה בהיפוטוניה והעדר החזרים פריפריים וזמן קצר לאחר מכן, אי ספיקה נשימתית ומוות. המחלה יכולה להתבטא גם בגילאים מאוחרים יותר אולם בכל המקרים התפקוד המוטורי נפגע, החולים מגיעים לכסא גלגלים ונזקקים לתמיכה נשימתית. יחד עם זאת האינטליגנציה שמורה. המחלה קיימת בכל האוכלוסיות בעולם. (9)

8. תסמונת ה X השביר. הינה הגורם השכיח ביותר מכלל הגורמים המונוגנים המוכרים, לפיגור שכלי משפחתי. התסמונת מתבטאת בפיגור שכלי בדרגות שונות כולל הפרעות תקשורת (אוטיזם ו PDD). לעיתים לאחר גיל ההתבגרות ניתן לראות מראה פנים טיפוסי הכולל אפרכסות בולטות וגדולות, ממדי גוף וראש גדולים ומאקרוארכידיזם. התסמונת שכיחה בכל האוכלוסיות בעולם. התסמונת נגרמת בשל שינוי באזור לא יציב של הגן *FMR1* הנמצא על כרומוזום X, הכולל חזרות של טרינוקלאוטידים (*CGG*) באזור הפרומוטור של הגן המלווה במתילציה והשתקה שלו (10). ניתן לחלק את האוכלוסייה בהתאם למספר החזרות של המקטע לשלשה תחומים:

א. התחום התקין- עד 54 חזרות.

ב. מצב ביניים - פרהמוטציה. שבו הגן בלתי יציב (בין 55 ל 199 חזרות).

ג. מוטציה מלאה - מעל 200 חזרות. במצב זה 100% מהבנים וכ- 50% מהבנות יסבלו מפיגור שכלי בדרגה כלשהיא.

אמהות של בנים הנושאים מוטציה מלאה, נושאות בד"כ עותק אחד של הגן עם הרחבה של אזור החזרות (*CGG*) בין כ 60 ל 200 חזרות. תחום חזרות זה נקרא פרמוטציה (*permutation*). במצב זה, האזור בגן אינו יציב, ובמעבר לדור הבא, חלה הרחבה עם הביטוי הקליני הידוע אצל

FMR1 יש

הסתמנות קלינית, אלא גם לנשאים ונשאיות של פרהמוטציה - סיכון יתר למספר של בעיות. כשל שחלתי מוקדם (Premature ovarian failure - (POF) (כלומר הפסקת מחזור הוסת לפני גיל 40). שכיחות של POF תוארה בכ- 20% מהנשים הנושאות פרמוטציה (11). לעומת כ 1% באוכלוסייה הכללית. מעניין לציין בהקשר זה כי שכיחות של כשל שחלתי מוקדם בקרב נשים הנושאות מוטציה מלאה (מעל 200 חזרות) זהה לזו הקיימת באוכלוסייה הכללית (כ 1%).

חשוב לזכור להפנות נשים לבדיקה של נשאות לתסמונת ה X השביר, לא רק כחלק מבדיקת סקר בהריון אלא גם כחלק מבירור של הפסקת ווסת מוקדמת. חשוב לידע נשים שנמצאו נשאיות לא רק על הסיכון ללידה של ילד עם פיגור שכלי ועל אפשרות האבחון הטרום לידתי, אלא גם על הצורך בתכנון משפחה שונה, בשל סיכון יתר ל POF.

Fragile X Associated Tremor and Ataxia Syndrome -FXTAS

תסמונת נוירולוגית המופיעה אצל נשאים (וגם נשאיות) של פרה מוטציה. התסמונת יכולה להופיע מעבר לעשור הרביעי או החמישי לחיים אצל חלק מהנשאים וכוללת הפרעות תנועה והפרעות קוגניטיביות (12). שכיחות הנשאיות של פרמוטציה בגן FMR1, באוכלוסייה הכללית בישראל היא 1:113 נשים (13).

הבדיקה מומלצת לנשים מכל העדות. בעדות שונות, קיימות מחלות נוספות נדירות יותר, ולכן אינן עונות לקריטריונים של בדיקות סקר, כגון תסמונת Bloom, תסמונת Fanconi A,C, ML4, GSD1, AT, מחלת נימן-פיק מסוג C, תסמונת Usher, Nemaline myopathy, שניתן לבדוק.

ישנן מחלות נוספות שהכללתן בבדיקות הסקר שנויה במחלוקת כגון חירשות לא תסמונתית (Connexin 30 ו Connexin 26), מחלת גושה, ואחרות.

סיכום:

מומלץ להפנות כל זוג המתכנן הריון לייעוץ לגבי בדיקות הסקר המתאימות לו לפי המוצא האתני.

References

1. Public and Professional Policy Committee (PPPC). Population Genetic screening Programmes: Recommendations of the European Society of Human Genetics. EUROGAPPP PROJECT 1999-2000
2. Kaufman M, Grinshpun-Cohen J, Karpati M, Peleg L, Goldman B, Akstein E, Adam A, Navon R. Tay Sachs disease and HEXA mutations among Moroccan Jews. Hum Mut 1997; 10:295-300.
3. Paw BH, Tieu PT, Kaback MM, Lim J, Neufeld EF. Frequency of the three HexA mutant allele among Jewish and non-Jewish carriers identified in a Tay-Sachs screening program. Am J Hum Genet 1990; 47:698-705.
4. Orgad S, Neumann S, Loewenthal R, Netanelov-Shapira I, Gazit E. Prevalence of Cystic Fibrosis mutations in Israeli Jews. Genet Test 2001;5:47-52.
5. Dong J, Edelmann L, Bajwa AM, Kornreich R, Desnick RJ. Familial Dysautonomia: detection of the IKBKAP IVS20(+6T-> C) and R696P mutations and frequencies among Ashkenazi Jews. Am J Med Genet 2002;110:253-7.
6. Kronn D, Oddoux C, Phillips J, Oster H. Prevalence of Canavan disease heterozygotes in the New York metropolitan Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1995; 57:1250-2.
7. Anikster Y, Kleta R, Shaag A, Gahl AW, Elpeleg O. Type III 3 Methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. Am J Hum Genet 2001; 69:1218-24.
8. Zlotogora J, Gieselmann V, Bach G. Molecular basis of late infantile metachromatic leukodystrophy in the Habbanite Jews. Hum Mutation 1995;5:137-43.

9. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, Wirth B, Burghes AH, Prior TW Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002; 4:20-6
10. Oberle I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, Boue J, Bertheas MF, Mandel JL. Instability of a 550-base pair D.N.A segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991;252,1097-102.
11. A.K.Sullivan¹, M.Marcus¹, M.P.Epstein¹, E.G.Allen¹, A.E.Anido¹, J.J.Paquin¹,M.Yadav-Shah¹ and S.L.Sherman. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction *Human Reproduction*. 2005;20: 402
12. Tassone F, Adams J, Berry-Kravis EM, Cohen SS, Brusco A, Leehey MA, Li L, Hagerman RJ, Hagerman PJ. CGG repeat length correlates with age of onset of motor signs of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Apr 10; [Epub ahead of print]
13. Toledano-Alhadeef, H.; Basel-Vanagaite, L.; Magal, N.; Davidov, B.; Ehrlich, S.; Drasinover, V.; Taub, E.; Halpern, G. J.; Ginott, N.; Shohat, M.(2001) Fragile X carrier screening and the prevalence of premutation and full-mutation carriers in Israel. *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 69:351.