

משרד הבריאות
שירותי בריאות הציבור

המחלקה לגנטיקה קהילתית

התוכנית למניעת מומים
מולדים ומחלות תורשתיות
בישראל

סיכום של השנים 2002-2006

ב 1978 משרד הבריאות התחיל בהפעלת "התוכנית למניעת מומים מולדים". התוכנית מאפשרת מניעת מומים חמורים על פי רצון בני הזוג או טיפול מוקדם של מחלות הניתנות לטיפול. הפעלת התוכנית מבוצעת באחריות של המחלקה לגנטיקה קהילתית במשרד הבריאות. מרכיבי התכנית:

1. בדיקות טרום לידתיות
2. בדיקות סקירה לילודים
3. סקירת האוכלוסייה לגילוי נשאים של מחלות חמורות

1. בדיקות טרום לידתיות

1.1 כללי

בדיקות טרום לידתיות הן לרוב בדיקות מי שפיר ולעתים נדירות יותר בדיקות סיסי שיליה. הן מתבצעות מסיבות שונות חלקן מסיבות גנטיות לשם בדיקת הקרייטיפ של העובר (לרוב לשלילת תסמונת דאון) או מחלות תורשתיות מונוגניות.

בדיקות טרום לידתיות מחולקות על פי מקור המימון והתווית הבדיקה

- זכאות של משרד הבריאות

גיל האם:

35-36 שנים (על חשבון ביטוח לאומי)

מעל 37 שנים

יעוץ גנטי

- זכאות של קופות החולים

תוצאות חריגות של תבחין משולש או מרובע

- בדיקות פרטיות

ללא סיבה רפואית

בדיקות טרום לידתיות (מי שפיר, סיסי שיליה) הן חלק מסל השירותים של משרד הבריאות לנשים בהריון שבסיכון מוגבר לליקוי כרומוזומאלי או למחלה תורשתית והמעונינות בבדיקות אלה. הזכאות לבדיקה ניתנת על ידי משרד הבריאות מתקציבו או מתקציב הביטוח הלאומי על פי הקריטריונים הבאים:

- אישה בת 35 שנים בתחילת ההיריון (לפי תאריך וסת אחרון)

- אישה צעירה מגיל 35 שנים בתחילת ההיריון, בעלת סיכון מוגבר אשר נקבע על פי יעוץ גנטי בנתונים הבאים:

- מחלה תורשתית הניתנת לאבחון

- ממצא כרומוזומאלי בעבר או ליקוי כרומוזומאלי לאחד מבני הזוג

- ממצאים חריגים משמעותיים באולטרא סאונד

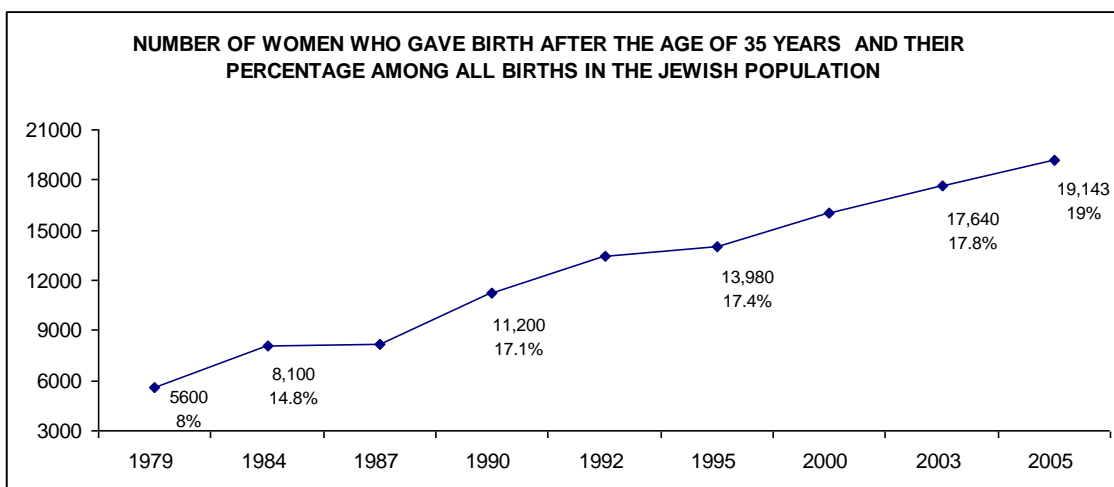
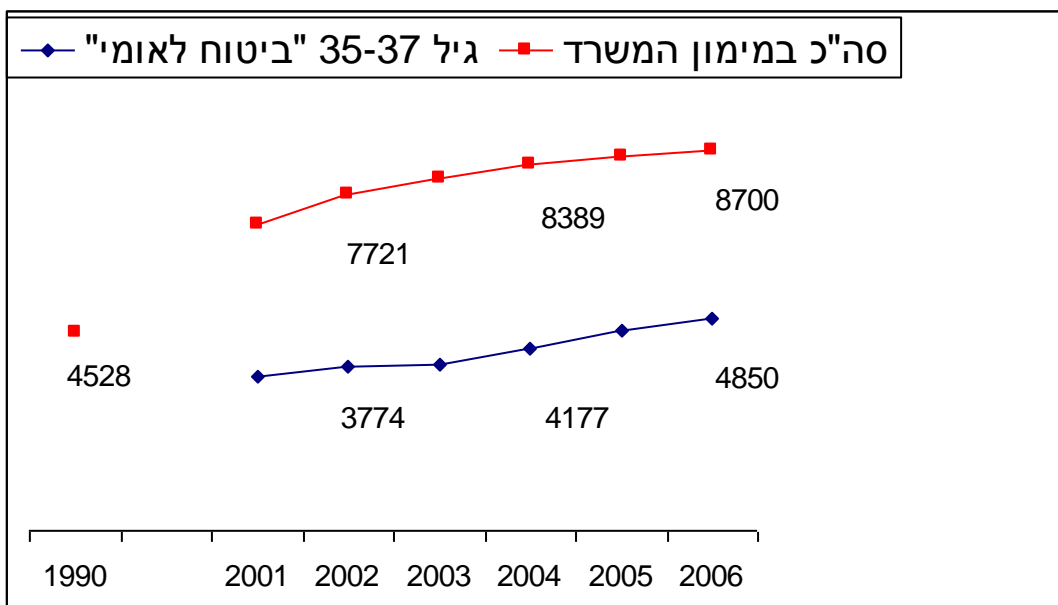
- חשיפה לטיפול תרופתי או מחלה במהלך או לפני ההיריון

- רמת חלבון עוברי גבוהה בדם האם בבדיקות סינון ובדיקת אולטרא סאונד תקינה,

או רמת אסטריול נמוכה מ – 0.15 MOM

במשך השנים נצפתה עליה במספר בדיקות המתבצעות בקרב נשים זכאיות, בעיקר עקב עליה במספר הנשים בהריון בכללו בקבוצת הנשים בגיל מאוחר בפרט (בעיקר באוכלוסייה היהודית). יש לציין שלמרות ריבוי בדיקות הסקר או בדיקות אולטרה סאונד בהריונות באוכלוסייה הכללית- לא נצפתה עליה בבדיקות אשר בוצעו בעקבות יעוץ גנטי.

סיבת הבדיקה	2002	2006	אחוז שינוי
גיל 35-36	2632	3436	עליה של 30%
גיל מעל 37	6557	7695	עליה של 17%
יעוץ גנטי	2306	2355	ללא שינוי
	11495	13486	עליה של 17.5%



1.2 . סיכום בדיקות טרום לידתיות אשר בוצעו בשנים 2002-2006
בזכאות של משרד הבריאות

בחמש שנים 2002-2006 עברו 61,625 נשים בדיקות מי שפיר בהתאם לזכאות של משרד הבריאות:

14459 נשים בגיל 35-36 שנים (במימון ביטוח לאומי)
35194 נשים מעל גיל 37 שנים
11972 נשים שעברו יעוץ גנטי

1.2.1 זכאות הנובעת מגיל האישה

בשנים 2002-2006 עברו 47,489 נשים בדיקה טרום לידתית הזכאיות עקב גילן **בלבד**. (ל- 2,164 נשים הייתה סיבה נוספת על הגיל).

גיל האישה בתחילת ההריון	36	37	38	39	40	41	42	43
מספר בדיקות	10857	9560	7745	6001	4521	5034	1724	609

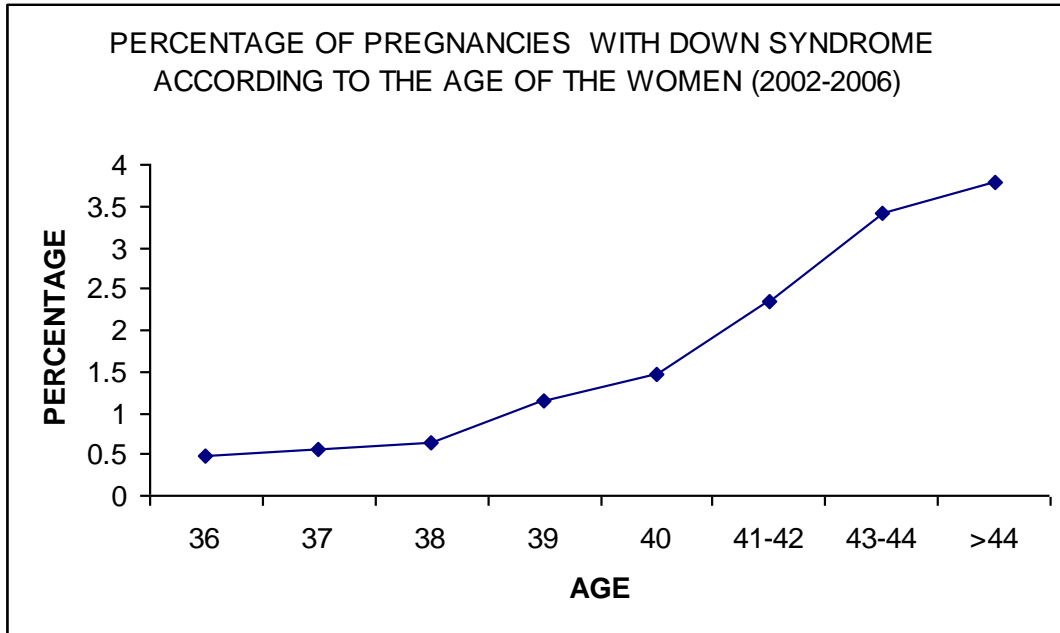
תסמונת דאון	52	54	49	69	67	119	59	23
אחוז אבחון של תסמונת דאון	0.48	0.56	0.63	1.15	1.48	2.36	3.42	3.78
טריזומיה 18	14	14	15	12	16	22	13	7
טריזומיה 13	5	7	1	5	5	6	5	0
47XXY	13	8	13	9	8	15	12	7
XXX	5	4	9	5	5	7	4	2
45X0	10	7	4	5	7	4	0	2
XYY	6	5	1	3	1	3	1	0
סך הכול	105	99	92	108	109	176	94	41
אחוז אבחון של ממצא כרומוזומי	0.97	1.03	1.19	1.80	2.41	3.50	5.45	6.73

1.2.2 . זכאות בשל ממצאים חריגים בבדיקת אולטרא סאונד לאחר יעוץ גנטי

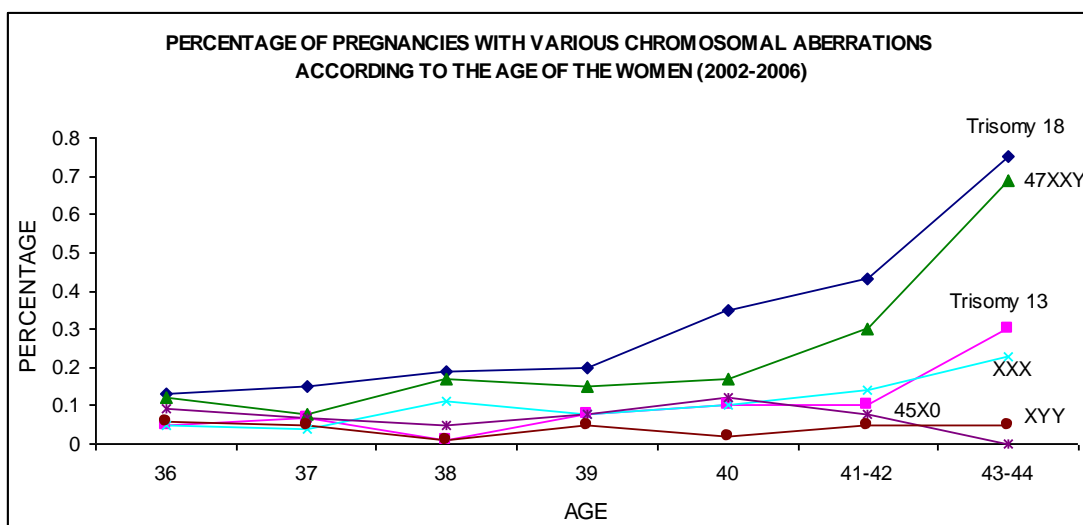
בשנים 2006-2002 נמצאו 4508 נשים זכאיות למימון אבחון טרום לידתי בעקבות יעוץ גנטי בגלל ממצאים חריגים בבדיקת אולטרא-סאונד ; ב - 456 מהבדיקות הקריטיים של העובר היה בלתי תקין (10%).
תת-קבוצה חשובה היא הריונות שבהם הממצא באולטרא סאונד היה עודף נוזלים בעורף (שקיפות עורפית מעל 3 מ"מ או ציסטיק היגרומה). בקבוצה זו, מתוך 749 הריונות ב - 162 (22%) הקריטיים של העובר היה בלתי תקין.

מספר בדיקות	שקיפות עורפית או היגרומה צוארית	ממצא אחר באולטרא סאונד	סך הכל
749	3759	4508	
ממצא			
תסמונת דאון	102	134	236
טריזומיה 13	11	31	42
טריזומיה 18	25	69	94
45X0	9	21	30
47XXY	7	6	13
Triploid	8	33	41
סך הכל	162 (22%)	294 (8%)	456 (10%)

1.2.3. סיכון לתסמונת דאון על פי גיל האישה
 בקרב קבוצת הנשים אשר ביצעו בדיקה עקב גיל האם בלבד קיימת עליה
 בסיכון לתסמונת דאון במקביל לעליה בגיל. הסיכון הגבוה ביותר היה בנשים
 שמעל גיל 44 שנים (3.78%).



1.2.4. סיכון לאברציות כרומוזומאליות אחרות על פי גיל האישה
 קיימת גם עליה בשיעור טריזומיות 13, 18 וכן XXY במקביל לעליה בגיל האישה.
 עם זאת יש לציין שמדובר בשיעור נמוך בהרבה מזה של הסיכון לתסמונת דאון.



1.2.5. זכאות בגלל מחלות תורשתית

בגלל סיבות טכניות לא הוכנסו נתונים משנת 2002. במשך השנים 2003-2006 בוצע 1,724 בדיקות לאבחון מחלות מונוגניות בהריונות של זוגות עם ילד חולה, או שנמצאו בסיכון בהתבסס על בדיקות שבוצעו בעקבות יעוץ גנטי או בדיקות סקר של האוכלוסייה.

• מחלות הנבדקות במסגרת סקר באוכלוסייה הכללית.

תסמונת ה X השביר

Disease	TOTAL EXAMINATIONS	AFFECTED FETUSES	%
FRAGILE X	958	72	7.4

יותר ממחצית מבדיקות טרום-לידתיות אשר בוצעו לנשים בגלל סיכון למחלה מונוגנית - היו לנשים שנמצאו נשאות של תסמונת X שביר (958 בדיקות). באזור הגן FMR1 האחראי על תסמונת X שביר קיים באוכלוסייה הכללית אזור פולימורפי שבו פחות מ-50 חזרות. נשים נשאות של תסמונת X שביר הן בעלות הרחבה של האזור (בין 200-55 חזרות). הסיכון להרחבה עד ל 200 חזרות ויותר (מצב של מחלה היות והגן לא פעיל) אצל צאצאים של אישה נשאת, קשור במספר החזרות אצל האישה (עליה במספר חזרות קשורה בעלית הסיכון לחוסר יציבות). מאחר ולמרבית הנשים הנשאות מספר חזרות גבולי, שיעור העוברים הנגועים נמוך יחסית, 7.4%.

מחלות אוטוזומאליות רצסיביות

Disease	TOTAL EXAMINATIONS	AFFECTED FETUSES	%
THALASSEMIA	188	39	20.7
SC/SC	42	13	31
TAY SACHS	170	29	17*
CYSTIC FIBROSIS	174	37	21.3
SMA	115	16	13.9*
GAUCHER	104	16	15.4*
FAMILIAL DYSAUTONOMIA	54	11	20.4
DEAFNESS CON 26	49	9	18.4
CANAVAN	26	7	26.9
NIEMANN PICK A	16	5	31.3
FANCONI ANEMIA	12	1	8.3

* מחלה רצסיבית בה נמצאה הבדל משמעותי מן הצפוי : 25% עוברים חולים).

במרבית המשפחות נמצא שכ 25% מהעוברים (כצפוי למחלה אוטוזומאלית רצסיבית) נגועים.

יוצאות מן הכלל הן מחלת טיי זקס, SMA וכן מחלת GAUCHER. קרוב לודאי שההסבר נעוץ בעובדה שחלק מהזוגות ביצעו את הבדיקה למרות ממצאים בלתי חד-משמעיים בבדיקות הנשאות. מאחר ומדובר במחלות שבניגוד לבדיקת הנשאות,

בדיקת העובר מאפשרת תוצאה חד משמעית – עובר בריא או חולה- הזוגות מבצעים בדיקות טרום לידתיות למרות הספק בנוכחות סיכון גבוה.

• **מחלות אחרות**

אוטוזומאליות רצסיביות

Disease	TOTAL EXAMINATIONS	AFFECTED FETUSES
ALBINISM	29	2
ADRENAL HYPERPLASIA	25	3
KRABBE DISEASE	25	9
PKU	18	3
ZELLWEGER	17	3
ATAXIA TELANGIECTASIA	15	
POMPE	14	5
NON KETOTIC HYPERGLYCINEMIA	13	6
EPIDERMOLYSIS BULLOSA	12	3
NIEMANN PICK C	10	5

בקבוצה של מחלות רצסיביות הסיכון לעובר חולה הוא 25% , ובכל הבדיקות שבוצעו לאבחון מחלות אלה לא התקבל שיעור ממצאים החורג משמעותית מהצפוי .

X מחלות דומיננטיות או בתאחיזה לכרומוזום X

Disease		TOTAL EXAMINATIONS	AFFECTED FETUSES
ADRENO LEUKODYSTROPHY	XLR	12	3
HEMOPHILIA	XLR	69	14
HUNTER	XLR	13	3
DUCHENNE	XLR	63	17
NEUROFIBROMATOSIS	AD	54	23
MYOTONIC DYSTROPHY	AD	37	18
CMT 1A	AD	18	11

בקבוצת המחלות הדומיננטיות (AD) או הנמצאות בתאחיזה לכרומוזום X (XLR) הסיכון לעובר הוא חולה 50%- 25% ובכל הבדיקות שבוצעו לאבחון מחלות אלה לא התקבל שיעור ממצאים החורג משמעותית מהצפוי .

2. בדיקות סקר לילודים

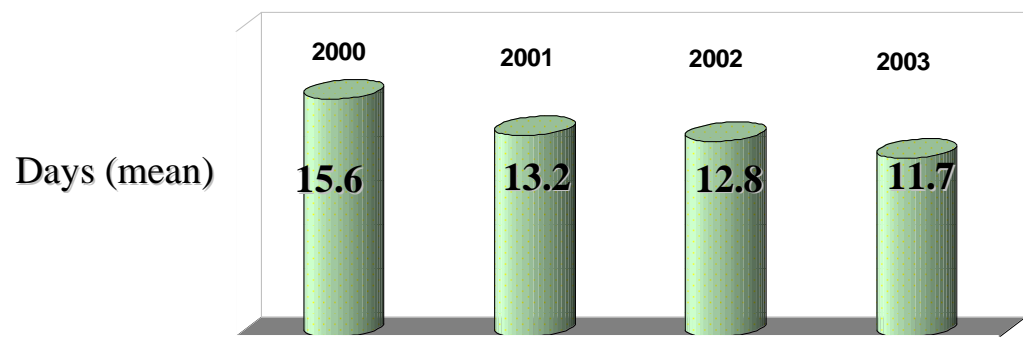
כל תינוק הנולד בישראל עובר בדיקות של מחלת PKU ותת-תריסיות. אבחון מוקדם של המחלה לפני התפתחות הסימנים מאפשר טיפול יעיל שמונע את הפיגור החמור הקשור למחלה. כל שנה מאובחנים כ- 80 תינוקות פגועים בישראל, שבעקבות קבלת טיפול מוקדם הם בעלי אורח חיים רגיל, כמו כל אדם אחר.

התגלו				לידות חי	שנה
תת תריסיות		PKU			
לא יהודים	יהודים	לא יהודים	יהודים		
20	41	1	11	139,535	2002
14	45	5	12	144,936	2003
20	43	5	8	145,207	2004
14	40	4	9	143,913	2005
21	40	6	13	148,208	2006
1:2,500		1:10,000		תדירות ללידות חי	

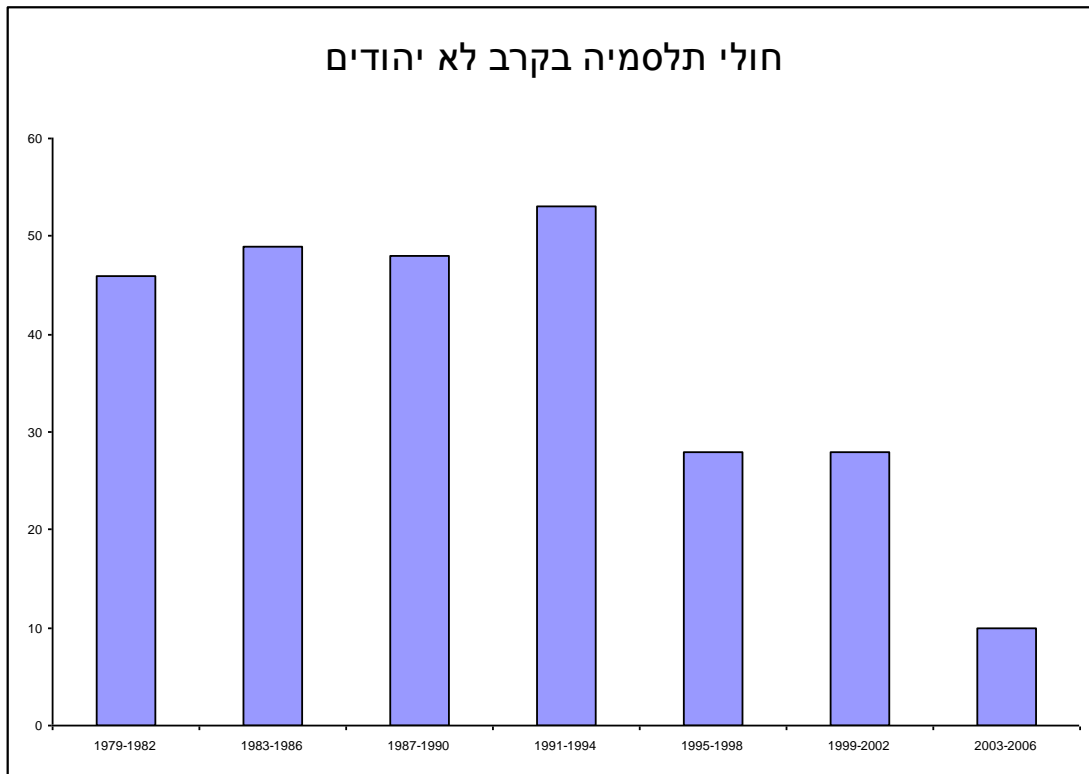
משך הזמן עד האבחנה

מתברר שככל שהטיפול מתחיל מוקדם יותר - הסיכוי למניעה מוחלטת של סימני המחלה גבוה יותר. במשך השנים קוצר משמעותית משך הזמן עד קביעת האבחנה. לאחרונה, עם שינוי שיטת השינוע של הבדיקות בסוף 2006 - הצלחנו להוריד את גיל הממוצע בו נקבעת האבחנה אל מתחת ל 10 ימים.

גיל ממוצע בזמן האבחנה



3. סקר מחלת התלסמיה



למה ממשיכים להיוולד בישראל ילדים חולים בתלסמיה ?

בשנים הראשונות להפעלת התוכנית הארצית למניעת תלסמיה, ירד במידה משמעותית מספר החולים הנולדים. אך במשך השנים נראה שלמרות התכנית, ממשיכים להיוולד כל שנה 5-10 ילדים חולים כולל מקרים של תלסמיה אינטרמדיה או מחלה משולבת תלסמיה-אנמיה חרמשית. על מנת לנסות להבין את הסיבה לכך, אותרו מרבית המשפחות בעזרת הצוות המטפל ולשכות הבריאות.

סיווגנו את המשפחות האלה ל קבוצות (קבוצה חמישית- משפחות שלא אותרו):

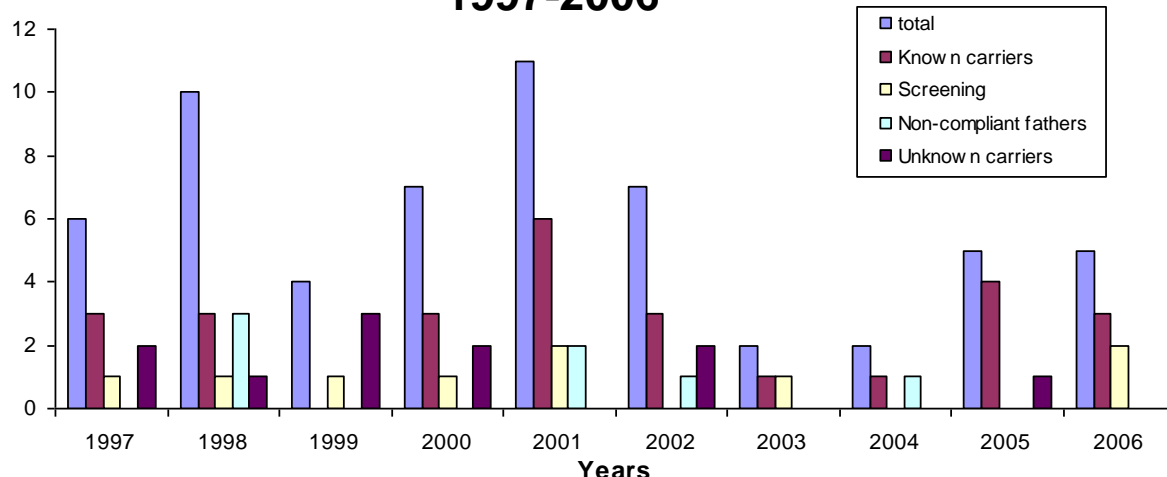
- הורים אשר ידעו לפני ההיריון שהם בסיכון, אך החליטו ללדת את הילד (חלקם ביצעו אבחון טרום לידתי, אחרים לא)
- בני הזוג התגלו כנשאים בזמן הריון של הילד החולה (חלקם ביצעו אבחון טרום לידתי, אחרים לא)
- הבעל לא הגיע לבדיקה למרות שנמצא שהאישה נשאית
- בני הזוג לא ידעו על היותם בסיכון לפני לידת הילד החולה.
- המשפחה לא אותרה

שנה	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
תלסמיה מג'ור	4	9	3	4	7	5		1	3	4
תלסמיה אינטרמדיה				2	2	1		1	1	
SC/TH	2	1	1	1	2	1	2		1	1
סך הכול	6	10	4	7	11	7	2	2	5	5

2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	
3	4	1	1	3	6	3		3	3	נשאים ידועים
2			1		2	1	1	1	1	נשאים התגלו בהריון
		1		1	2			3		בעל לא נבדק
	1			2		2	3	1	2	נשאות לא ידועה
				1	1	1		2		לא אותרו
5	5	2	2	7	11	7	4	10	6	סך הכול

בתרשים ניתן לראות את מספר הילדים בעלי סימנים קליניים של תלסמיה וזקוקים לטיפול, בקרב האוכלוסייה הערבית בין השנים 1997 ל2006

Children born with thalassemia 1997-2006



מאחר שהתוכנית מכוונת לתלסמיה בלבד, בטבלה מופיעים הילדים אשר נולדו עם תלסמיה בקרב המגזר הערבי

2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	שנה
2	3	1		3	5	3		3	2	נשאים ידועים
2					2		1	1	1	נשאים התגלו בהריון
		1		1	1			2		בעל לא נבדק
	1			1		2	2	1	1	נשאות לא ידועה
				1	1	1		2		לא אותרו
4	4	2	0	5	9	6	3	9	4	סך הכול

בסיכום:

מטרת התוכנית היא לגלות את הזוגות שבסיכון ללידת חולה, כדי לאפשר להם להחליט על הדרך הרצויה להם להגדיל את המשפחה. על פי הנתונים במשך השנים אחרונות הייתה הצלחה של התוכנית כאשר מרבית הילדים החולים נולדו לזוגות שידעו על הסיכון שלהם. אך, בכל שנה עדיין נולד בממוצע ילד חולה אחד לזוג שלא ידע כי קיים סיכון לצאצא חולה, מכאן שיש עדיין מקום לשיפור בהפעלת התוכנית.

4. סקירה לגילוי נשאים של מחלות גנטיות חמורות באוכלוסיות יעד עם סיכון גבוה

בשנת 2002, במסגרת הרחבה של סל השירותים, הוכנסה לתוספת השלישית באחריות של משרד הבריאות תוכנית לביצוע בדיקות סקירה לגילוי נשאים של מחלות גנטיות חמורות באוכלוסיות יעד עם סיכון גבוה (חוזר מנהל רפואה 2002\33).

לאחר שנתיים הראשונות של התוכנית התברר:

- בחלק מהקהילות תדירות המחלות היתה נמוכה מהצפוי ולכן באוכלוסיות אלה התוכנית הופסקה
- בחלק מהכפרים התוכנית לא הופעלה על פי ההנחיות ולכן ביצוע התוכנית אורגן מחדש

בשנתיים האחרונות התוכנית פועלת ב 35 קהילות (כפרים\שבטים) וכוללת 40 מחלות שונות (בחלק מהמקרים אותה מחלה נבדקת ביותר מקהילה אחת). הייעוץ ניתן במקום מגורים, לרוב על ידי יועץ גנטי, באחריות של רופא גנטיקאי. הבדיקות מתבצעות במעבדות מולקולאריות שונות.

לרוב נבדקת קודם האישה, ובמידה שהיא נמצאת נשאית – נבדק גם בן זוגה. התוכנית מופעלת בדרך כלל על מנת לאפשר לזוגות בסיכון מניעת המחלה אצל צאצאים (בעיקר על ידי ביצוע של אבחון טרום לידתי והפסקת הריון של עובר חולה). בחלק מן המחלות אבחון מוקדם של ילד חולה משפר את מהלך המחלה כי הוא מאפשר התאמת תכנית טיפולית ומניעתית יעילה (לדוגמא; cystic fibrosis) CTX cerebrotendinous xanthomatosis ולכן במקרים אלו יש גם תועלת לזוגות אשר לא יפסיקו הריון. יש לציין שבשני מקרים הבדיקה הומלצה במטרה לגילוי של זוגות נשאים על מנת לאבחן מוקדם ילד חולה ולטפל בו

catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia -
hyperoxaluria באחד הכפרים -

בטבלה מופיע סיכום של הבדיקות שבוצעו במשך השנים על פי הקווים המנחים. הבדיקות בוצעו במעבדות גנטיות של מכוני גנטיים במרכזים רפואיים של הגליל המערבי, העמק בעפולה, בני ציון, רמב"ם, שיבא, בלינסון, הדסה, סורוקה וכן מעבדה לגנטקה מולקולארית של מרכז רפואי הכרמל.

DISEASE	N	CARRIERS	RATES %
Pendred (NA)	166	57	34.3
Bardet Biedl (Bedouin 1)	115	31	27
Bartter syndrome (Bedouin 2)	142	35	24.6
Congenital insensitivity to pain (Bedouin 3)	488	104	21.3
Ataxia telangiectasia (Bedouin 4)	97	20	20.6
Mitochondrial depletion (SA)	254	48	18.9
Niemann Pick C (Bedouin 5)	46	8	17.4
Vitamin D resistant rickets (TA)	141	24	17
Carmi syndrome (Bedouin 6)	69	11	15.9
Infantile bilateral strial necrosis (Bedouin 7)	119	17	14.3

Spinal muscular atrophy SMA (JI)	163	22	13.5
Cystinuria +(Bedouin 8)	128	17	13.3
ACTH-Deficiency (GH)	53	7	13.2
Osteopetrosis (Bedouin 9)	535	69	12.9
Ventricular tachychardia (TZ)	321	40	12.5
Mental retardation (JI)	692	74	10.7
Cystic fibrosis (AG)	161	17	10.6
Glycogen storage 1b (Bedouin 10)	143	15	10.5
Hyperinsulinism (Bedouin 11)	110	11	10
Spinal muscular atrophy related disease (JI)	111	11	10
Hypoparathyroidism+ (Bedouin 12)	284	28	9.9
Nephrotic syndrome (AG)	165	16	9.7
Molybdenum cofactor (BN)	503	48	9.5
Ataxia telangiectasia (Bedouin 13)	255	24	9.4
Epidermolysis bullosa	846	75	8.9
Krabbe disease (JM, ZB)	930	82	8.8
Non ketotic hyperglycinemia (JE)	342	30	8.8
Albinism (IB)	438	38	8.7
Leber (MA)	106	9	8.5
Pseudo rheumatoid arthritis (IL)	334	27	8.4
Tay Sachs (AS)	331	27	8.2
Hyperoxaluria (B)	325	26	8
Ataxia telangiectasia (HU)	423	32	7.6
Hyperoxaluria (AG)	153	11	7.2
Krabbe disease (DA)	642	45	7
Non ketotic hyperglycinemia (IL)	338	22	6.5
Congenital myopathy (TZ)	188	12	6.4
Hemolytic uremic syndrome (Bedouin 14)	48	3	6.3
Pychnodysostosis (BN)	491	28	5.7
Cerebrotendinous xanthomatosis (YA)	1490	83	5.6
Prolidase deficiency (YA)	1486	81	5.5
Cystic fibrosis (JI)	448	17	3.8
Ataxia telangiectasia (MA)	188	12	3.4
Nephrophtisis (Bedouin 15)	90	3	3.3
Tay Sachs (PE)	79	0	-
TOTAL	14997	1417	

קיזור שם ישוב או מספר בשבט בדואי אשר בנגב מופיע לאחר שם המחלה.

כאמור, ישנן מחלות מסוימות שנבדקות ביותר מקהילה אחת (כל קהילה והשינוי הגנטי הטיפוסי לה), ומאידך ישנן קהילות שבהן מבוצעות בדיקות של יותר ממחלה אחת.

כתוצאה מהתוכנית התגלו זוגות רבים הנמצאים בסיכון לצאצא חולה. חלק מהם החליטו על ביצוע אבחון טרום לידתי והפסקת הריון של עובר חולה. אחרים התנגדו להפסקת הריון ונולדו להם ילדים חולים (לאחר אבחון טרום לידתי או ללא ביצוע בדיקות בהריון אצל אחרים). שני זוגות עם ליקוי פרוין שנמצאו בסיכון ביצעו טיפולי פרוין בשיטת IVF ואבחון טרום השרשה PGD, ונולדו להם ילדים בריאים.