

Chromosomal microarray - CMA

נכתב על ידי:

פרופ' עידית מאיה
ד"ר חגית דאום
פרופ' לנה שגיא-דאין

בשם:

האיגוד הישראלי לגנטיקה רפואית

ינואר 2026

מהדורה שניה

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינם באים במקום שיקול דעתם בכל מצב נתון

מהדורה ראשונה – מרץ 2016 נכתבה על ידי:

ד"ר אריה קויפמן

ד"ר ריבל סגל

ד"ר עידית מאיה

הקדמה

טכנולוגיית צ'יפ/שבב גנטי (Chromosomal Microarray Analysis, להלן CMA) נמצאת בשימוש קליני בשני העשורים האחרונים. טכנולוגיה זו נועדה לאתר שינויים כמותיים לא מאוזנים בחומר הגנטי (Copy Number Variants, CNVs). השימוש בטכנולוגיית השבב הגנטי CMA בפרטים עם ליקוי שכלי, עיכוב התפתחותי, הפרעות בטווח האוטוטי ומומים מולדים מדווח בהרחבה בספרות, כאשר בדיקת CMA היא אחת מבדיקות הקו הראשון בבירור של מטופלים אלה^{1,2}. השימוש בשיטה זו במקרים אלו הוכר ע"י משרד הבריאות כחלק מסל הבריאות (חוזר מנכ"ל משה"ב 25/12). בנוסף, השימוש בשיטה זו הפך לכלי חשוב בבירור טרום לידתי. עבודות פרוספקטיביות גדולות הראו את היתרון של בדיקת CMA על פני קריוטיפ באבחון טרום לידתי. במקרה של מומים מולדים, CMA הראה אחוזי גילוי גבוהים והפך למעשה לבדיקה המומלצת במקרים אלה^{3,4}. מספר גדול של סדרות פורסמו בשנים האחרונות בספרות הרפואית בנוגע לאחוזי הגילוי של הטכנולוגיה על סמך הממצא ההדמייתי החריג בעובר, ועל פי אחוזי הגילוי הוכנס המימון הציבורי לסל הבריאות⁵. הבדיקה מבוצעת כיום כבדיקת הבחירה בכל בדיקה חודרנית המבוצעת בהריון כולל סיסי שלייה, מי שפיר ודם עוברי. ידוע כי אחוז הגילוי במקרים של היריונות ללא אינדיקציה רפואית נע סביב 0.7-1.5% על פי סדרות שונות³.

בשנים האחרונות הוכנסו לשימוש קליני טכנולוגיות המבוססות על שיטת הריצוף המקביל. בדיקות אלו נמצאות כיום כקו ראשון לבירור גורמים גנטיים במצבים קליניים שונים. ההתייחסות בנייר עמדה זה הינה לדיווח וסיווג ממצאים בבדיקת CMA כאשר היא מבוצעת.

במרבית המכונים בארץ, כתלות בשיטות ומכשירים הקיימים, הבדיקה נעזרת בגלאים מסוג Single Nucleotide Polymorphisms (להלן SNPs), ולכן הבדיקה מאתרת גם אזורים גנומיים של אחידות סמנים פולימורפיים (Runs of homozygosity, להלן ROH), או בשמם הנוסף איזורי אבדן הטרוזיגוטיות (loss of heterozygosity, להלן LOH). אזורים אלה מאפשרים לזהות איזורי הורשה חד הורית מסוגים מסוימים (isodisomy) או אזורים גנומיים זהים המורשים מהורים קרובי משפחה או מרקע אתני דומה. התייחסות לממצאים אלו במסמך נפרד.

מטרת הבדיקה:

לאתר שינויים גנומיים כמותיים מזעריים (עודפים או חסרים) העלולים לגרום לליקוי שכלי, אוטיזם, מומים מולדים או בעיות גנטיות קשות אחרות.

יתרונות הבדיקה

1. יכולת ביצוע אנליזה כמעט מכל רקמה, לרבות רקמה שמורה, או כזאת שאינה מכילה תאים חיים ואינה צומחת בתרבות.
2. יכולת גילוי של שינויים גנומיים כמותיים מזעריים (CNVs) שהינם ברזולוציה גבוהה ושאינה ניתנת לגילוי בבדיקת קריוטיפ או בבדיקות ציטוגנטיות אחרות.
3. יכולת לאתר מצבים לא מאוזניים כמותיים של כפולות שלמות של המטען הגנטי (כדוגמת טריפלואידיה) בשיטות המכילות גלאים (פרובים) מסוג SNP.
4. מהירות הבדיקה - הבדיקה ניתנת לביצוע על דגימת DNA ישירה ללא צורך בתירבות.

מגבלות הבדיקה

1. חוסר יכולת לאתר אירועים גנומיים אשר אינם משפיעים על כמות החומר הגנטי, כגון טרנסלוקציות ואינוורסיות מאוזנות.
2. חוסר יכולת לאתר מוזאיקה בדרגה נמוכה, כאשר יש שינויים גנומיים כמותיים לא מאוזנים בחלק קטן מתאי הרקמה שנבדקה.
3. לא כל האזורים הגנומיים מיוצגים על גבי השבב ולכן לא נבדקים בבדיקת CMA, כדוגמת אזורים חזרתיים (טלומרים, צנטרומרים, ועוד).
4. הבדיקה אינה מסוגלת לאתר CNVs קטנים מתחת ליכולת אבחון הסמנים (על פי הגדרת היצרן), שינויים נקודתיים ברצף הגנומי, שינויים באזורים חוזרניים, או שינויים אפיגנטיים המשפיעים על בקרת ביטוי (לדוגמה הפרעות במתילציה).
5. קיים חוסר אחידות בין הפלטפורמות השונות בהן עושים שימוש במכונים גנטיים שונים בארץ ובעולם. כמו כן, קיים חוסר אחידות בפרשנות ובדיווח של שינויים המתגלים בבדיקה במעבדות השונות.
6. בחלק מהמקרים מתקבלות תוצאות בעלות משמעות קלינית לא ברורה המחייבת המשך בירור, כולל בדיקת ההורים, ולעתים גם לאחר השלמת בחרור זה לא ניתן להגיע לתשובה חד-משמעית לגבי המשמעות הקלינית של שינויים מסוימים.
7. חוסר יכולת לאתר מיקום של תוספת גנומית - משמע, תכולת התוספת מאותרת אך לא ניתן להדגים באמצעות טכנולוגיה זו בלבד היכן בגנום היא ממוקמת, דבר המשפיע על יכולת הפענוח של ההשפעה הקלינית שלה.

התוויות רפואיות עיקריות לביצוע בדיקת CMA

1. לאחר לידה:

1. ליקוי שכלי/עיוורון התפתחותי.
2. הפרעה בטווח האוטיסטי.
3. מום מולד (מבודד או מומים מרובים) המהווה major malformation.
4. כחלק מבירור משפחתי של ממצאים בבדיקת CMA של עובר או בן משפחה מדרגה ראשונה או שנייה.
5. בירור בדגימת עובר לאחר הפסקת היריון עקב מות עובר תוך-רחמי, או ממצאים סונוגרפיים חריגים (כמפורט בסעיף 2).
6. במצבים שבהם ישנה תוצאת קריוטיפ חריגה - איתור של הפרעה ציטוגנטית כגון טרנסלוקציה מאוזנת או שלא מאוזנת, אינברסיה, כרומוזום מרקר וכו', בכדי לאתר חסרים או תוספות בחומר הגנטי משנית להפרעה זו.

2. טרום לידה (דיקור מי שפיר/סיסי שלייה/דם טבורי):

1. מום מבני (מבודד או מומים מרובים) המהווה major malformation.
2. מדדים עובריים החורגים מתחום הנורמה על פי עקומות מוסכמות, כגון שקיפות עורפית מוגברת מעל 3.0 מ"מ, האטה בגדילה תוך-רחמית (IUGR), ריבוי מי שפיר (polyhydramnios), Hydrops Fetalis שלא על רקע חיסוני Non immune.
3. נשאות אצל אחד ההורים של שינוי כרומוזומלי מאוזן (כגון טרנסלוקציה ואינוורסיה) שעלול לגרום לליקוי כרומוזומלי בלתי מאוזן בעובר.
4. נשאות אצל אחד ההורים או בהריון קודם של ממצא מסוג CNV (כולל ממצא de novo).
5. בדיקת סקר ביוכימי/בדיקת סקר NIPT אשר מצאה סיכון יתר להפרעה כרומוזומלית.
6. בדיקה פולשנית המתבצעת מסיבה אחרת.

ייעוץ טרום הבדיקה

ההמלצה לביצוע בדיקת CMA תקבע בהליך של ייעוץ גנטי באחריות יועצ/ת גנטי/ת, רופא/ה מומחה בגנטיקה רפואית או כל רופא/ה מומחה בתחומו, וזאת על פי חוק המידע הגנטי. בכל מקרה, ההסבר לפני ביצוע הבדיקה יכלול את יתרונות הבדיקה ומגבלותיה, התשובות האפשריות בקבלת התוצאה, והפלטפורמה בה תבוצע הבדיקה. יש לציין כי בבדיקת CMA ניתן לגלות ממצאים נוספים לרבות ממצאים בעלי משמעות קלינית לא ברורה, וסוגיות נוספות המתוארות מטה בסעיף "דיווח התוצאות".

בסוף הסבר זה יש להחתים בכתב את המטופל/ת או האפוטרופוס על הסכמה לביצוע הבדיקה.

ביצוע הבדיקה

הבדיקה תבוצע על פי הסטנדרטים ובקרת האיכות המוגדרים ע"י היצרן. הבדיקה יכולה להתבצע מדגימה ישירה או מתרבית.

אמינות הבדיקה עומדת בזכות עצמה, ואין חובה לאשר את הממצאים בשיטה נוספת.

תיאור הממצאים

בתיאור הממצאים במסמך המופק מהמעבדה יש לכלול מידע מדויק לפי ISCN העדכני (תוך שימוש בקואורדינאטות המקובלות) לגבי האזור בו נמצא השינוי ונקודות השבר, תוך ציון גרסת הגנום לגביה חושבו קואורדינאטות השינוי, הפלטפורמה עליה בוצעה הבדיקה, וכו'.

אין צורך לציין מספר גנים ושמותיהם בתוצאת הבדיקה. מומלץ לציין גנים הקשורים לסיבת הבדיקה על פי שיקול דעת המעבדה.

סיווג הממצאים

סיווג הממצאים יבוצע ע"י צוות המעבדה, בהתאם למידע הקיים בעת ביצוע הבדיקה בבסיסי הנתונים העדכניים והספרות הרפואית. יש לציין את סיווג הממצא בדיווח תוצאת הבדיקה.

קיימות חמש קטגוריות לסיווג הממצאים שנקבעו ע"י איגוד American College of Medical Genetics^{6,7}.

- 1. פתוגני (pathogenic)** - ממצא בעל משמעות קלינית מוכחת, גם אם קיימת וריאביליות בביטוי וחדירות שאינה מלאה.
- 2. פתוגני בסבירות גבוהה (likely pathogenic)** - ממצא אשר הינו בסבירות גבוהה בעל משמעות קלינית משמעותית.
- 3. בעל משמעות קלינית לא ברורה (VUS)** - ממצא אשר בזמן ביצוע הבדיקה לא ניתן לקבוע בצורה ברורה את השפעתו הקלינית.
- 4. בסבירות גבוהה שפיר (likely benign)** - ממצא אשר הינו בסבירות גבוהה ללא משמעות קלינית מוכחת.
- 5. שפיר (Benign)** - ממצא חסר משמעות קלינית מוכחת.

לפי הצורך, ניתן להשתמש בקטגוריות סיווג נוספות:

- **ממצא המעלה סיכון (Susceptibility locus)** - ממצא שידוע כקשור לסיבת הבדיקה ומעלה את הסיכון היחסי (relative risk), ובתנאי שחדירותו הקלינית נמוכה. דוגמאות לממצאים חוזרניים מקטגוריה זו בטבלה מספר 1.
- **ממצא אקראי שאינו קשור לסיבת הבדיקה** - ממצא אשר עלול להיות בעל משמעות קלינית עתידית לנבדק או לבני משפחתו (כדוגמת חסרים הכוללים גן ACMG, שינויים ללא פגיעה קוגניטיבית כגון כאלו המערבים את הגנים STS, SHOX, PMP22, ועוד). דוגמאות לממצאים חוזרניים מקטגוריה זו בטבלה מספר 2.
- **נשאות למחלה רצסיבית** - ממצא המערב גן הידוע שמועבר בדגם הורשה רצסיבי.

דיווח הממצאים

דיווחו בשגרה ממצאים פתוגניים או בסבירות גבוהה פתוגניים.

לא דיווח בשגרה וללא קשר לגודלו, ממצא שסווג כשפיר, שפיר בסבירות גבוהה, או ממצא בעל משמעות קלינית לא ברורה, בין אם מדובר בבדיקה טרום לידתית או לאחר הלידה. ניתן לדווח על שינויים בקטגוריות אלו על סמך החלטת המעבדה.

אין חובה לדווח ממצאים שסווגו באחת משלושת קטגוריות הסיווג הנוספות:

ממצא המעלה סיכון (Susceptibility locus) / **אקראי שאינו קשור לסיבת הבדיקה** - ניתן לאפשר למטופל. לבחור לקבל דיווח על ממצאים אלה, ויש לקבל הסכמה על כך בכתב בטופס ההסכמה טרם ביצוע הבדיקה. **נשאות למחלה רצסיבית** - ניתן, בהחלטת המעבדה המבצעת, לדווח על נשאות, וזאת על פי שיקולים כגון שכיחות שינויי מייסד במוצא הספציפי, חומרת הביטוי הקליני, סיפור משפחתי רלוונטי, ועוד.

לשיקול דעת המכון הגנטי, במסגרת בירור פרה-נטלי, ניתן לאפשר למטופלת לבחור לקבל דיווח רק לגבי ממצאים חוזרניים בעלי חדירות גבוהה high-penetrant recurrent copy number variants (מעל 30%), בנוסף לשינויים המסווגים כפתוגניים ו-likely pathogenic. דוגמאות לממצאים חוזרניים מקטגוריה זו בטבלה מספר 3.

יש לפרט את הנחיות הדיווח, כפי שמבוצעות ע"י המעבדה, בטופס ההסכמה ובמסמך המצורף לתוצאת הבדיקה. ניתן לאפשר לקבל מידע נוסף, על פי בקשת המטופל. ת.ו/או הגורם המפנה. תוצאת הבדיקה צריכה להיות חתומה ע"י נציג המעבדה/ המכון הגנטי.

הערות נוספות:

במידה ועולה הצורך בבדיקת בני משפחה נוספים (סגרציה), על סמך המלצת היועץ הגנטי או המעבדה המבצעת, שיטת הבדיקה יכולה להיות: CMA, Next Generation Sequencing (NGS), Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), Optical Genome Mapping (OGM), Long-Read Sequencing או בכל טכנולוגיה אחרת המתאימה למקרה. במידת האפשר, יש להעדיף ביצוע בדיקת בני משפחה על אותה הפלטפורמה ובאותה המעבדה בה בוצעה בדיקה לבן המשפחה הראשון.

מצבים בהם מומלץ להעדיף בדיקת קריוטיפ על פני בדיקת CMA: הפלות חוזרות או כל מצב אחר שבו ישנו חשד לשינוי גנטי מאוזן אצל הנבדק.

מצבים בהם מומלץ להעדיף בדיקת FISH על פני בדיקת CMA: לצורך כימות מצבים של מוזאיקה, לצורך מיקום תוספות כרומוזומליות החשודות כנגרמות מהפרעה ציטוגנטית.

טבלה מספר 1: דוגמאות לממצאים מוכרים חוזרניים מעלי סיכון לפגיעה קוגניטיבית כלשהי בחדירות נמוכה

(Known recurrent susceptibility loci with low penetrance)

Location	CNV type	Gene	Coordinates	Size	Penetrance	
					UK *biobank ⁸	Systematic **review ⁹
1q21.1 proximal	Dup	RBM8A	chr1:145,394,955-145,762,959	0.4Mb	7%	9%
15q11.2	Del	NIPA1	chr15:22,299,434-23,272,733	0.5-1Mb	5%	10%
15q13.3	Dup	CHRNA7	chr15:30,936,285-32,620,127	1.7Mb	5%	8%
16p13.11	Dup	MYH11	chr16:14,952,508-16,363,239	1.4Mb	7%	10%
16p12.2/ 16p12.1	Del	CDR2	chr16:21,95-22,43	0.5Mb	11%	9%
16p12.2/ 16p12.1	Dup	CDR2	chr16:21,95-22,43	0.5Mb	3%	5%

* מאמר של UK biobank משנת 2019 שבחן השפעה קלינית של CNVs ספציפיים בקרב כחצי מיליון מטופלים בגילאים 40-69 שנים.

** סקירת ספרות משנת 2025 שכללה 15 מאמרים עם השוואה ל-269,885 מקרי ביקורת מתוך GnomAD v4.0 CNV

טבלה מספר 2: דוגמאות לממצאים מוכרים חוזרניים אשר אינם קשורים לסיבת הבדיקה (כאשר עלולה להיות משמעות קלינית עתידית לנבדקת או לבני המשפחה).

Location	CNV type	Gene	Coordinates	Size	Penetrance	
					UK biobank ^{8*}	Systematic review ^{9**}
17p12 del (HNPP)	Del	PMP22	chr17:14,14-15,43	1.4Mb	5%	2%
17p12 dup (CMT1A)	Dup	PMP22	chr17:14,14-15,43	1.4Mb	9%	11%
Xp22.3	Dup	SHOX	chrX:0.62-0.66	0.04Mb	-	8.7%

טבלה מספר 3: דוגמאות לממצאים מוכרים חוזרניים בעלי חדירות גבוהה .(30%) high-penetrant recurrent copy number variants

Location/Syndrome	CNV type	Gene	Coordinates	Size (≈)	Penetrance**
1q21.1 distal	Del	GJA5	chr1:146,501,348-147,826,789	1.3Mb	30%
5q35.3 (Sotos)	Del	NSD1	5:176.29-177.63	1.3Mb	100%
7q11.23 (William-Beuren)	Del	ELN	chr7:72,722,981-74,138,603	1.4Mb	93%
7q11.23	Dup	ELN	chr7:72,722,981-74,138,603	1.4Mb	67%
8p23.1	Del	CLDN23, SOX7, GATA4	8:8.24-12.04	3.8Mb	100%
8p23.1	Dup		8:8.24-12.04	3.8Mb	100%
9q34	Del	EHMT1	9:134.92-138.19	3.3Mb	100%
15q11.2 (PWS/ Angelman)	Del	UBE3A	15:22.78-28.14	5.4Mb	100%
15q11.2	Dup	UBE3A	15:22.78-28.14	5.4Mb	54%
15q13.3	Del	CHRNA7	15:30.84-32.19	1.3Mb	55%
16p11.2 proximal	Del	TBX6	chr16:29,595,483-30,281,111	0.5Mb	47%
16p11.2 proximal	Dup	TBX6	chr16:29,595,483-30,281,111	0.5Mb	33%
16p11.2 distal	Del	SH2B1	16:28.73-29.08	0.3Mb	33%
16p13.3 (Rubinstein-Taybi)	Del	CREBBP	16:3.73-3.88	0.1Mb	82%
17q12 (RCAD)	Del	HNF1B	chr17:34,815,551-36,383,538	1.6Mb	63%
17p13.3 (Miller-Diker)	Del	PAFAH1B1/LIS1	17:2.46-3.02	0.5Mb	100%
17p13.3	Dup	PAFAH1B1/LIS1	17:2.46-3.02	0.5Mb	79%
17p11.2 (Smith-Magenis)	Del	RAI1	17:16.91-20.30	3.4Mb	100%
17p11.2 (Potocki-Lupski)	Dup	RAI1	17:16.91-20.30	3.4Mb	92%
17q11.2	Del	NF1	17:30.77-31.95	1.1Mb	81%
17q11.2	Dup	NF1	17:30.77-31.95	1.1Mb	74%
17q21.31 (Koolen-de Vries)	Del	KANSL1	17:45.62-46.10	0.5Mb	100%
17q21.31	Dup	KANSL1	17:45.62-46.10	0.5Mb	69%
22q11.2 proximal (DiGeorge)	Del	TBX1	chr22:18,968,387-21,536,104	2.6Mb	86%
22q11.2 distal	Del	MAPK1	chr22:21,911,971-23,733,077	1.75Mb	91%
22q11.2 distal	Dup	MAPK1	chr22:21,911,971-23,733,077	1.75Mb	51%
22q13.33 (Phelan-McDermid)	Del	SHANK3	22:50.67-50.73	0.06Mb	93%

* הטבלה כוללת דוגמאות לשינויים חוזרניים במיקומים כרומוזומליים ידועים שגודלם ידוע ונוצרו בעקבות איזורי low copy repeats בגנום. הטבלה אינה כוללת שינויים ייחודיים unique שנוצרו בעקבות מנגנונים כרומוזומליים.

מראי מקום:

1. Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2010 Nov;12(11):742-5.
2. Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., et al. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of Human Genetics*, 86(5), 749-764.
3. Sagi-Dain L, Cohen Vig L, Kahana S, Yacobson S, Tenne T, Agmon-Fishman I, Klein C, Matar R, Basel-Salmon L, Maya I. Chromosomal microarray vs. NIPS: analysis of 5541 low-risk pregnancies. *Genet Med*. 2019 Nov;21(11):2462-2467.
4. Maya, I., Davidov, B., Gershovitz, L., Zalstein, Y., Taub, E., Coppinger, J., et al. (2010). Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in a prenatal setting. *Prenatal Diagnosis*, 30(12-13), 1131-1137.
5. Singer A, Grinshpun-Cohen J, Sagi-Dain L. [SUMMARY AND UPDATES IN THE FIELD OF GENETIC TESTING IN ISRAEL - AS OF 2022]. *Harefuah*. 2023 Jun;162(6):386-392.
6. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med*. 2013 Nov;15(11):901-9.
7. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, Raca G, Ritter DI, South ST, Thorland EC, Pineda-Alvarez D, Aradhya S, Martin CL. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020 Feb;22(2):245-257.
8. Kendall KM, Bracher-Smith M, Fitzpatrick H, Lynham A, Rees E, Escott-Price V, Owen MJ, O'Donovan MC, Walters JTR, Kirov G. Cognitive performance and functional outcomes of carriers of pathogenic copy number variants: analysis of the UK Biobank. *Br J Psychiatry*. 2019 May;214(5):297-304.
9. Goh S, Thiyagarajan L, Dudding-Byth T, Pinese M, Kirk EP. A systematic review and pooled analysis of penetrance estimates of copy-number variants associated with neurodevelopment. *Genet Med*. 2025 Jan;27(1):101227.



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה