



# Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και  
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία  
No 27  
Απρίλιος 2020

## ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ ΕΛΕΥΘΕΡΟ DNA (cfDNA)

### ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποιά είναι η καλύτερη μέθοδος screening για τις τρισωμίες 21, 18, 13;
- Ποιά είναι τα πλεονεκτήματα της συνδυασμένης εξέτασης αυχενικής διαφάνειας και βιοχημικών δεικτών;
- Ποιά είναι η μόνη διαγνωστική μέθοδος για τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες;
- Ποιές γυναίκες πρέπει να κάνουν το υπερηχογράφημα 11-13 εβδομάδων;
- Ποιές είναι οι προϋποθέσεις για τη ορθή διενέργεια της εξέτασης cfDNA;
- Είναι η εξέταση του cfDNA διαγνωστική;
- Τί γίνεται σε περίπτωση ανεύρεσης υπερηχογραφικών δεικτών χρωμοσωματικών ανωμαλιών στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης;
- Ποιές είναι οι σημερινές δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου με μοριακό καρυότυπο και ποιός ο κίνδυνος αποβολής;
- Είναι αξιόπιστη η εξέταση cfDNA σε δίδυμες κυήσεις;
- Είναι αξιόπιστη η εξέταση cfDNA για τις υπομικροσκοπικές ανωμαλίες;

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή.....	2
II. Συστάσεις καλής κλινικής πρακτικής.....	2
III. Σύνοψη.....	3
IV. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ.....	3
V. Βιβλιογραφία.....	3



## I. Εισαγωγή

- Ποιά είναι η καλύτερη μέθοδος screening για τις τρισωμίες 21, 18, 13;
- Ποιά είναι τα πλεονεκτήματα της συνδυασμένης εξέτασης αυχενικής διαφάνειας και βιοχημικών δεικτών;
- Ποιά είναι η μόνη διαγνωστική μέθοδος για τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες;

Η πιθανότητα χρωμοσωματικών ανωμαλιών στην κύηση είναι περίπου 1.5%. Από αυτές, το 0.5% περίπου είναι αριθμητικές (π.χ. τρισωμίες 21, 18, 13) ή μικροσκοπικές δομικές, ενώ το υπόλοιπο περίπου 1% είναι υπομικροσκοπικές (μικροελλείψεις και διπλασιασμοί)<sup>1,2</sup>.

Η εξέταση του ελεύθερου DNA (cfDNA) αποτελεί σήμερα την καλύτερη μέθοδο εκτίμησης του κινδύνου (screening) για τις τρισωμίες 21, 18 και 13<sup>3</sup>. Η μέχρι σήμερα, περισσότερο διαδεδομένη μέθοδος για την εκτίμηση της πιθανότητας τρισωμιών είναι το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας στις 11–13 εβδομάδες κύησης σε συνδυασμό με τον έλεγχο βιοχημικών δεικτών (ελεύθερης β-hCG και PAPP-A). Ο έλεγχος με αυχενική διαφάνεια και βιοχημικούς δείκτες πλεονεκτεί του cfDNA στο ότι παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου της εμβρυϊκής ανατομίας καθώς και της πιθανότητας άλλων συγγενών βλαβών. Η διάγνωση των χρωμοσωματικών ανωμαλιών (αριθμητικών και υπομικροσκοπικών) γίνεται μόνο με επεμβατικές μεθόδους (αμνιοπαρακέντηση και βιοψία τροφοβλάστης).

## II. Συστάσεις καλής κλινικής πρακτικής

- Ποιές γυναίκες πρέπει να κάνουν το υπερηχογράφημα 11-13 εβδομάδων;
- Ποιές είναι οι προϋποθέσεις για τη ορθή διενέργεια της εξέτασης cfDNA;
- Είναι η εξέταση του cfDNA διαγνωστική;
- Τί γίνεται σε περίπτωση ανεύρεσης υπερηχογραφικών δεικτών χρωμοσωματικών ανωμαλιών στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης;
- Ποιές είναι οι σημερινές δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου με μοριακό καρύτυπο και ποιός ο κίνδυνος αποβολής;

- Είναι αξιόπιστη η εξέταση cfDNA σε δίδυμες κύσεις;
- Είναι αξιόπιστη η εξέταση cfDNA για τις υπομικροσκοπικές ανωμαλίες;

- Συνιστάται η πραγματοποίηση του υπερηχογραφήματος 11–13 εβδομάδων σε όλες τις εγκύους, ανεξάρτητα από την πρόθεσή τους να υποβληθούν ή όχι σε έλεγχο με cfDNA.
- Το υπερηχογράφημα 11–13 εβδομάδων πραγματοποιείται με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες και τεχνικές προδιαγραφές. Υπολογίζεται ο κίνδυνος για τρισωμίες 21, 18, 13 και συζητούνται εξατομικευμένα οι ακόλουθες δυνατότητες:
  - Μη περαιτέρω ελέγχου
  - Μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου με cfDNA
  - Επεμβατικού ελέγχου (αμνιοπαρακέντηση ή βιοψία τροφοβλάστης)
- Συνιστάται η εξέταση του cfDNA να διενεργείται μετά από το υπερηχογράφημα 11–13 εβδομάδων, και αφού έχει προηγηθεί συμβουλευτική ως προς τις δυνατότητες και τους περιορισμούς του προγεννητικού ελέγχου.
- Είναι σαφές ότι η εξέταση του cfDNA είναι ανιχνευτική και όχι διαγνωστική δοκιμασία και επομένως σε περίπτωση αποτελέσματος υψηλού κινδύνου απαιτείται επιβεβαίωση με επεμβατική μέθοδο.
- Στην περίπτωση ανεύρεσης δεικτών χρωμοσωματικών ανωμαλιών στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, εφόσον δεν έχει προηγηθεί επεμβατικός έλεγχος ή εξέταση cfDNA, υπολογίζεται εκ νέου ο κίνδυνος των συχνότερων χρωμοσωματικών ανωμαλιών (τρисωμίες 21, 18, 13) και συζητούνται εξατομικευμένα οι ακόλουθες δυνατότητες:
  - Επεμβατικού ελέγχου (αμνιοπαρακέντηση)
  - Μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου με cfDNA
  - Μη περαιτέρω ελέγχου
- Σε περίπτωση που προϋπάρχει εξέταση cfDNA χαμηλού κινδύνου και εν συνεχεία ανευρίσκονται υπερηχογραφικοί δείκτες χρωμοσωματικών ανωμαλιών, συνιστάται η διενέργεια επεμβατικού ελέγχου (λήψη τροφοβλάστης ή αμνιοπαρακέντηση) με μοριακό καρύτυπο στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Αυξημένης αυχενικής διαφάνειας ή πτυχής
  - Εμβρυικών ανωμαλιών
  - Παρουσίας πολλαπλών δεικτών
  - Παρουσίας δεικτών που σχετίζονται με παθολογική κλινική οντότητα επιπλέον της τρισωμίας 21.
- Σε όλες τις κυήσεις συνιστάται να γίνεται συμβουλευτική για τις σημερινές δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου με μοριακό καρυότυπο και του πολύ χαμηλού κινδύνου αποβολής μετά από τις επεμβατικές μεθόδους<sup>3,4,5</sup>.
  - Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την ακρίβεια του cfDNA στις δίδυμες κυήσεις. Επομένως, η χρήση του cfDNA σε δίδυμες κυήσεις συνιστάται να γίνεται με επιφύλαξη, και μετά από ενημέρωση.
  - Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη χρήση του cfDNA για τις υπομικροσκοπικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες (μικροελλείψεις και διπλασιασμούς).

### III. Σύνοψη

- Η εξέταση του ελεύθερου DNA (cfDNA) αποτελεί σήμερα την καλύτερη μέθοδο εκτίμησης του κινδύνου (screening) για τις τρισωμίες 21, 18 και 13. Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη χρήση του cfDNA για τις υπομικροσκοπικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες (μικροελλείψεις και διπλασιασμούς).
- Συνιστάται η πραγματοποίηση του υπερηχογραφήματος 11-13 εβδομάδων σε όλες τις εγκύους, ανεξάρτητα από την πρόθεσή τους να υποβληθούν ή όχι σε έλεγχο με cfDNA.
- Η διάγνωση των χρωμοσωματικών ανωμαλιών (αριθμητικών και υπομικροσκοπικών) γίνεται μόνο με επεμβατικές μεθόδους (αμνιοπαρακέντηση και βιοψία τροφοβλάστης).
- Σε όλες τις κυήσεις συνιστάται να γίνεται συμβουλευτική για τις σημερινές δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου με μοριακό καρυότυπο και του πολύ χαμηλού κινδύνου αποβολής μετά από τις επεμβατικές μεθόδους.
- Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την ακρίβεια του cfDNA στις δίδυμες κυήσεις.

### IV. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

- Δεν υπάρχει προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ.

#### Συντακτική ομάδα

##### Απόστολος Ζαβλανός

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Ακαδημαϊκός υπότροφος, Θεσσαλονίκη

##### Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

##### Αλέξανδρος Σωτηριάδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Θεσσαλονίκη

##### Θεμιστοκλής Δαγκλής

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Θεσσαλονίκη

##### Αθηνά Σούκα

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

##### Χαρά Σκέντου

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Λάρισα

##### Γεώργιος Μακρυδήμας

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Ιωάννινα

##### Απόστολος Αθανασιάδης

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Θεσσαλονίκη

#### Ομάδα συντονισμού

##### Απόστολος Αθανασιάδης

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Θεσσαλονίκη

##### Θεμιστοκλής Δαγκλής

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Θεσσαλονίκη

##### Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

##### Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

### V. Βιβλιογραφία

1. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Gibbons S, Lawn JE, Mastroiacovo P, Morris JK, Modell B; Congenital Disorders Expert Group. Chromosomal disorders: estimating baseline birth prevalence and pregnancy outcomes worldwide. J Community Genet. 2018 Oct;9(4):377-386.

2. Srebniak MI, Joosten M, Knapen MFCM, Arends LR, Polak M, van Veen S, Go ATJI, Van Opstal D. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Apr;51(4):445-452.
3. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6): 815-816.
4. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16-26.
5. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A: Danish Fetal Medicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38 - 44.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες εγκρίθηκαν από μεικτή ομάδα εξειδικευμένων ιατρών στον προγεννητικό έλεγχο και κλινικών γενετιστών, οι οποίοι συμμετείχαν στο 3<sup>ο</sup> Forum προγεννητικού ελέγχου, που διοργανώθηκε από την Ελληνική εταιρεία υπερήχων στην Μαιευτική και Γυναικολογία.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συντάσσονται με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία και δεν απηχούν απαραίτητα τις προσωπικές απόψεις των συντακτών τους. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.