



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 74

Αύγουστος 2025

Σε αντικατάσταση της Οδηγίας No 27/2020

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΤΟ 1^ο ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΠΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕ ΕΛΕΥΘΕΡΟ DNA (CFDNA)

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποια είναι η καλύτερη μέθοδος ανίχνευσης για τις τρισωμίες 21, 18, 13;
- Ποια είναι τα πλεονεκτήματα της συνδυασμένης εξέτασης αυθεντικής διαφάνειας και βιοχημικών δεικτών;
- Ποια είναι η διαγνωστική μέθοδος για τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες;
- Ποιες γυναίκες συστήνεται να κάνουν το υπερηχογράφημα 11-13 εβδομάδων;
- Ποιες είναι οι προϋποθέσεις για την ορθή διενέργεια της εξέτασης cfDNA;
- Είναι η εξέταση του cfDNA διαγνωστική;
- Τι συστήνεται σε περίπτωση ανεύρεσης υπερηχογραφικών δεικτών χρωμοσωματικών ανωμαλιών στο 2^ο τρίμηνο της κύησης;
- Ποιες είναι οι σημερινές δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου με μοριακό καρυότυπο και ποιος 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.....	4

I. Εισαγωγή

- Ποια είναι η καλύτερη μέθοδος ανίχνευσης για τις τρισωμίες 21, 18, 13;
- Ποια είναι τα πλεονεκτήματα της συνδυασμένης εξέτασης αυχενικής διαφάνειας και βιοχημικών δεικτών;
- Ποια είναι η 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 μικροδιπλασιασμοί)^{1,2}.

Η εξέταση του ελεύθερου DNA (cfDNA) αποτελεί σήμερα την περισσότερο αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης του κινδύνου (screening) για τις τρισωμίες 21, 18 και 13³. 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, όπως οι συγγενείς καρδιοπάθειες, σκελετικές δυσπλασίες, υπολειπόμενη ανάπτυξη και άλλες. Η διάγνωση των χρωμοσωματικών ανωμαλιών (αριθμητικών και υπομικροσκοπικών) μπορεί να επιτευχθεί μόνο με επεμβατικές μεθόδους (αμνιοπαρακέντηση και βιοψία τροφοβλάστης).

II. Συστάσεις καλής κλινικής πρακτικής

- Ποιες γυναίκες συστήνεται να κάνουν το υπερηχογράφημα 11-13 εβδομάδων;
- Ποιες είναι οι προϋποθέσεις για την ορθή διενέργεια της εξέτασης cfDNA;
- Είναι η εξέταση του cfDNA διαγνωστική;
- Τι γίνεται σε περίπτωση ανεύρεσης υπερηχογραφικών δεικτών χρωμοσωματικών ανωμαλιών στο 2^ο τρίμηνο της κύησης;
- Ποιες είναι οι σημερινές δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου με μοριακό καρυότυπο και ποιος ο κίνδυνος αποβολής;

- Είναι αξιόπιστη η εξέταση cfDNA σε δίδυμες κυήσεις;
- 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 (βλ. Οδηγία ΕΜΓΕ Νο 70/2025. hsog.gr)

- Μετά από την εξέταση της αυχενικής διαφάνειας πρέπει να ακολουθεί γραπτή συμβουλευτική ως προς τις προτεινόμενες ή μη εξετάσεις. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ο εξεταστής να είναι ειδικός Εμβρυομητρικής Ιατρικής ή ιατρός πιστοποιημένος στη συγκεκριμένη εξέταση. Το χρησιμοποιούμενο λογισμικό πρέπει να είναι επίσης πιστοποιημένο και ενημερωμένο (ενδεικτικά λογισμικά αναφέρονται στην οδηγία της ΕΜΓΕ Νο 70/2025). Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται παλιά λογισμικά, μη αναβαθμισμένα σε τακτά χρονικά διαστήματα. Μετά από την εξέταση της αυχενικής διαφάνειας συζητούνται εξατομικευμένα οι ακόλουθες δυνατότητες:

- Μη περαιτέρω έλεγχου
- Μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου στο αίμα της εγκύου με cfDNA
- Επεμβατικού ελέγχου (βιοψία τροφοβλάστης ή αμνιοπαρακέντηση)

- Συνιστάται η εξέταση του cfDNA να διενεργείται μόνο μετά το υπερηχογράφημα 11-13 εβδομάδων, και αφού έχει προηγηθεί συμβουλευτική ως προς τις δυνατότητες και τους περιορισμούς του προγεννητικού ελέγχου, προς αποφυγή ταλαιπωρίας και πιθανής οικονομικής επιβάρυνσης της εγκύου.

- 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^ο τρίμηνο της κύησης, εφόσον δεν έχει προηγηθεί επεμβατικός έλεγχος ή εξέταση cfDNA, υπολογίζεται εκ νέου ο κίνδυνος των συχνότερων χρωμοσωματικών ανωμα-

λιών (τρισωμίες 21,18,13) και συζητούνται εξαιρουμένα 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 καρυότυπο μόνο 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 περαιτέρω συμβουλευτική για τις σημερινές δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα συνιστάται να ενημερώνονται οι γονείς για την επιπλέον δυνατότητα είτε μη επεμβατικού ελέγχου με cfDNA ως μεθόδου μη διαγνωστικής (screening) είτε με διαγνωστικές επεμβατικές μεθόδους όπως η λήψη τροφοβλάστης ή η αμνιοπαρακέντηση. Στην περίπτωση δε των επεμβατικών μεθόδων θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πολύ χαμηλό κίνδυνο αποβολής καθώς και για τις δυνατότητες των νέων μεθόδων πέραν του μοριακού καρυότυπου δηλαδή της εξέτασης με αλληλούχηση εξωνίων (WES) όταν αυτή ενδείκνυται (βλ. κατευθυντήρια οδηγία ΕΜΓΕ Νο 73). Η λήψη τροφοβλάστης και η αμνιοπαρακέντηση δεν σχετίζονται με σημαντική αύξηση του κινδύνου αποβολής σε σχέση με τον βασικό κίνδυνο στις γυναίκες που υποβάλλονται σε αυτές τις διαδικασίες. Σύμφωνα με τελευταία μετα-ανάλυση, όταν εξετάστηκαν μελέτες που περιλάμβαναν μόνο γυναίκες με παρόμοια προφίλ κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου, ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη διαδικασία της αμνιοπαρακέντησης ήταν 0,12% (95% CI, -0,05 έως 0,30%; I2 = 44,1%) και για την λήψη τροφοβλάστης ήταν -0,11% (95% CI, -0,29 έως 0,08%; I2 = 0%). Η συμβουλευτική

αυτή συνιστάται να καταγράφεται και στην γραπτή γνωμάτευση του υπερηχογραφήματος 11-13 εβδομάδων ^{4,5}.

- Η εξέταση cfDNA έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση των τρισωμιών 21 και 18 στις δίδυμες κυήσεις, ανεξάρτητα από τη χοριονικότητα. Για τον υπολογισμό της διαγνωστικής ακρίβειας για την τρισωμία 13 και τις ανευπλοιδίες στα φυλετικά χρωμοσώματα υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία. Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη χρήση του cfDNA για τις υπομικροσκοπικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες (μικροελλείψεις και μικροδιπλασιασμούς).

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.
- Το υπερηχογράφημα 11-13 εβδομάδων συνιστάται να γίνεται από ειδικούς στην Εμβρυομητρική Ιατρική ή πιστοποιημένους στη διενέργεια αυτής της εξέτασης. Επιπρόσθετα, ο υπολογισμός του τροποποιημένου κινδύνου τρισωμιών συνιστάται να γίνεται με χρήση πιστοποιημένου και ενημερωμένου ειδικού λογισμικού.
- 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 cfDNA, μοριακό καρυότυπο και WES και του πολύ χαμηλού κινδύνου αποβολής μετά από τις επεμβατικές μεθόδους.
- Η εξέταση cfDNA έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση των τρισωμιών 21 και 18 και στις δίδυμες κυήσεις.

IV. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

- Σημειώνεται ότι ο υπολογισμός του τροποποιημένου κινδύνου τρισωμιών συνιστάται να γίνεται με χρήση πιστοποιημένου και ενημερωμένου ειδικού λογισμικού.
- Συνιστάται να γίνεται περαιτέρω συμβουλευτική για τις σημερινές δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου.
- Προστίθεται η δυνατότητα εξέτασης cfDNA στις δίδυμες κυήσεις για τις τρισωμίες 21 και 18.

Ομάδα σύνταξης παρούσας οδηγίας

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Ζαβλανός

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Αλέξανδρος Σωτηριάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Αθηνά Σούκα

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Γεώργιος Μακρυδήμας

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Ιωάννινα

Χαρά Σκέντου

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Λάρισα

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, 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. Salomon, L.J., Sotiriadis, A., Wulff, C.B., Odibo, A. and Akolekar, R. (2019), Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54: 442-451. <https://doi.org/10.1002/uog.20353>.
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.

Η παρούσα οδηγία συντάχθηκε από ομάδα Μαιευτήρων-Γυναικολόγων, ειδικών στον προγεννητικό έλεγχο, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία και τροποποιήθηκε στο 1^ο Forum Εμβρυομητρικής Ιατρικής της Ένωσης Ιατρών Εμβρυομητρικής Ιατρικής.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

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.