



VKGL kwaliteitscommissie_Veldnorm

Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica

Doc. code: VKGL_V06

Subspecialisme: Cytogenetica

Versie: 1

Ingangsdatum: 5-3-2015

Beheerder: Claudia Ruivenkamp

Centrum: LUMC

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO15189-2012

Betrokkenen: Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Annemarie van der Kevie-Kersemaekers

Reden voor toelichting:

Als richtlijnen voor de constitutionele Cytogenetica worden de Europese richtlijnen van de ECA (European Cytogeneticists Association) aangehouden:

- General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics (release januari 2012)
- Specific Constitutional Cytogenetic Guidelines (release juli 2012).

Beide zijn te vinden op <http://e-c-a.eu>, onder "guidelines".

Dit document geeft daar waar nodig een toelichting hierop, voor de Nederlandse situatie, en dient dus tezamen met de Europese richtlijnen gelezen te worden.

Bereik:

Voor alle Nederlandse laboratoria die zich binnen de patientenzorg bezighouden met de technieken karyotypering, FISH, array en QF-PCR (excl. NIPT en genmutatie analyses)

Definities:

n.v.t.

Afspraken:

Het betreft hier richtlijnen voor alle routine cytogenetische technieken (karyotypering, FISH, aanvullende kleuringen), en moleculair (cyto)genetische technieken (QF-PCR, array). Genmutatie analyse is niet opgenomen in deze richtlijn.

NB Sinds 1 april 2014 wordt tevens de Niet-Invasieve Prenatale Test (NIPT) aangeboden in de Nederlandse centra. Dit gebeurt in het kader van de TRIDENT studie, voor welke een vergunning in het kader van de Wet op Bevolkingsonderzoek is verkregen (zie ook www.meerovernipt.nl). Laboratoriumrichtlijnen voor de uitvoering van NIPT zijn op dit moment nog niet beschikbaar.

Laboratoria dienen geaccrediteerd te zijn volgens de CCKL praktijkrichtlijnen / ISO15189 normen. Indien in deze normen eisen staan die niet in overeenstemming zijn met de genoemde Europese richtlijnen en ook niet in de hier beschreven richtlijnen genoemd worden, dan gelden de eisen in de CCKL praktijkrichtlijnen / ISO15189 normen als leidend.

VKGL kwaliteitscommissie_Veldnorm

Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica

Doc. code: VKGL_V06

Subspecialisme: Cytogenetica

Versie: 1

Ingangsdatum: 5-3-2015

Beheerder: Claudia Ruivenkamp

Centrum: LUMC

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO15189-2012

Betrokkenen: Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Annemarie van der Kevie-Kersemaekers

Hieronder worden alleen die onderdelen vermeld waarvoor de beroepsgroep heeft besloten af te wijken van de Europese richtlijnen of waarbij een aanvulling op de Europese richtlijnen nodig wordt geacht. In die gevallen dienen de afspraken van de beroepsgroep gevolgd te worden.

1. Aanvulling op “General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics”, release januari 2012

Gezien de hierboven genoemde verplichting tot accreditatie zijn de volgende paragrafen niet van toepassing: 1 t/m 4.3, 4.4.7, 4.5.5, 5, 9 t/m 21 en appendices.

Ad 4.4.1: Clinical indications for cytogenetic analysis

Voor indicatie codes: zie tabel 1 en 2. NB: Er zijn regelmatig nieuwe ontwikkelingen / wetgeving mbt indicaties voor genetische diagnostiek. Dit overzicht betreft de stand van zaken in februari 2015.

Tabel 1: Indicaties voor het verrichten van een invasieve ingreep om foetaal materiaal te verkrijgen tbv prenataal genoomonderzoek

Eerdere foetus/ kind met een chromosomale afwijking
Chromosoomafwijking bij een der ouders
DNA- of biochemisch onderzoek geïndiceerd bij foetus
Verhoogde kans op een chromosomale afwijking bij foetus op basis van risicobepalende test (inclusief NIPT)
Serum markers wijzend op een verhoogde kans op sluitingsdefecten bij foetus
Neuraalbuisdefect bij 1 ^e graads verwant
Neuraalbuisdefect bij overige verwanten
Echoscopisch waargenomen afwijking(en) bij foetus
Intrauteriene vruchtdood
Overige

VKGL kwaliteitscommissie_Veldnorm

Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica

Doc. code: VKGL_V06

Subspecialisme: Cytogenetica

Versie: 1

Ingangsdatum: 5-3-2015

Beheerder: Claudia Ruivenkamp

Centrum: LUMC

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO15189-2012

Betrokkenen: Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Annemarie van der Kevie-Kersemaekers

Tabel 2: Indicaties voor postnataal genoomonderzoek (excl. tumorcytogenetica)
(indeling gebaseerd op rapport jaarcijfers Landelijk Overleg Cytogenetica)

Code	Indicatie
1	Echtparen met meerdere miskramen of vroeggeboorte
2*	Te vroeg geboren of dood geboren indien er sprake is van misvormingen, inclusief intrauteriene vruchtdood al dan niet gepaard gaande met misvormingen
2A	Te vroeg geboren of dood geboren indien er sprake is van misvormingen, waarbij het materiaal niet in kweek gebracht kan worden: moleculair cytogenetisch onderzoek (QF-PCR, array)
3*	Multiple congenitale misvormingen al dan niet met psychomotore retardatie. Inclusief verstandelijke beperking, fra(X), PWS, ect., verdenking tris 13/18.
3E	Microdeletie syndroom (FISH)
4	Verdenking op Down syndroom
5A	Abnormale geslachtelijke ontwikkeling en/of functie / onduidelijk genitaal
5B	Mannelijke infertiliteit (ICSI)
5C	Verdenking Klinefelter syndroom
5D	Verdenking Turner syndroom (ook : POF)
7	Erfelijke ziekten gepaard gaande met instabiliteit van de chromosoomstructuur (chromosoombreuksyndromen)
8	Uitsluiten dragerschap
9	Verificatie prenatale bevindingen

NB: De codenummers zijn niet bindend en kunnen per laboratorium dus verschillen.

* voor deze indicaties geldt dat in principe eerst QF-PCR of array-onderzoek ingezet wordt. Indien nodig kan in een later stadium nog karyotypering of FISH worden uitgevoerd.

VKGL kwaliteitscommissie_Veldnorm

Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica

Doc. code: VKGL_V06

Subspecialisme: Cytogenetica

Versie: 1

Ingangsdatum: 5-3-2015

Beheerder: Claudia Ruivenkamp

Centrum: LUMC

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO15189-2012

Betrokkenen: Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Annemarie van der Kevie-Kersemaekers

Ad 4.4.4 en 4.4.5: Banding and Chromosome analysis (postnatale karyotypering)

Tabel 3: Minimumeisen voor analyseren en tellen van cellen per postnatale indicatie

Indicatie code	Aantal analyses	Aantal tellingen	Aantal bewaarde afbeeldingen*		Minimale kwaliteit (lymfocyten)**	Opmerkingen
			Karyogrammen*	Metafasen		
1	5	-	2	0	5/6***	1 cel met numerieke afwijking X of Y negeren
2 en 3 en 4						Bij deze indicaties meestal (eerst) andere technieken
Bij geen afw	5	5	2	0	5/6	Evt uitbreiden tot 29 telcellen om mozaïek zoveel mogelijk uit te sluiten.
Bij tris 13/18/21	2	3	1	1	4	
Bij andere afw	2	8 (screenen op afw)	2	0	5/6	
5A	2	28 op XY	1	1	4	Alternatief: in plaats van X/Y screening in telcellen FISH voor X/Y
5B	5	-	2	0	5/6	1 cel met numerieke afw X of Y: overleg
5C						
Bij afw	5	-	2	0	5/6	
Bij geen afw	5	5	2	0	5/6	
5D	5	25 (tellen + analyse X)	1	1	5/6	Alternatief: in plaats van X/Y screening in telcellen FISH voor X/Y
7	5	5	2	0	5	
8A						
Bij afw	2	3 (screenen afwijking)	1	1	4	
Bij geen afw	5	-	2	0	5/6	
8B	2	3 (screenen op afw)	1	1	4/5	1 cel met numerieke afw X of Y negeren. Bij dragerschap marker: indien niet gevonden totaal 48 screenen op marker
8C	5	-	2	0	5/6	
9	Afw:1 Geen afw: 0	-	-	1	4	Analyse (aantal + kwaliteit) is afhankelijk van de



VKGL kwaliteitscommissie_Veldnorm

Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica

Doc. code: VKGL_V06

Subspecialisme: Cytogenetica

Versie: 1

Ingangsdatum: 5-3-2015

Beheerder: Claudia Ruivenkamp

Centrum: LUMC

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO15189-2012

Betrokkenen: Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Annemarie van der Kevie-Kersemaekers

vraagstelling

(Tabel is gebaseerd op: Nieuwint AWM *et al.*: Guidelines postnatal chromosome analysis: combining efficiency with quality. Working party of the Dutch Association of Clinical Cytogenetics (Landelijk Overleg Cytogenetici, LOC). Unpublished manuscript, 2000).

*Alle homologe chromosoomparen dienen in ieder geval eenmaal volgens de aangegeven kwaliteitscode op een afbeelding aanwezig te zijn. Indien dit niet het geval is bij het minimum aantal afbeeldingen, dient een extra cel beschikbaar te zijn waarop in ieder geval het betreffende chromosoom conform kwaliteitscode aanwezig is.

**Indien fibroblasten worden geanalyseerd kan volstaan worden met een mindere kwaliteit, aangezien de aangegeven kwaliteit dan vaak niet haalbaar is.

***Bij minimale kwaliteit 5/6: minimaal een afbeelding (en dus cel) met kwaliteit 6, alle andere bewaarde cellen minimaal van kwaliteit 5.

Ad 7: Reporting time

Met het toenemend aantal technieken kunnen uitslagtermijnen, alsmede spoedindicaties en –termijnen per laboratorium verschillen, aangezien per centrum specifieke afspraken met de aanvragers gemaakt (kunnen) worden. Ieder centrum dient dit specifiek in voorschriften te hebben vastgelegd.

In het algemeen geldt voor prenataal onderzoek een maximale uitslagtermijn van 2-3 weken.

Voor postnataal onderzoek worden over het algemeen de Europese richtlijnen gevolgd (zie table 5 in de ECA richtlijn).

Ad 8: Clinical Records and storage

Zie voor aanvullingen ook de veldnorm “bewaartermijnen, VKGL_T05”.

Ad 8.2: Specimen storage

Indien behalve preparaten ook digitale plaatjes bewaard worden, dienen de prenatale preparaten minimaal 1 jaar, en de postnatale preparaten minimaal een half jaar bewaard te blijven.

Postnatale celsuspensies (bloed, biopt, abortaat) worden minimaal 2 jaar bewaard.

VKGL kwaliteitscommissie_Veldnorm**Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica****Doc. code: VKGL_V06****Subspecialisme: Cytogenetica****Versie: 1****Ingangsdatum: 5-3-2015****Beheerder: Claudia Ruivenkamp****Centrum: LUMC**

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO15189-2012

Betrokkenen: Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Annemarie van der Kevie-Kersemaekers

2. Aanvulling op document “Specific Constitutional Cytogenetic Guidelines” (release juli 2012)Ad 6.3: Analysis (QF-PCR)

“To interpret a result as abnormal, at least two informative marker results should be consistent with a triallelic genotype (or three informative markers for an abnormal monoallelic result), with all the other markers uninformative.”

Hierbij dient “triallelic” gelezen te worden als “de aanwezigheid van drie allelen”. Dit hoeven niet noodzakelijkerwijs drie allelen van verschillende lengte te zijn. Zowel markers met een 1:1:1 verhouding, als markers met een 2:1 of een 1:2 verhouding gelden als “triallelisch”.

Ad 6.4: Reporting (QF-PCR)

Voor QF-PCR nomenclatuur is landelijk afgesproken ISCN 2013 te volgen.

Omdat in ISCN 2013 bij een afwijkende uitslag van één van de geteste chromosomen niet geheel duidelijk is of de chromosomen met een normale uitslag wel of niet genoemd mogen worden, is landelijk afgesproken dat de centra kunnen kiezen tussen twee wijzen van notatie:

- Alleen het afwijkende chromosoom wordt genoemd, zoals beschreven in ISCN 2013, p129.
- Alle of een deel van de geteste chromosomen worden genoemd, met het afwijkende chromosoom eerst.

Voorbeeld:

Trisomie 21:

rsa(21)x3,(13,18)x2,(X,Y)x1 (man)

rsa(21)x3,(13,18,X)x2 (vrouw)

*(idem voor T13 en T18)**Indien alle chromosomen genoemd worden*

OF

rsa(21)x3,(X,Y)x1 (man)

rsa(21)x3,(X)x2 (vrouw)

*(idem voor T13 en T18)**Indien bv alleen het afwijkende chromosoom en de geslachtschromosomen genoemd worden*

VKGL kwaliteitscommissie_Veldnorm

Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica

Doc. code: VKGL_V06

Subspecialisme: Cytogenetica

Versie: 1

Ingangsdatum: 5-3-2015

Beheerder: Claudia Ruivenkamp

Centrum: LUMC

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO15189-2012

Betrokkenen: Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Annemarie van der Kevie-Kersemaekers

Voor geslachtschromosomale afwijkingen is afgesproken de geslachtschromosomen als eerste te vermelden, aangezien het totale aantal geslachtschromosomen afwijkend is.

Trisomie X: $rsa(X)x3,(13,18,21)x2$
 Monosomie X: $rsa(X)x1,(13,18,21)x2$
 Klinefelter: $rsa(X)x2,(Y)x1,(13,18,21)x2$
 XYY: $rsa(X)x1,(Y)x2,(13,18,21)x2$

Voor triploïdie:

Triploïdie XXX: $rsa(13,18,21,X)x3$

Triploïdie XXY: $rsa(13,18,21)x3,(X)x2,(Y)x1$

Triploïdie XYY: $rsa(13,18,21)x3,(X)x1,(Y)x2$

Het in de uitslagtekst benoemen van alle afwijkende markers in geval van een afwijkend resultaat indicatief voor een volledige trisomie van een chromosoom is optioneel. Het is een vereiste indien er naast markers met een afwijkend resultaat ook markers met een normaal resultaat worden gevonden, aangezien er dan sprake kan zijn van een partiële trisomie of monosomie en het dan belangrijk is de regio zo goed mogelijk te definiëren.