

**VKGL kwaliteitscommissie\_Veldnorm****Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica****Doc. code: VKGL\_T06****Subspecialisme: Cytogenetica****Versie: 02****Ingangsdatum: 02-06-2020****Beheerders:** Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Anne-Marie van der Kevie-Kersemaekers,  
Claudia Ruivenkamp**Centrum:** Radboudumc

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO 15189-2012

**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".

En de paper van Silva et al: "European guidelines for constitutional cytogenomic analysis", Eur J Hum Genet, 2018.

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

**Bereik:**

*Voor alle Nederlandse laboratoria die zich binnen de patiëntenzorg 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](http://www.meerovernipt.nl)). NIPT wordt hier verder niet beschreven omdat het een screeningstest is en niet een diagnostisch test.*

Laboratoria dienen geaccrediteerd te zijn volgens de ISO15189. Indien in deze norm eisen staan die niet in overeenstemming zijn met de genoemde Europese richtlijnen en ook niet in

**VKGL kwaliteitscommissie\_Veldnorm**
**Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica**
**Doc. code: VKGL\_T06**
**Subspecialisme: Cytogenetica**
**Versie: 02**
**Ingangsdatum: 02-06-2020**
**Beheerders:** Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Anne-Marie van der Kevie-Kersemaekers,  
Claudia Ruivenkamp

**Centrum:** Radboudumc

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO 15189-2012

de hier beschreven richtlijnen genoemd worden, dan gelden de eisen in de ISO15189 als leidend.

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 m.b.t. indicaties voor genetische diagnostiek. Dit overzicht betreft de stand van zaken in november 2018.

*Tabel 1: Indicaties voor het verrichten van een invasieve ingreep om foetaal materiaal te verkrijgen t.b.v. prenataal genoomonderzoek*

Eerdere foetus/ kind met een chromosomale afwijking
Chromosoomafwijking bij een van de 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 <sup>e</sup> graads verwant
Neuraalbuisdefect bij overige verwanten
Echoscopisch waargenomen afwijking(en) bij foetus

**VKGL kwaliteitscommissie\_Veldnorm**

**Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica**

**Doc. code: VKGL\_T06**

**Subspecialisme: Cytogenetica**

**Versie: 02**

**Ingangsdatum: 02-06-2020**

**Beheerders:** Brigitte Faas, Heleen Schuring-Blom, Anne-Marie van der Kevie-Kersemaekers,  
Claudia Ruivenkamp

**Centrum:** Radboudumc

Vakspecifieke toelichting op normelement 5.6 van de ISO 15189-2012

Intrauteriene vruchtdood (IUVD)

Overige

*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 en, dood geboren en zwangerschapsafbrekingen indien er sprake is van misvormingen, inclusief intrauteriene vruchtdood al dan niet gepaard gaande met misvormingen
3*	Multiple congenitale misvormingen al dan niet met psychomotore retardatie. Inclusief verstandelijke beperking, fra(X), PWS, ect., verdenking tris 13/18.
3E*	Microdeletie syndroom
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

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

\* voor deze indicaties kan ook QF-PCR of CNV-onderzoek als eerste test worden ingezet. Indien nodig kan in een later stadium nog karyotypering of FISH worden uitgevoerd.

**VKGL kwaliteitscommissie\_Veldnorm**

**Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica**

**Doc. code: VKGL\_T06**

**Subspecialisme: Cytogenetica**

**Versie: 02**

**Ingangsdatum:**

**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
<b>2 en 3 en 4</b>						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	
<b>5A</b>	2	28 op XY	1	1	4	Alternatief: in plaats van X/Y screening in telcellen FISH voor X/Y
<b>5B</b>	5	-	2	0	5/6	1 cel met numerieke afw X of Y: overleg met LSKG
<b>5C</b>						
Bij afw	5	-	2	0	5/6	
Bij geen afw	5	5	2	0	5/6	
<b>5D</b>	5	25 (tellen + analyse X)	1	1	5/6	Alternatief: in plaats van X/Y screening in telcellen FISH voor X/Y
<b>7</b>	5	5	2	0	5	
<b>8</b>						
Bij afw	2	3 (screenen afwijking)	1	1	4	
Bij geen afw	5	-	2	0	5/6	1 cel met numerieke afw X of Y negeren. Bij dragerschap marker: indien niet gevonden totaal 48 screenen op marker Bij verdenking mozaïek dragerschap; indien niet gevonden totaal 30 screenen op afw

**VKGL kwaliteitscommissie\_Veldnorm****Titel: Richtlijnen constitutionele cytogenetica****Doc. code: VKGL\_T06****Subspecialisme: Cytogenetica****Versie: 02****Ingangsdatum:****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 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).

Voor de indicaties 5, zie ook Richtlijn Diagnostiek bij DSD juni 2017

(<https://www.vkgn.org/files/93/Richtlijn%20DSD2017.pdf>)

\*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\_T06

Subspecialisme: **Cytogenetica**Versie: **02**

Ingangsdatum:

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 wordt de ISCN 2016 gevolgd.

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 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.