

Avaliação externa da qualidade do diagnóstico pré-natal de anomalias cromossómicas da Unidade de Citogenética do INSA – 30 anos de evolução (1994-2024)

External quality assessment in prenatal diagnosis of chromosomal anomalies within the Cytogenetics Unit of INSA – 30 years of evolution (1994-2024)

Marisa Silva, Hildeberto Correia

hildeberto.correia@insa.min-saude.pt

Unidade de Citogenética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

_Resumo

A participação em programas de avaliação externa da qualidade (AEQ), com o apoio de uma (ou mais) entidade(s) externa(s), é um dos requisitos que os laboratórios de genética médica devem ter sobre a gestão e controlo da qualidade das práticas laboratoriais. O principal objetivo dessa participação é minimizar as taxas de erro e proporcionar, tanto a doentes como a clínicos requisitantes, a garantia de que o diagnóstico laboratorial é efetuado de forma competente e produz resultados fiáveis e precisos.

A Unidade de Citogenética do Departamento de Genética Humana do INSA participa em AEQ internacionais de Citogenética Clínica desde 1994, nomeadamente na área do diagnóstico pré-natal de anomalias cromossómicas. Esta participação regular envolveu desde o desempenho do laboratório, de acordo com padrões internacionalmente definidos, até à comparação do mesmo entre grupos de laboratórios internacionais. As avaliações incluíram uma componente quantitativa (score numérico) e uma qualitativa (classificação global).

O bom desempenho foi consistente, ao longo do período em estudo, com classificações entre Bom, Muito Bom e Excelente. As capacidades analíticas e de interpretação dos profissionais foram essenciais para as boas classificações e resultaram de um conhecimento profundo da etiologia das anomalias cromossómicas e cromossomopatias, bem como dos respetivos fatores de risco. Adicionalmente, o reconhecimento da qualidade científica dos profissionais permitiu-nos contribuir para o desenho e definição das boas práticas internacionais atualmente em vigor nesta área científica.

A principal vantagem da participação regular nestes programas de AEQ inclui uma constante atualização e validação, bem como uma melhoria contínua nas abordagens analíticas, na forma de reportar os resultados dos testes e, consequentemente, na qualidade global dos serviços prestados às utentes.

_Abstract

External quality assessment (EQA), supported by one (or more) independent provider(s), is a requirement for clinical laboratories in terms of quality management and control. The main goal of participating in an EQA is to minimize error rates and assure users and referring physicians that the laboratory is competent to provide results and that these are accurate and reliable.

The Cytogenetics Unit of the Department of Human Genetics of INSA has been participating in international clinical cytogenetics EQAs since 1994, namely in prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. This participation included the laboratory's performance against internationally set standards, as well as international interlaboratory comparisons. The

assessments relied both on quantitative (numerical score) and on qualitative components (global score).

Overall, our laboratory achieved consistently high performances, ranging from Good, Very Good to Excellent classifications. The team's analytical and interpretation skills were essential to achieve those performances, and stem from a deep knowledge of both etiology and risk factors of chromosomal anomalies and diseases.

Additionally, the recognition of the high expertise of several team members allowed us to co-coordinate, contribute, and bring forth the current international best practice and guidelines in clinical cytogenetics/cytogenomics.

The main advantage of our regular participation in these EQAs includes the constant update and validation, as well as continuous improvement in the laboratory's analytical approaches, in the reporting and, therefore in the overall quality of the health services provided.

_Introdução

A procura e disponibilização de testes genéticos na área da saúde tem aumentado nos últimos anos e é expectável que essa tendência se mantenha num futuro próximo. Dado que os testes genéticos são, geralmente, efetuados uma única vez na vida dos indivíduos, e podem também ter consequências na vida de vários familiares, é essencial garantir a qualidade no decurso das várias fases desses testes – fase pré-analítica, fase analítica e fase pós-analítica. Adicionalmente, é crucial que os testes efetuados, bem como os respetivos relatórios, sejam adequados aos casos específicos (1).

A Organização Mundial da Saúde define programa de Avaliação Externa da Qualidade (AEQ) como um sistema retrospectivo de verificação de resultados laboratoriais através de uma entidade externa. Segundo esta definição, o principal objetivo de um AEQ é estabelecer uma compatibilidade interlaboratorial (2). Tal significa que um AEQ pode abranger uma ou mais fases

de um ciclo de testes, incluindo a interpretação de resultados (3). A entidade externa poderá existir dentro de um sistema nacional ou internacional.

Na ausência de AEQs nacionais na área da citogenética clínica, nomeadamente do diagnóstico pré-natal de anomalias cromossómicas, a Unidade de Citogenética do Departamento de Genética Humana do INSA (UCI-DGH) desenvolveu uma estratégia consistente de participação anual em AEQs internacionais. Uma das principais vantagens desta estratégia é o reconhecimento internacional do cumprimento de padrões de qualidade nesta área. Este reconhecimento foi reforçado com o convite para colaboradores da UCI integrarem comissões de avaliação de diferentes AEQs, na qualidade de peritos, e para a co-coordenação da equipa responsável pela elaboração das guidelines internacionais em vigor na área da citogenética constitucional (4).

Inicialmente, a UCI-DGH integrou-se no grupo de participantes do *United Kingdom National Quality Assessment Scheme* (UK-NEQAS; 1994-2014), um programa da responsabilidade do Reino Unido. Esta participação decorreu de 1994 a 2014. Posteriormente, esse programa estendeu-se oficialmente a vários países europeus com o consórcio *Cytogenetics Quality Assessment Scheme* (CEQAS; 2014-2017). A partir de 2018, o consórcio sofreu novo alargamento, sendo que nos EQAs do designado *Genomics Quality Assessment Consortium* (5) participam, atualmente, laboratórios dos vários continentes.

Os resultados aqui incluídos descrevem apenas uma parte da participação da UCI em programas de AEQ, a qual abrange, ainda, as áreas de diagnóstico pós-natal e de citogenética molecular.

_Objetivo

Avaliar o contexto, as vantagens e desvantagens da participação em programas internacionais de avaliação externa da qualidade em diagnóstico pré-natal citogenético, ao longo de 30 anos (1994 a 2024).

_Materiais e métodos

Foram consideradas as participações da UCI-DGH nos diversos AEQs de diagnóstico pré-natal citogenético, de 1994 a 2024.

Em termos de classificações obtidas, o presente estudo cinge-se ao período de 2003 a 2014 dado que, de 1994 a 2002, a participação no AEQ era conjunta, englobando todas as áreas da UCI à data e com avaliação global de dados estatísticos. Acresce, ainda, que o resultado dessa avaliação não era traduzido numa classificação final, pelo que não seria possível a comparação da evolução com os anos subsequentes.

A partir de 2003 até 2014, o AEQ passou a envolver a troca interlaboratorial de 3 casos. O estudo era efetuado em preparações cromossómicas, obtidas após cultura celular e colheita, anonimizadas e acompanhadas das respetivas documentações, igualmente anonimizadas. Posteriormente, cada laboratório emitia um relatório final para cada caso, à semelhança dos que emitiria na sua atividade analítica diária. A avaliação final englobava, assim, a qualidade do trabalho técnico (fase pré-analítica), dos resultados (fase analítica) e da interpretação dos mesmos (fase pós-analítica).

A partir de 2014, os AEQs evoluíram para um controlo da qualidade totalmente *on-line*. O estudo passou a ser realizado em 2 casos-cenário por AEQ, com base em imagens (de casos reais), e respetiva documentação, disponibilizadas *on-line*. A avaliação passou, assim, a incidir sobre fase analítica e pós-analítica do teste.

As imagens estudadas correspondiam a cromossomas em metafase, obtidos a partir de amostras de biópsias de vilosidades do córion (BVC) ou de líquido amniótico (LA). Dadas as particularidades que o estudo de cada tipo de amostra envolve, existiam AEQs individualizados com 2 casos, para cada um deles.

Já sob a égide do GenQA, e desde 2018, os AEQs para BVC e LA passaram a estar englobados num só, consistindo em 3 casos por EQA (dois de LA e um de BVC). As participações, anuais, são totalmente *online*, desde o registo até ao envio (*upload*) do relatório final.

As avaliações incidem sobre a capacidade de identificação da anomalia (se presente), a correção no uso da nomenclatura internacional (6) e a interpretação do resultado no contexto específico do caso em estudo, tendo como base as guidelines internacionais em vigor (4).

Ao longo dos anos, a designação das classificações sofreu alterações, deixando de haver distinção qualitativa correspondente às pontuações médias e elevadas. Inicialmente, o desempenho do laboratório era classificado numa escala de “excelente, muito bom, aceitável, fraco”. Posteriormente, a escala passou a ser apenas “satisfatória, não-satisfatória”.

Resultados e discussão

Desde 1994 até à data, a UCI-DGH participou em 28 AEQs. De notar que não houve interrupções ao longo dos anos, inclusive em 2020, apesar das restrições e constrangimentos provocados pela pandemia da COVID-19.

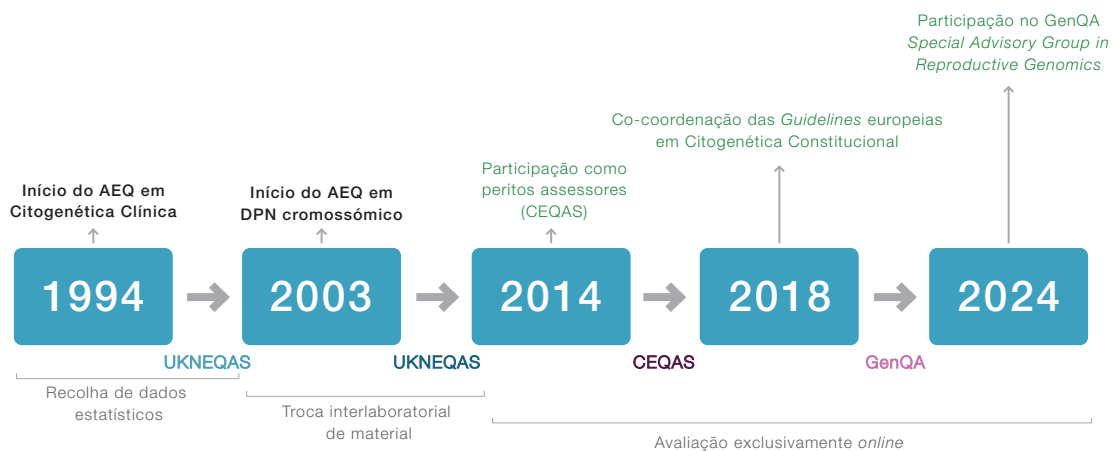
De 2003 a 2014, houve uma troca interlaboratorial de 33 casos de LA (figura 1). Destes, 14 correspondiam a fetos com anomalias cromossómicas numéricas (aneuploidias), 18 a rearranjos estruturais, e um sem alterações. De notar que dois dos casos enviados pela UCI, foram utilizados

no programa de AEQ para efeitos educativos, já que, originalmente, o laboratório de destino não detetou os rearranjos cromossómicos presentes. Por outro lado, no período compreendido entre 2014 e 2024, foram analisados exclusivamente online 25 casos. Destes 6 correspondiam a aneuploidias, 17 a rearranjos estruturais desequilibrados, e 2 a casos sem alterações cromossómicas.

No global do período avaliado, não houve falhas analíticas, isto é, a unidade identificou não só as anomalias cromossómicas, quando as mesmas estavam presentes na amostra estudada, como a ausência de alterações em fetos cromossomicamente normais.

A qualidade do desempenho da UCI-DGH tem sido consistente, ao longo dos anos e nos diversos tipos de cenários avaliados.

Figura 1: Cronologia da participação em Avaliação Externa da Qualidade em Diagnóstico Pré-Natal de Anomalias Cromossómicas na Unidade de Citogenética do INSA (1994-2024).



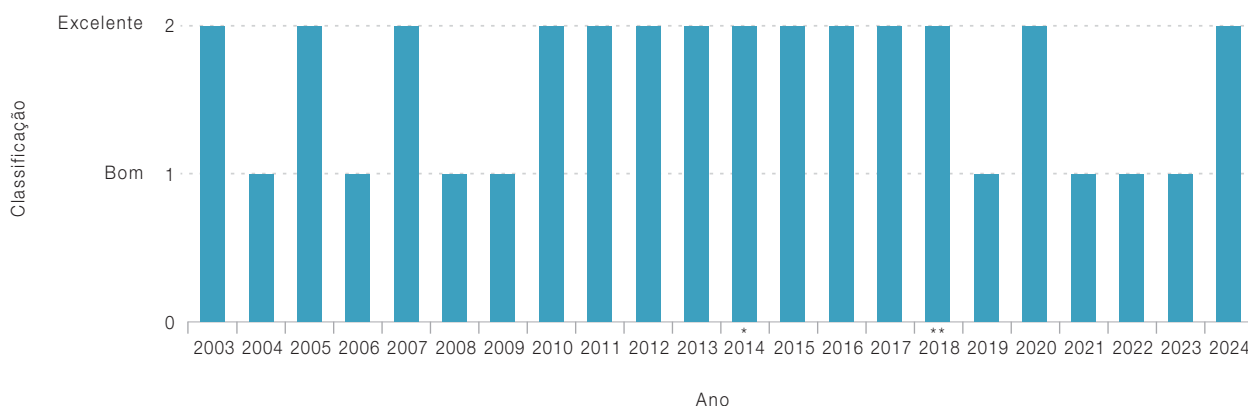
AEQ: Avaliação Externa da Qualidade; DPN: Diagnóstico Pré-Natal; UKNEQAS: United Kingdom National External Quality Assessment Scheme; CEQAS: Cytogenetics External Quality Assessment Scheme; GenQA: Genomics Quality Assessment.

Em todas as participações nos AEQ de DPN citogenético, de 2003 a 2024, a UCI obteve sempre uma classificação de Excelente/ Muito Bom/ Satisfatório, e nota máxima (sem reparos ou penalizações) em 12 delas (**gráfico 1**). Nos anos em que houve penalizações, nenhuma envolveu qualquer falha grave, seja na qualidade das preparações, deteção de anomalias cromossómicas ou interpretação de resultados. De notar que a maioria dos comentários se referiu a pontos relacionados com o aconselhamento genético, específico para o cenário em causa e que, nos casos reais, em Portugal, seriam discutidos no âmbito de consultas da especialidade de Genética Médica.

Este ponto tem sido alvo de evolução ao longo dos anos na nossa Unidade. Inicialmente, os relatórios de casos com anomalia cromossómica apenas reportavam a presença da mesma remetendo a informação sobre o significado da mesma para as consultas de aconselhamento genético. No entanto, a escassez de especialistas implicava que esse aconselhamento fosse tardio. Adicionalmente, a ausência dessa informação nos relatórios emitido constituía motivo de reparos consecutivos nas avaliações do laboratório, já que não correspondia aos padrões internacionais.

Assim, a partir de 2010, todos os relatórios de Citogenética Clínica passaram a incluir uma interpretação e informação das potenciais consequências presentes e futuras da presença de anomalia cromossómica no feto. Esta alteração de estratégia proporciona uma fase inicial de informação, importante para a tomada de decisões clínicas atempadas e especialmente em contextos em que a Consulta de Aconselhamento Genético não está prontamente disponível, por escassez de recursos. A inclusão dessa informação nos relatórios de citogenética constitucional constitui, também, uma das recomendações das guidelines europeias para citogenómica constitucional, em vigor (4,7).

Gráfico 1: Classificações anuais da participação em programas de Avaliação Externa da Qualidade em Diagnóstico Pré-Natal de Anomalias Cromossómicas na Unidade de Citogenética do INSA, de 2003 a 2024.



AEQ: Avaliação Externa da Qualidade; DPN: Diagnóstico Pré-Natal; UKNEQAS: United Kingdom National External Quality Assessment Scheme; CEQAS: Cytogenetics External Quality Assessment Scheme; GenQA: Genomics Quality Assessment; *alteração para avaliação exclusivamente online; **alteração da escala de classificação (máx.: Satisfatório, que inclui Bom e Muito Bom).

_Conclusão

O objetivo principal de manutenção e de melhoria da qualidade, especialmente na fase pós-analítica, traduz-se numa constante atualização dos relatórios emitidos. A clareza e utilização da informação específica para cada cenário/caso em estudo tem sido uma preocupação constante na emissão de relatórios dos testes realizados.

Adicionalmente, a evolução das metodologias e abordagens utilizadas, tais como o diagnóstico rápido de aneuploidias e o teste genético de *microarray*, leva a que os relatórios emitidos reflitam uma perspetiva integrada dos resultados de vários testes prévios e/ou posteriores, e não apenas dos resultados de parâmetros isolados. Esta evolução traduz-se cada mais por ganhos em saúde, nomeadamente em termos de acompanhamento e apoio à decisão terapêutica materno-fetal.

Referências bibliográficas:

- (1) Hastings RJ, Howell RT. The importance and value of EQA for diagnostic genetic laboratories. *J Community Genet.* 2010 Mar;1(1):11-17. <https://doi.org/10.1007/s12687-010-0009-x>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422356/>
- (2) World Health Organization. Regional Office for Europe. External quality assessment of health laboratories: report on a WHO working group, Brussels, 4-7 December 1979. Copenhagen: WHO, 1981. <https://iris.who.int/handle/10665/381787>
- (3) Payne DA, Russomando G, Linder MW, et al ; IFCC Committee for Molecular Diagnostics (C-MD). External quality assessment (EQA) and alternative assessment procedures (AAPs) in molecular diagnostics: findings of an international survey. *Clin Chem Lab Med.* 2020 May 8;59(2):301-6. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0101>
- (4) Silva M, de Leeuw N, Mann K, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet.* 2019 Jan;27(1):1-16. Epub 2018 Oct 1. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0244-x>
- (5) Genomic Quality Assessment (GenQA) [Internet]. [acedido a 09/04/2025]. Disponível em: <https://genqa.org/>
- (6) ISCN 2024 - An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024). *Cytogenet Genome Res.* 2024;164(Suppl 1):1-224. Epub 2024 Nov 20. <https://doi.org/10.1159/000538512>
- (7) Deans ZC, Ahn JW, Carreira IM, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genomic testing. *Eur J Hum Genet.* 2022 Sep;30(9):1011-16. Epub 2022 Apr 1. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01091-0>