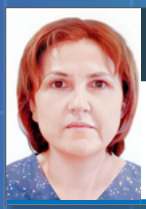
AMS 2000
AVENA MEDICA
BIOMEDICA
bio supply development
BioSystems
BivariaGrup
DIAMEDIX Diagnostica www.diamedix.ro
DDS DIAGNOSTIC
ELTA'90MR More than Technology
Klintensiv
MedAZ
praxis MEDICA
Proton Impex 2000 SRL
synevo
TOP DIAGNOSTICS
ROBOTICS

MEDICAL MARKET



Conf Univ. Dr. Cristina Mambet

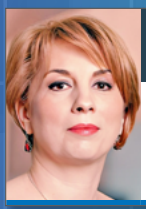
Președintele AMLR

Prof. Univ. Dr. Minodora Dobreanu

Președintele Conferinței Naționale a AMLR

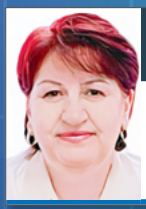
Prof. Univ. Dr. Horia Bumbea

Președintele Asociației de Citometrie



As. Univ. Dr. Antoanela Curici

Director Medical Synevo România



Dr. Georgeta Hanganu

Medic Director, Centrul de Transfuzie Ploiești

Biolog Medical Principal Dr. Ecaterina Tataru

GRAL Medical

Biolog Drd. Ester Andreea Cohn

GRAL Medical

Medicină de Laborator

Revista profesioniștilor din Sănătate • 2023 - 2024 • Publicație creditată B+ conform

AFI Groups

Precizie pentru Analiza Clinică și Cercetarea Biomedicală

ELTA'90MR

Made in France

CITOLOGIA ÎN MEDIU LICHID

Noul standard de calitate pentru sănătatea femeii.

Un singur recipient mai multe teste

TESTUL BABES PAPANICOLAU

HPV genotipare

HPV ARNmesager E6/E7

Clamydia trachomatis

Trichomonas vaginallis

Mycoplasma genitalium

Neisseria Gonorrhoeae

O singură recoltare mai multe rezultate.

DIAMEDIX Diagnostica
www.diamedix.ro

HOLOGIC™

synevo

peste 28 de ani de acuratețe medicală

În laboratoarele Synevo se efectuează peste 2000 de investigaţii diferite: alergologie, anatomie patologică, biologie moleculară, biochimie, genetică, hematologie, imunologie, markeri (cardiaci, endocrini, osoşi, tumorali), serologie, microbiologie şi toxicologie.

Synevo este parte a Diviziei de Servicii de Diagnostic Medicover prezentă la nivel internațional prin intermediul unei rețele formate din 104 de laboratoare, 876 de centre de recoltare și 27 de clinici, active în mai mult de zece țări. Principalele piețe sunt Germania, România, Ucraina și Polonia.

La finalul anului 2022, Synevo România administra o rețea națională de 21 laboratoare și 169 de centre de recoltare a probelor biologice, amplasate în zone ușor de accesat din 76 de localități. Peste 1.500 de angajați sunt implicați în deservirea a mai mult de 1,8 milioane de clienți unici anual, prin realizarea a peste 18,6 milioane de teste anual.

AMLR încurajează activitatea de cercetare și gândirea inovatoare
Interviu cu Conf. Univ. Dr. Cristina Mambet 6

Cultura de eritrocite - viitorul medicinei transfuzionale
Dr. Georgeta Hanganu 8

Teste utile în screeningul cancerului de col uterin
As. Univ. Dr. Antoanela Curici 16

„Citometria în flux este permanent adaptată cerințelor diagnosticului profund"
Interviu realizat cu Prof. Dr. Horia Bumbea 18

Recomandări recente privind markerii moleculari testați în cancerul pulmonar tip NSCLC
Biolog Drd. Ester Andreea Cohn, Biolog Medical Principal Dr. Ecaterina Tataru 22

Teste serologice de confirmare pentru Mycoplasma pneumoniae
Roxana Enciu, Elena Raluca Oana 28

Patogeneza trombozei – condiții multifactoriale
Chimist Medical Principal Valeriu Găman 30

Importanța testelor de laborator în diagnosticul bolii celiace
Biolog Medical Principal Dr. Ecaterina Tataru 36

Copierea fără acordul scris al editurii a oricăror elemente de grafică sau conținut editorial apărute în revistele editurii sunt considerate furt de proprietate intelectuală și intră sub incidența legii.

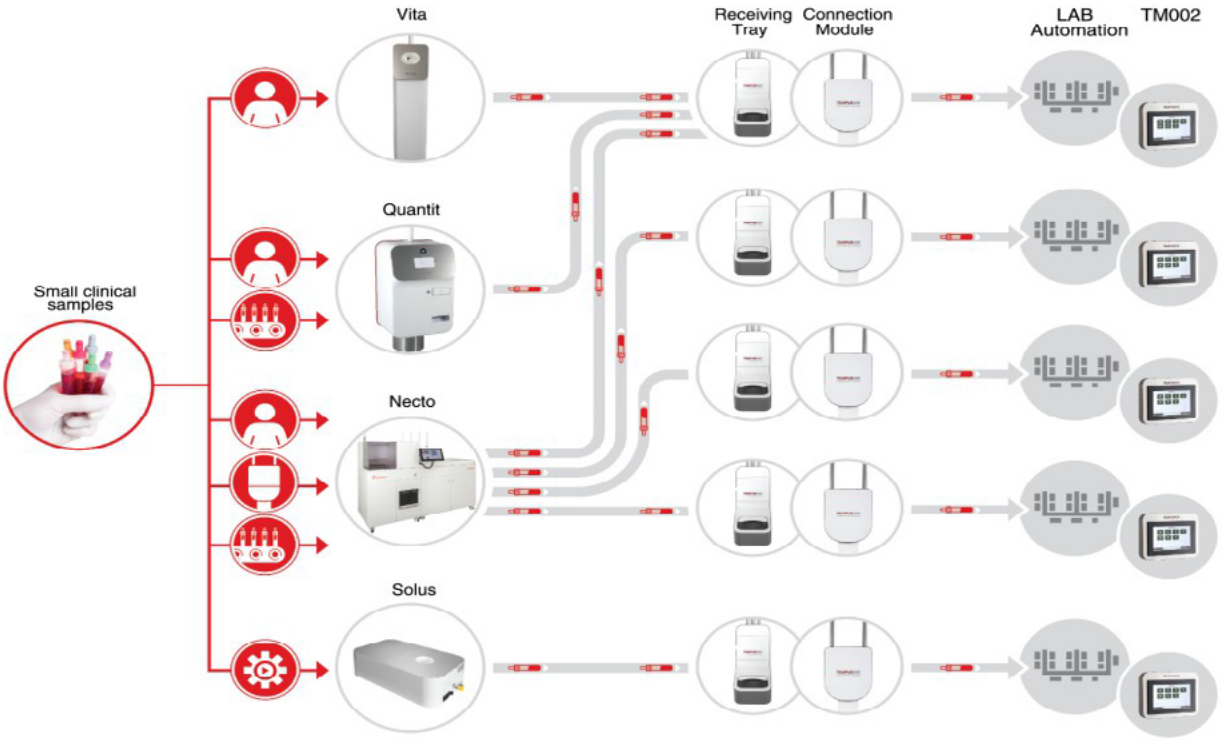
Consultant medical: Dr. Aurora Bulbuc, medic primar Medicină de familie
Editor
Calea Rahovei, nr. 266-268,
Sector 5, București,
Electromagnetica Business Park,
Corp 01, et. 1, cam. 4
Tel: 021.321.61.23
e-mail: redactie@finwatch.ro
FIN WATCH
ISSN 2286 - 3443

TOP DIAGNOSTICS

SARSTEDT

Tempus600® - Soluția ideală pentru transportul automat al probelor biologice în cadrul spitalului, inclusiv pentru unitățile pavilionare, prin conducte de tip “point-to-point”

Sistemul Tempus600® conectează direct secția din care se recoltează probele biologice cu laboratorul, iar acestea ajung să fie procesate în doar câteva secunde.



- 2 săptămâni pentru instalare, chiar și pentru clădirile existente.
- Fără puncte de încrucișare, eliminând astfel orice risc de întârziere, blocaj sau livrare greșită.
- Tuburile de probe sunt introduse în sistem prin stațiile de trimitere cu încărcare continuă, fără pregătire suplimentară, direct în tuburile originale.
- Compatibil cu cele mai uzitate tuburi de recoltare.

021.310.0774 • marketing@topdiag.com

„AMLR încurajează activitatea de cercetare și gândirea inovatoare"

Interviu realizat cu Conf. Univ. Dr. Cristina Mambet, Președintele AMLR

Conferința Națională a Asociației de Medicină de Laborator din România are loc în format fizic la Centrul Regional de Afaceri (CRAFT), Timișoara, în perioada 14-16 iunie 2023. Cu această ocazie, stăm de vorbă cu Conf. Univ. Dr. Cristina Mambet, Președintele AMLR.

În calitate de Președinte AMLR, vă rugăm să ne spuneți ce alte societăți profesionale sunt alături de AMLR la manifestarea de anul acesta?

În acest an, cea de a XIV-a Conferință AMLR cu participare internațională desfășurată sub auspiciile Federației Internaționale de Chimie Clinică și Medicină de Laborator (IFCC) și a Federației Europene de Chimie Clinică și Medicină de Laborator (EFLM), este organizată în colaborare cu Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" din Târgu Mureș, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, UMF "Carol Davila" București, UMF "Grigore T. Popa" Iași și UMF "Victor Babeș" Timișoara, având ca societăți profesionale partenere Societatea Română de Microbiologie și Societatea Română de Hematologie.

Care sunt principalele teme abordate în cadrul Conferinței?

Ca și în anii precedenți, acest eveniment științific cuprinde sesiuni de Biochimie Clinică, Imunologie, Hematologie, Biologie Moleculară, Microbiologie, Managementul Laboratorului și Controlul de Calitate. Dintre temele de larg interes abordate în cadrul Conferinței menționez: Tehnologii de ultimă generație în laboratorul clinic, Dificultăți diagnostice în boala cronică de rinichi, Noi biomarkeri moleculari în infecția cronică cu virusul hepatitei B, Managementul personalizat al pacienților oncologici, Factori genetici de prognostic în leucemia acută mieloidă, Actualități privind rezistența antimicrobiană, Implicațiile medicale ale

acreditării laboratoarelor în conformitate cu Standardul ISO 15189:2022.

Care sunt provocările în diagnosticarea bolilor maligne? Ce progrese tehnologice s-au înregistrat în ultima perioadă în depistarea acestora?

Deși pentru unele forme de cancer există metode eficiente de detectare în stadiu precoce sau de leziuni premaligne (de exemplu, cancerul cervical), aproximativ 50% dintre cancere sunt diagnosticate într-un stadiu avansat de boală, afectând major rata de supraviețuire. Stabilirea riscului de a dezvolta cancer pe baza istoricului familial, a factorilor de mediu, a prezenței unor variante genetice asociate cu o susceptibilitate crescută, identificarea unor biomarkeri suficient de sensibili și specifici pentru a nu omite cazurile de boală pe deoparte, iar pe de altă parte de a evita supradiagnosticarea și tratamentul nenecesar, precum și descoperirea unor tehnici avansate care să se adreseze biologiei celulelor tumorale, reprezintă principalele provocări în depistarea precoce a afecțiunilor maligne. Totuși, merită menționate progresele tehnologice în ceea ce privește detectarea ADN-ului tumoral circulant prin prelevarea de biopsii lichide, a celulelor tumorale circulante, e exozomilor și a unor metaboliți specifici tumorilor, ca markeri candidați pentru diagnosticul precoce.

Prin afilierea la IFCC și EFLM, AMLR beneficiază de sprijin și acces la ultimele informații în domeniul medicinei de laborator. Care sunt subiectele de ultimă oră discutate în acest mediu științific?

În primul rând, trebuie să menționez oportunitatea tuturor membrilor AMLR de a face parte din Academia EFLM, beneficiind de accesul gratuit la webinarii, publicații științifice din domeniu, documente CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute), precum și de notificări periodice privind programe și granturi.

Printre subiectele recente dezbătute în mediul științific internațional se numără: concepte curente privind diagnosticul precoce al afecțiunilor maligne, contribuția medicinei de laborator la asigurarea unui sistem de sănătate sustenabil, transformarea digitală în medicina de laborator, erorile de laborator și siguranța pacientului.

În încheiere, vă rugăm ca, în calitate de Președinte AMLR, să ne comunicați care sunt obiectivele AMLR în viitor și să transmiteți un mesaj participanților la acest prestigios eveniment.

Asociația noastră își propune în viitor să încurajeze și să sprijine mai mult unitatea specialiștilor care își desfășoară activitatea în laboratoarele de analize medicale, să faciliteze schimburile de experiență profesională, activitatea de cercetare și gândirea inovatoare și, de asemenea, să contribuie la creșterea nivelului de pregătire a tinerilor specialiști prin organizarea de cursuri și simpozioane cu tematici diverse din domeniu.

Prin intermediul acestei reviste doresc să urez colegilor mei mult succes în activitatea lor de laborator și să le transmit încrederea că, prin eforturile lor, aduc o contribuție esențială la actul medical centrat pe pacient. Vă mulțumesc!

bio supply development

Furnizor de reactivi, echipamente, consumabile și service pentru laboratoarele de biologie moleculară și imunologie, aplicând o politică bazată pe calitatea înaltă a produselor și serviciilor precum și flexibilitatea în întâmpinarea nevoilor clienților.

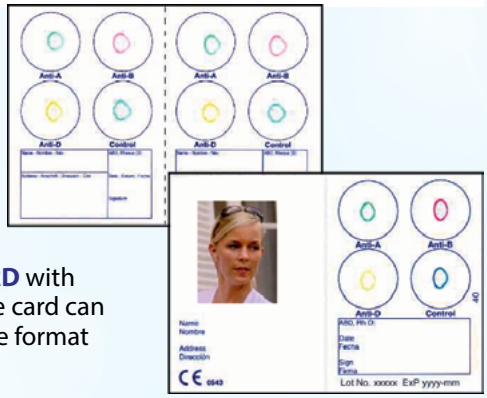
Distribuitor exclusiv în România pentru:

CoDx Box™ (RT-PCR instrument)
The CoDx Box™ is cutting-edge magnetic induction technology powering the most advanced qPCR cycler ever, manufactured for Co-Diagnostics by Bio Molecular Systems, the original team behind Rotor-Gene 6000™, X-Tractor Gene™ and CAS-1200™.

Logix Smart ABC (Influenza A_B, SARS-CoV-2)
LogixSmart SARS-CoV-2 DS

ELDON BIOLOGICALS A/S

ELDON CARD 2521 can easily be divided into two single cards



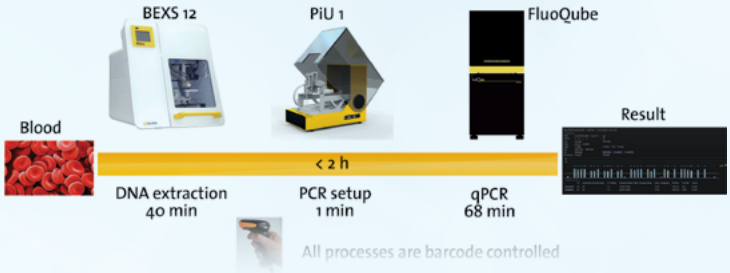
ELDON ID CARD with your photo. The card can be folded to the format of a credit card.

EldonCards for Blood Grouping in the Hospital
Reliable Detection of ABO- and Rhesus Antigens

IMPLEN

IMMUCOR

inno-train DIAGNOSTIK GMBH



BIO SUPPLY DEVELOPMENT oferă o gamă variată de kit-uri și consumabile pentru HLA, secvențiere, RT-PCR pentru detecția patogenilor (virusuri, bacterii, fungi și paraziți) și tehnologia Hi-Res Melting (teste pentru scanarea genelor pentru: cancer, metabolism, markeri cardiaci, hemostază, enzime de transport metabolizante de medicamente, flavine conținând monooxygenaze, glutathione-S-transferaze, neuronale, familia „solute carrier".

De asemenea comercializează teste pentru monitorizarea gradului de curățenie în spitale (săli de operație, ATI, saloane) cu ajutorul testelor bazate pe tehnologia ATP (Hygiena International-UK).

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

SRAC Certificat 9862 ISO 9001

BIO SUPPLY DEVELOPMENT SRL
București, Sector 3, Str. Vlad Dracu, Nr. 11, Bl. C14, Ap. 58
Tel.: / FAX: 021.322.85.98
E-mail: office@biosupply.ro

Cultura de eritrocite - viitorul medicinei transfuzionale

ERYTHROCYTE CULTURE - THE FUTURE OF TRANSFUSION MEDICINE

Abstract: Anemia is an extremely common pathology that affects more than 2 billion people worldwide with the highest incidence among the elderly. Every year, patients in the EU are treated with more than 25 million blood transfusions. More than 16 million units of red blood cells are delivered in the United States each year. The need for RBC transfusions is projected to increase as the population continues to age. Currently, products containing erythrocytes are obtained from voluntary donors, which involves biological risks and requires expensive screening. The number of people of legal age who are able to donate blood will become much smaller than is necessary to meet the need for blood components. In developing countries, there is the issue of security. In all countries, crisis situations, pandemics can affect blood collection. Demographic calculations based on recent changes in the average age of the population predict that the number of people likely to require transfusions will exceed the number of people likely to donate, making the blood supply inadequate by 2050. A strategy to solve these problems, by using synthetic hemoglobin substitutes, is associated with numerous side effects. Another potential strategy is the production of blood cells in vitro, and numerous efforts are underway to expand erythroid precursors and differentiate them in vitro into mature erythrocytes. Three major sources of cells are considered: circulating stem and progenitor cells from adults, cord blood stem and progenitor cells, pluripotent stem cells. The stem cell revolution potentially opens the way to blood for everyone, making it sufficiently quantitative, permanently available and without any risk of transmitting infectious agents. By their very design, humanity is entitled to expect real benefits from these cultured red blood cells compared to classical transfusion. Hopefully this will be a daily reality in the next few years.

Dr. Georgeta Hanganu

Medic Director,
Centrul de Transfuzie Ploiești

Anemia este o patologie extrem de comună care afectează mai mult de 2 miliarde de oameni din întreaga lume cu cea mai mare incidență în rândul vârstnicilor. Este un simptom comun al terapiilor pentru cancer, a intervențiilor chirurgicale majore și a traumatismelor. În fiecare an, pacienții din UE sunt tratați cu peste 25 de milioane de transfuzii sanguine (în timpul urgențelor chirurgicale, al îngrijirii cazurilor de cancer sau al altor îngrijiri medicale). În Statele Unite se livrează peste 16 milioane de unități de globule roșii în fiecare an. Se estimează că nevoia de transfuzii cu masă eritrocitară va crește pe măsură ce populația va continua să îmbătrânească. Se va înregistra o dezvoltare considerabilă a cancerelor de sânge a căror incidență crește odată cu vârsta și care au nevoi de transfuzie importante.

> În prezent, produsele ce conțin eritrocite sunt obținute de la donatori voluntari, ceea ce implică riscuri biologice și necesită un screening costisitor. Eritrocitele, obținute în prezent de la donatori, reprezintă cea mai comună formă de terapie pe bază de celule. Numărul persoanelor din intervalul de vârstă legală, capabili să doneze sânge va deveni mult mai mic decât este necesar pentru a satisface nevoia de componente sanguine.

În țările în curs de dezvoltare, problema nu este doar cea a aprovizionării, ci și a securității infecțioase prin detectarea biologică inadecvată a agenților patogeni. În toate țările, situațiile de criză de sănătate pot afecta colectarea de sânge, cum ar fi pandemiile, pandemia COVID 19, focarele de Ebola în Africa și Chikungunya sau Dengue în Caraibe/Guyana.

Mai mult, este probabil ca donările de sânge să devină insuficiente pentru a satisface cerințele viitoare. Calculele demografice bazate pe modificările recente ale vârstei medii a populației din SUA, prevăd că numărul de persoane susceptibile de a necesita transfuzii, în primul rând indivizi mai în vârstă, îl va depăși pe cel al persoanelor care sunt susceptibile de a dona, persoane mai tinere, făcând aprovizionarea cu sânge inadecvată până în 2050. În plus, întreruperea recoltării de sânge din cauza dezastrelor naturale și a urgențelor social-politice ar putea duce în orice moment, la lipsuri de componente sanguine imprevizibile, de durată și severitate mare.

O strategie de rezolvare a acestor probleme, prin utilizarea substituenți-

AMS 2000
Analytical & Medical Solutions For All Laboratories

www.ams.ro +4021 324 70 50 office.ams@ams.ro

AMS 2000 Trading Impex este o companie fondată în 1997 și reprezintă, ca importator direct și distribuitor autorizat în România, furnizori importanți pentru echipamente, reactivi și consumabile de laborator.
În calitate de distribuitor al produselor Thermo Fisher Scientific (Oxoid) încă din anul 1997, AMS 2000 este unul dintre furnizorii care oferă soluții pentru departamentul de microbiologie din cadrul laboratoarelor medicale.
Thermo Fisher Scientific produce o gamă foarte largă de medii de cultură deshidratate și gata preparate, discuri pentru antibiogramă, teste rapide de identificare microbiană, sisteme automate pentru antibiogramă, tulpini de control ATCC (ISO 17034).

Sistemul automat pentru testarea sensibilității la antibiotice prin determinarea directă a CMI, Sensititre ARIS HiQ

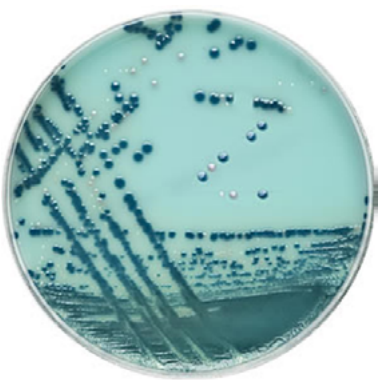
ThermoFisher SCIENTIFIC

Thermo Fisher ARIS HiQ este un echipament de ultimă generație proiectat să optimizeze fluxul de lucru în laboratorul clinic.
Sistemul asigură testarea cu maximă acuratețe a sensibilității la antibiotice, atât pentru cele mai comune, precum și pentru cele mai noi, de ultimă generație.
Ca urmare a unei colaborări strânse cu multe companii de top din industria farmaceutică, sistemul Sensititre oferă una dintre cele mai largi game de antibiotice, permițând precizia terapeutică în cazul infecțiilor multi-rezistente.

În timp ce alte sisteme pentru testarea sensibilității la antibiotice se bazează pe raportarea unei valori a concentrației minime inhibitoare (CMI) obținută indirect, prin calcule (funcție de datele pre-existente), sistemul Thermo Fisher Sensititre utilizează metoda de referință, respectiv determinarea directă a CMI.
Determinarea CMI permite nu numai decizii terapeutice foarte corecte în timp util, dar facilitează și analiza epidemiologică a rezistenței la agenți antimicrobieni.
CMI reduce necesitatea retestărilor și a testelor de confirmare, ceea ce conduce la obținerea de rezultate corecte, într-un timp mai scurt și cu costuri mai mici.
Aparatul are și funcția de incubator, fiind astfel create condițiile de temperatură adecvate creșterii microbiene.

Utilizatorii echipamentului Thermo Fisher ARIS HiQ pot alege dintr-o gamă largă de plăci standard pentru testarea sensibilității la antibiotice sau pot solicita producătorului plăci personalizate, având la dispoziție peste 300 de antibiotice și o gamă mare de diluții.
Sistemul complet include: Sensititre Aris HiQ, sistemul automat de inoculare a panelurilor Sensititre AIM, sistemul pentru citirea panelurilor manual, Sensititre Vizion, soft pentru interpretarea rezultatelor Sensititre SWIN și Nefelometru.

Medii de cultură cromogene gata preparate, turnate în plăci petri 90mm



Brilliance™CRE Agar este un mediu cromogen care oferă posibilitatea identificării prezumtive a E. coli rezistente la carbapeneme și a grupului Klebsiella, Enterobacter, Serratia și Citrobacter (KESC) direct din probe clinice în 18 ore.
Brilliance ESBL Agar este un mediu cromogen pentru detectarea microorganismelor producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg.
Brilliance MRSA 2 Agar permite un screening rapid al tulpinilor MRSA, în numai 18 ore.
Brilliance VRE Agar este un mediu pentru detectarea enterococilor rezistenți la vancomicină (VRE). Mediul oferă posibilitatea identificării prezumptive a Enterococcus faecium și Enterococcus faecalis direct din probele clinice în 24 de ore.
Brilliance Candida, detecția Candida sp. cu semnificație clinică
Brilliance UTI, identificarea și diferențierea tuturor microorganismelor care pot cauza infecții ale tractului urinar

lor sintetici de hemoglobină, este asociată cu numeroase efecte secundare, inclusiv hipertensiune arterială și risc crescut de infarct miocardic, în prezent evitându-se utilizarea clinică. O altă strategie potențială, producția de celule sanguine in vitro. Având în vedere aceste preocupări serioase, surse alternative de eritrocite sunt căutate, fiind esențiale pentru viitor. În consecință, sunt în curs de desfășurare numeroase eforturi pentru a extinde precursorii eritroizi și a-i diferenția in vitro, în eritrocite mature.

O mai bună înțelegere a eritropoiezei normale va duce la îmbunătățirea generării in vitro de eritrocite complet mature. Expansiunea extinsă in vitro a eritroblastelor embrionare și dezvoltarea precursorilor eritroizi ca potențial produs de transfuzie, ar putea ajuta la rezolvarea problemelor și, în cele din urmă, și-ar găsi un loc în tratamentul pacienților cu anemii acute și cronice.

Oamenii sintetizează mai mult de 2 milioane de globule roșii în fiecare secundă pentru a menține o masă de globule roșii la starea de echilibru constând din mai mult de $2,5 \times 10^{13}$ eritrocite.

Aproximativ 1% din eritrocite sunt eliminate din circulație în fiecare zi, iar menținerea masei medii a eritrocitelor adulților de $2,5 \times 10^{13}$ necesită o producție zilnică de 1% eritrocite de înlocuire. Aceste numere masive de eritrocite sunt derivate dintr-un număr mic de celule stem hematopoietice care se diferențiază în progenitori angajați în descendență, capabili să formeze colonii de celule eritroide în medii semisolide.

Producția de concentrate eritrocitare în scop clinic va necesita identificarea surselor de celule care pot fi exploatate și utilizate în mod fiabil pentru a dezvolta o procedură de producție foarte scalabilă care recapitulează procesul de eritropoieză prezentat pe scurt mai sus.

Sunt luate în considerare trei surse majore de celule: celule stem circulante și celule progenitoare de la adulți, celule stem și celule progenitoare din sângele din cordonul ombilical, celule stem pluripotente.

In vivo, eritropoieza provine dintr-un număr mic de celule stem hematopoietice care generează un număr tot mai mare de progenitori implicați în descendență, denumite unități formatoare de burst eritroide și unități formatoare de colonii eritroide, care generează ulterior precursori eritroizi denumiți proeritroblaste, eritroblaste bazofile, eritroblaste policromatofile și eritroblaste ortocromatice, ce acumulează hemoglobina și își condensează nucleul. Enuclearea are ca rezultat generarea de reticulocite care pierd toate organitele interne pentru a deveni eritrocite mature.

Eritropoieza a fost modelată in vitro prin utilizarea a două sau mai multe etape de cultură lichidă. Primul pas este de obicei asociat cu extinderea progenitorilor eritroizi multipotențiali și specifici. In vitro, dexametazona face sinergie cu eritropoietina și factorul de celule stem pentru a induce eritroblastele imature să sufere diviziuni celulare de auto-reînnoire. Când culturile sunt pornite din țesuturi hematopoietice nou-născute sau adulte, auto-reînnoirea eritroblastelor este în cele din urmă restricționată.

În contrast, atunci când culturile sunt inițiate din sacul vitelin sau din ficatul fetal timpuriu sau din celule stem embrionare diferențiate care conțin progenitori eritro-mieloizi, eritroblastele pot suferi o auto-reînnoire extinsă in vitro. Când dexametazona și SCF sunt îndepărtate din culturi, aceste eritroblaste completează maturarea terminală. Generarea in vitro de eritrocite este acum posibilă. A apărut conceptul de eritrocite cultivate, care răspunde provocărilor prezente și viitoare ale transfuziei de sânge.

În viitor, este acum o chestiune de proiectare a unei tehnologii de producție la scară largă, care să permită generarea de eritrocite cultivate din celule stem, într-un mod similar cu producția în masă a unui medicament. Această abordare este emblematică pentru problemele pe care medicina regenerativă va trebui să le depășească pentru toate indicațiile sale, și anume proiectarea unor instrumente de bioinginerie la scară largă pentru a putea realiza studii clinice. Revoluția celulelor stem deschide potențial calea către sânge pentru toată lumea, făcându-l suficient cantitativ, disponibil permanent și fără nici un risc de transmitere a agenților infecțioși. Într-adevăr, acum se pot produce in vitro cantități mari de eritrocite cultivate din mai multe tipuri de celule stem umane. Toți pașii de cercetare au fost finalizați cu succes, inclusiv demonstrarea fezabilității injectării umane.

Ușor accesibile, celulele stem hematopoietice au fost utilizate pe scară largă la nivel mondial de peste 30 de ani ca alternativă la transplantul de măduvă osoasă pentru tratamentul bolilor de sânge.

Tehnologiile de colectare, preparare și congelare sunt bine controlate. Celule stem din sângele periferic sunt ușor accesibile. Celule stem din sângele periferic sunt mobilizate prin administrarea de factor de creștere la donator, ceea ce facilitează eliberarea temporară a acestor celule din măduva osoasă și apoi sunt ușor de obținut din sânge. Celule stem sunt, de asemenea, obținute din sângele din cordonul ombilical. Este disponibilă o rețea internațională de bănci de sânge din cordonul ombilical, care include aproape 1 milion de unități. Aceasta este o sursă care ar putea fi utilă pentru selectarea principalelor fenotipuri de eritrocite (ABO, Rh, Kell). Celule stem e au multe puncte forte: native, prin urmare nemodificate genetic, nu pun nici o problemă de acceptare de către agențiile de reglementare; au o capacitate mare de proliferare și diferențiere, ceea ce înseamnă că echivalentul a câteva sute de unități ar putea fi generat dintr-o singură probă de sânge mobilizată. Principala lor limitare este producția de lot și dependența de donatori.

Celulele stem pluripotente induse (iPSC), (Yamanaka, 2007), obținute prin reprogramarea oricărui tip de celulă adultă diferențiată, posedă carac-

MedAZ

Consumabile Medicale de la A la Z

WWW.MEDAZ.RO | 0726.706.309

CONSUMABILE GINECOLOGICE

CONSUMABILE LABORATOR

CONSUMABILE GENERALE

CONSUMABILE CHIRURGICALE

CONTROLUL SĂNĂTĂȚII

PRODUSE DEZINFECȚIE

MOBILIER MEDICAL

PRODUSE CURĂȚENIE ȘI IGIENĂ

Un act medical de cea mai bună calitate este dependent şi de aparatura şi consumabilele medicale utilizate. De aceea, la MedAZ vă punem la dispoziție o ofertă generoasă de produse şi consumabile medicale de cea mai bună calitate. Suntem o firmă de distribuție consumabile medicale şi de laborator cu experiență. Echipa noastră vă oferă tot suportul necesar pentru achiziționarea produselor de care aveți nevoie. Vă punem la dispoziție servicii sigure, eficiente şi complete, pentru a susține eficiența şi calitatea actului medical.
Asigurăm calitatea şi diversitatea produselor, prețuri accesibile şi oferte avantajoase.
Suntem atenți la nevoile şi la dorințele tale şi venim în sprijinul actului medical cu o gamă variată de produse şi consumabile medicale de calitate excepțională. Răspundem cu promptitudine şi eficiență solicitărilor dumneavoastră şi vă oferim cele mai bune soluții pentru reuşita în activitatea desfăşurată.
La MedAZ – consumabile medicale de la A la Z, găsiți, aşa cum sugerează şi numele, consumabile medicale de la A la Z. Fie că vorbim de dezinfectanți, mânuşi examinare latex, plasturi, fire sutură, produse chirurgicale, măşti de protecție, halate medicale, recipiente pentru prelevarea şi depozitarea probelor biologice, seringi, ace sau branule, aici găsiți soluția integrată. Dispunem de consumabile medicale pentru orice fel de spațiu, domeniu medical. Asigurăm promptitudine în preluarea comenzilor, tot suportul de care ai nevoie la alegerea produselor şi realizarea comenzii, disponibilitatea produselor, seriozitate şi profesionalism.
Vă invităm să consultați portofoliul nostru de produse pentru a vă convinge de calitatea şi diversitatea produselor noastre şi vă aşteptăm cu drag comenzile.

Contact:
www.medaz.ro
office@medaz.ro
0771 449 961

teristicile celulelor stem pluripotente embrionare, capacitate nelimitată de proliferare in vitro și capacitatea de a diferenția orice tip de celule din organism. Celulele stem pluripotente induse au numeroase avantaje față de celulele stem embrionare: distrugerea embrionilor nu este necesară, ceea ce înseamnă că apar mai puține probleme etice; ei nu suferă de alegerea extrem de limitată a donatorilor; pot fi obținute de la donatori voluntari selecționați cu grijă. Prin urmare, celulele stem pluripotente induse sunt de interes pentru producția potențială a unui număr nelimitat de unități pentru transfuzii de sânge. Cu toate acestea, dacă diferențierea lor este controlată, creșterea capacității lor de proliferare rămâne o provocare pe care numeroase echipe din întreaga lume încearcă să o depășească. Prin urmare, producția industrială de celule stem pluripotente induse sigure poate necesita câțiva ani în plus de cercetare.

O altă alternativă mai recent explorată este generarea de linii progenitoare eritroide imortalizate. Scopul este de a modifica genetic celulele stem umane astfel încât acestea să prolifereze la infinit în stare nediferențiată și să poată, la cerere, să fie induse să se diferențieze în eritrocite. Acest lucru oferă potențialul de a oferi o sursă nelimitată de celule stem pentru producerea eritrocitelor de cultură, cu toate avantajele celulele stem pluripotente induse, dar cu capacități de proliferare și maturare așteptate, semnificativ mai mari. Totuși aceste linii sunt, de asemenea, organisme modificate genetic care vor fi supuse cerințelor agențiilor de reglementare.

Prin însăși concepția lor, omenirea este îndreptățită să se aștepte la beneficii reale de la aceste populații eritrocite de cultură în comparație cu transfuzia clasică. În special, s-a stabilit că durata de viață a unei populații eritrocite de cultură este mai mare decât cea a unei populații native eritrocite. Acest lucru se datorează naturii omogene a unei populații tinere de eritrocite de cultură în comparație cu o populație de eritrocite native care este eterogenă ca vârstă. În contextul unei viitoare aplicații clinice, această observație este majoră deoarece prezice o eficiență a transfuziei semnificativ mai mare pentru acest nou produs sanguin și, prin urmare, o scădere a numărului de transfuzii necesare și, în consecință, costuri mai mici ale îngrijirii pacientului. Prin urmare, se poate aștepta o eficacitate îmbunătățită a transfuziei, ceea ce ar face din aceasta un atu major.

În condiții normale, 2-3% din totalul pacienților transfuzați dezvoltă anticorpi împotriva unuia sau mai multor antigeni de grup sanguin. Proporția de pacienți care dezvoltă acești anticorpi crește odată cu numărul de transfuzii primite, iar în unele populații de pacienți transfuzați cronic, aloimunizarea împotriva antigenelor eritrocitelor poate apărea la 20-40% dintre pacienți, conducând în unele cazuri la un impas transfuzional. Având capacitatea de a selecta donatori de celule stem cu fenotipuri de celule roșii de interes, eritrocitele de cultură pot fi utilizate pentru a transfuza pacienții aloimunizați. S-a demonstrat că folosind un singur donator selectat pentru particularitatea fenotipului său eritrocitar (dintre cele mai multe zece sisteme imunogene), ar fi posibil să fie compatibil cu 95% dintre pacienții aloimunizați și că zece donatori ar acoperi 99% din pacienții aloimunizați, cazurile rămase corespunzând așa-numitelor grupe sanguine „rare". Prin urmare, ne referim la conceptul mult așteptat de „eritrocite universale" de la descoperirea primei grupe sanguine în 1900. Selectarea donatorilor pe principalele sisteme de grupe sanguine va răspunde la impasul transfuziional și, în cele din urmă, va evita riscul de aloimunizare în populațiile în cauză. Reducerea riscurilor de aloimunizare este, prin urmare, un alt avantaj major așteptat.

Transmiterea agenților infecțioși cunoscuți sau emergenți este o preocupare constantă a transfuziei de sânge. Prin limitarea numărului de donatori diferiți, riscul transmiterii agenților infecțioși va fi mult redus. Prin urmare, se poate anticipa o reducere semnificativă a riscurilor infecțioase odată cu apariția eritrocitelor de cultură. Se poate aștepta ca disponibilitatea permanentă a eritrocitelor de cultură să permită și o reducere semnificativă a constrângerilor logistice. În plus, disponibilitatea constantă a surselor de celule stem ar atenua problema penuriei de sânge.

Dezvoltarea unui astfel de produs sanguin labil, la un nivel fezabil din punct de vedere economic, ar rezolva aproape toate problemele actuale ale transfuziei de sânge. A trecut mai bine de o jumătate de secol de când a început căutarea unui substitut artificial pentru eritrocite. Până în prezent, acest lucru a fost oarecum nereușit și nu a apărut nici o alternativă pe termen scurt. Lecția care poate fi învățată este că este aparent imposibil să înlocuiești natura în acest domeniu, deoarece sângele este un țesut extrem de complex, dar toate acestea au întărit interesul pentru acest domeniu de cercetare.

Cercetarea fundamentală, chiar dacă nu este niciodată finalizată, a stabilit bazele principale ale acestei abordări. Momentul de a acționa este acum, adică prin producție industrială, pentru ca în sfârșit să se treacă la a realiza studiile clinice. Scopul ar trebui să fie acela de a proiecta o tehnologie industrială care să poată fi utilizată pentru generarea de concentrate eritrocitare, așa cum este în producția de medicamente. Va fi necesară implementarea tehnologiei pe un prototip de producție industrială, în condiții farmaceutice pentru a produce concentrate de eritrocite, pentru a realiza studii clinice și apoi a promova acest concept pentru dezvoltarea industrială.

Această abordare este emblematică pentru problemele pe care medicina regenerativă va trebui să le depășească pentru toate indicațiile sale, și anume proiectarea unor instrumente de bioinginerie la scară largă pentru a putea realiza studii clinice care să demonstreze superioritatea acestor noi abordări. Sperăm că aceasta va fi o realitate zilnică în următorii câțiva ani.

BIOLOGIE MOLECULARĂ

Panel boli **respiratorii**
Panel boli cu **transmitere sexuală**
Panel **parazitologie** fecală
Depistare **Streptococ de grup B** (amplificare izotermală) rezultate în 15-30 minute de la recoltare

DDS DIAGNOSTIC
Cercetare. Producție. Suport.

TESTE RAPIDE IVD

Boli infecțioase, markeri inflamatori, tumorali, cardiaci, endocrinologici, nefrologici, diabetici, ginecologici, gastroenterologici
Grupe de sânge + Rh, feritină, vitamina D, substanțe stupefiante

BOLI AUTOIMUNE

MEDICINĂ PERSONALIZATĂ

Monitorizare tratament: Infliximab/ Adalimumab/ Etanercept/ Certolizumab Pegol/ Golimumab/ Rituximab/ Secukinumab/ Tocilizumab/ Bevacizumab/ TRastuzumab/ Ustekinumab/ Vedolizumab

Kituri ELISA & CLIA

Point of care - Tehnologie TRF

CONTROALE INTERNE

Imunologie, Biochimie, Serologie

DDS Diagnostic. Focusați pe identificarea, dezvoltarea și comercializarea celor mai performante soluții de diagnostic și testare rapidă pentru laboratoare și cabinete medicale.

Contactează-ne!

Strada Vulcan Județul, Nr. 7, Sector 3, București
Vânzări: 0722188 442 | Suport Tehnic: 0799 755 622
sales@ddsdiagnostic.com | www.ddsdiagnostic.com

BIOMEDICA

Cepheid®
A better way.

Cepheid GeneXpert® Systems

- **Analizor RT-PCR complet automat**: extracție, amplificare,detecție
- **Rapid și sigur**: rezultate PCR în mai puțin de o oră pentru majoritatea testelor
- Design compact și scalabil
- **Tehnologie tip cartuș**: risc redus de contaminare, acces random, testare mix-and-match.

Panel teste Oncologie & Genetică

Cod produs	Denumire produs	Impachetare
GXBCRABLP190-CE-10	Xpert® BCR-ABL Ultra p190	10 teste/kit
GXBCRABL-10	Xpert® BCR-ABL Ultra (p210)	10 teste/kit
GXBCSTRAT4-CE-10	Xpert® Breast Cancer STRAT4	10 teste/kit
GXBLAD-CD-CE-10	Xpert® Bladder Cancer Detection	10 teste/kit
GXBLAD-CM-CE-10	Xpert® Bladder Cancer Monitor	10 teste/kit
GXNPM1-CE-10	Xpert® NPM1 Mutation	10 teste/kit
GXFIIFV-10	Xpert® FII & FV	10 teste/kit

ELITechGroup
EMPOWERING IVD

ELITe InGenius® este o soluție ușor de utilizat, de la probă la rezultat, dedicată diagnosticului molecular, care integrează extracția, amplificarea și interpretarea rezultatelor cu o flexibilitate fără precedent și o posibilitate de meniu de analiză.

ELITe InGenius® procesează 1 până la 12 mostre în piste paralele și independente.

ELITe InGenius® oferă laboratoarelor o capacitate de meniu nelimitată, combinând cel mai mare meniu de boli infecțioase CE-IVD disponibil pe un instrument de la probă la rezultat.

Biomedica Medizinprodukte Romania SRL
020335 Bucharest • B-dul Dimitrie Pompeiu nr. 5-7, Sector 2 • T +40 37 276 68 44
F +40 21 232 22 04 • office@bmgrp.ro • www.bmgrp.ro

BIOMEDICA

vircell
MICROBIOLOGISTS

VIRCLIA® LOTUS

Revoluția în serologia infecțioasă: orice test, orice probă, oricând. Analizor CLIA cu acces aleatoriu complet automatizat și încărcare continuă.

Permite rularea a peste 90 de markeri infecțioși într-un format monotest cu flexibilitate totală și fără a fi necesară încărcarea de reactivi la bord.

Primele rezultate sunt disponibile în 70 de minute și apoi, la fiecare 35 de secunde.
Tuburi de probă primare.
Funcția STAT: gestionarea urgentă a probelor.
Identificarea pozitivă a probelor și benzilor.

T2Biosystems®

T2Dx Instrument

- Direct din sângele integral
- Rezultate în 3 - 5 ore
- 1 CFU/mL LoD
- Ușor de operat
- Pe bază de cartușe

Panelurile T2Dx identifică cele mai mortale și răspândite specii care nu sunt adesea acoperite de terapia cu spectru larg.

T2Bacteria® Panel*
95.8% Sensitivity
98.1% Specificity

- Enterococcus faecium
- Staphylococcus aureus
- Klebsiella pneumoniae
- Acinetobacter baumannii
- Pseudomonas aeruginosa
- Escherichia coli

T2Candida® Panel
91.1% Sensitivity
99.4% Specificity

- Candida albicans
- Candida tropicalis
- Candida krusei
- Candida glabrata
- Candida parapsilosis

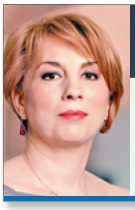
T2Resistance® Panel

- KPC
- OXA-48
- NDM/VIM/IMP
- CTX-M 14/15
  AmpC(CMY/DHA)
- vanA/B
- mecA/C

Biomedica Medizinprodukte Romania SRL
020335 Bucharest • B-dul Dimitrie Pompeiu nr. 5-7, Sector 2 • T +40 37 276 68 44
F +40 21 232 22 04 • office@bmgrp.ro • www.bmgrp.ro

Teste utile în screeningul cancerului de col uterin

Cancerul colului uterin este o problemă de sănătate publică în întreaga lume, afectând cu precădere femei între 35-50 ani aflate în perioada activă socială și profesională. În România, conform raportului GLOBOCAN din 2020, în fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 3.308 cazuri noi de cancer cervical, fiind înregistrate și peste 1700 de decese. Țara noastră se află primul loc în Uniunea Europeană la mortalitatea cauzată de cancerul de col uterin, deși, depistată din timp în stadii incipiente cu ajutorul testelor de diagnostic specifice, această maladie este curabilă[1].



As. Univ.
Dr. Antoanela Curici

Medic primar Medicină de Laborator, Director medical Synevo România

Pentru depistarea cancerului de col uterin, la nivel modial, se folosesc două tipuri de teste: citologia Babeș-Papanicolau (citologie cervico-vaginală) și genotiparea tulpinilor HPV de risc crescut (depistează prezența HPV, virusul Papilloma uman). Co-testarea reprezintă un prim pas în profilaxia cancerului de col uterin, o abordare de screening ce a fost adoptată de multe sisteme de sănătate din Europa. Scopul screening-ului cancerului cervical este de a preveni morbiditatea și mortalitatea prin acest tip de cancer.

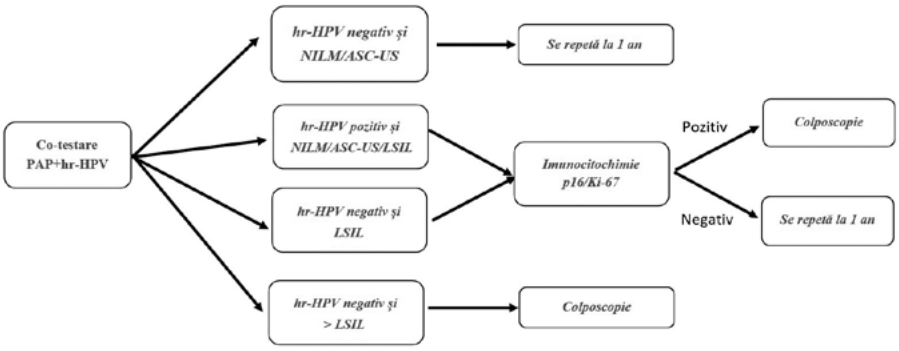
Majoritatea infecțiilor HPV sunt asimptomatice și nu prezintă manifestări clinice. Studiile epidemiologice indică faptul că peste 80% din femeile active sexual sunt infectate cu o tulpină HPV, marea majoritate (90%) a infecțiilor vindecându-se spontan, în decurs de 6-18 luni. Conform datelor actuale, infecția persistentă cu genotipuri HPV de risc crescut (risc oncogen crescut, hrHPV) reprezintă condiția necesară pentru dezvoltarea cancerului cervical și a leziunilor sale precursoare, leziunile intraepiteliale. Asocierea tipurilor HPV cu risc crescut cu neoplaziile de col uterin este în momentul de față bine stabilită, prezența acestora fiind demonstrată în peste 95% dintre cancerele colului uterin.

În 2012 Agenția Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului (IARC) a concluzionat că sunt dovezi suficiente privind implicarea în carcinogeneza cervicală a 12 tipuri HPV de risc crescut (HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58 and HPV59), acestea fiind considerate carcinogene și clasificate 1A. Pentru HPV68 există mai puține dovezi, motiv pentru care a fost considerat carcinogen 2A (probabil carcinogen).

În plus, alte 7 tipuri HPV înrudite filogenetic (HPV26, HPV53, HPV66, HPV67, HPV70, HPV73 și HPV82) au fost identificate în infecții HPV unice în anumite cazuri rare de cancer cervical, fiind considerate astfel posibil carcinogene (carcinogene clasificate 2B). Într-un studiu recent, Halec et al au arătat că cele 8 tipuri HPV probabil/posibil carcinogene (grupurile 2A si 2B) sunt biologic active în infecțiile unice și afectează aceleași căi celulare ca și tipurile HPV considerate pe deplin carcinogene (grupul 1A)[2;3].

Genotipul HPV 16 este considerat cel mai carcinogen, fiind responsabil de aproximativ 55-60% din toate cancerele cervicale. Persistența timp de 1 an sau 2 ani a acestui genotip prezintă un risc de 20-30% de dezvoltare a CIN3 (neoplazie intraepitelială cervicală) sau de leziuni mai avansate (CIN3+); CIN3 netratat are 30% probabilitate de a conduce la cancer cervical invaziv în decurs de 30 ani, în timp ce doar 1% din CIN3 tratate vor deveni invazive1. Este urmat de genotipul HPV 18 ce este implicat în 10-15% din cazuri, iar celelalte genotipurilor fiind responsabile de restul de 25-35% dintre cancerele cervicale.

Testele HPV care permit amplificarea regiunilor genomice specifice tipurilor HPV îmbunătățesc specificitatea detecției și în plus, prin alegerea secvențelor țintă la nivelul genelor E6 și E7 nu există riscul de a obține un rezultat fals-negativ în cazurile rare în care s-a produs deleția regiunii L1 ca urmare a integrării genomului viral în genomul celulei gazdă. Genotiparea extinsă conduce la o evaluare mai precisă a persistenței genotipurilor HPV specifice la femeile care participă la programele de screening și în final la o stratificare mai bună a pacientelor în funcție de gradul de risc[4;5;6].



Testul imunocitochimic CIN2+ este un test predictiv utilizat pentru evaluarea calitativă a coexpresiei celulare a proteinelor p16 şi Ki67 pe material citologic cervico-vaginal. Acest test permite identificarea cu înaltă sensibilitate (94%) şi specificitate (97,5%) a riscului de progresie către leziuni cervicale intraepiteliale de grad înalt (CIN2+)[7,8].

Proteina p16 este implicată în controlul ciclului celular, iniţiind un mecanism de blocare a diviziunii celulare prin încetinirea progresiei din faza G1 în faza S. Astfel, în mod normal proteina p16 acţionează ca un factor supresor tumoral, blocând multiplicarea necontrolată a celulelor infectate cu HPV. În infecţiile HPV persistente, are loc sinteza oncoproteinelor virale E6 şi E7, care inactivează genele supresoare tumorale p53 şi RB conducând la instabilitatea genomică a celulelor epiteliale şi la proliferarea necontrolată a acestora[9].

Oncoproteina E7 inhibă funcţia proteinei retinoblastomului (pRB) şi abilitatea acesteia de a lega factorul de transcripţie E2F, ceea ce conduce la acumularea (supraexpresia) proteinei p16 care devine detectabilă imunocitochimic. Supraexpresia p16INK4a marchează momentul critic al transformării oncogenice a celulelor cu infecţie HPV şi este utilizată ca biomarker pentru leziunile cervicale precanceroase şi canceroase[10].

Proteina Ki67 este un marker de proliferare celulară şi este exprimată în nucleul celulelor proliferative (e.g. celulele din stratul parabazal al epiteliului cervical normal). Asocierea în aceeaşi celulă a expresiei p16 şi Ki67 indică perturbarea ciclului celular ca marcă directă a activităţii oncogenice a HPV şi reprezintă un criteriu obiectiv pentru selectarea pacientelor cu risc crescut de leziuni cervicale de grad înalt în vederea evaluării colposcopice.

Nu toate infecţiile cu un tip HPV de risc crescut sunt asociate cu un rezultat anormal al testului Papanicolau. Prin urmare, algoritmul de testare de mai jos ia în considerare o abordare integrativă, combinând genotipul HPV identificat, împreună cu tipul de leziune evidenţiat la testul Papanicolau, urmat de testare imunocitochimică p16/Ki-67 şi care se încheie cu o colposcopie numai dacă sunt îndeplinite mai multe criterii pozitive.

O strategie optimă de screening este identifică leziunile precursoare capabile să progreseze către cancer invaziv şi, în acelaşi timp, evită detectarea infecţiilor HPV tranzitorii. De aceea, screening-ul combinat (PAP+HPV), alături de testarea imunocitochimică CIN2+, atunci când medicul o recomandă, oferă mai multe informaţii medicale, putând fi detectate atât infecţii genitale, cât şi prezenţa unor celule modificate la nivel cervical, dintr-o singură recoltare. Astfel, este evitat disconfortul legat de repetarea recoltării unei noi probe de celule cervicale pentru testări ulterioare. Obţinerea unui rezultat negativ la ambele teste conferă garanţia că riscul unui cancer cervical neidentificat este foarte redus.

Depistarea leziunilor colului uterin într-o etapă timpurie a carcinogenezei şi abordarea integrată a informaţiilor clinice şi citologice, cu adaptarea conduitei diagnostice şi terapeutice conform unor protocoale larg acceptate reprezintă cheia în scăderea incidenţei leziunilor precanceroase de grad înalt şi a cancerului invaziv.

Bibliografie:

1. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf
2. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? J Pathol. 2014 Dec;234(4):431-5.
3. Halec G, Alemany L, Lloveras B, Schmitt M, Alejo M, Bosch FX, et al. Retrospective International Survey andHPV Time Trends Study Group. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. J Pathol. 2014 Dec;234(4):441-51.
4. Ejegod DM, Serrano I, Cuschieri KS, Nussbaumer WA, Vaughan LM, Ahmad AS et al, Clinical Validation of BD OnclarityTM HPV AssaY Using a Non-Inferiority Test. J Med Microb Diagn 2013, S3: 003
5. Wright TC Jr, Stoler MH, Agreda PM, Beitman GH, Gutierrez EC, Harris JM, et al. Clinical performance of the BD Onclarity HPV assay using an adjudicated cohort of BD SurePath liquid-based cytology specimens. Am J Clin Pathol. 2014 Jul;142(1):43-50.
6. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, Bogers J, Dachez R, Denton K, Hariri J, Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J,et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. See comment in PubMed Commons belowAm J Clin Pathol. 2012 Apr;137(4):516-42.
7. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, Kommoss F, Löning T, Ordi J, Regauer S, Ridder R. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. Gynecol Oncol. 2011 Jun 1;121(3):505-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.02.033. Epub 2011 Mar 21.
8. Keller T, von Knebel Doeberitz M, Neumann HH, Puig-Tintore LM, Sideri M, Rehm S, Ridder R; PALMS Study Group. Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study. J Natl Cancer Inst. 2013;105(20):1550-1557); PUBMED: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096620.
9. Tornesello ML, Buonaguro L, Giorgi-Rossi P, Buonaguro FM. Viral and Cellular Biomarkers in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, Volume 2013, Article ID 519619, 10 pages, https://dx.doi.org/10.1155/2013/519619
10. Tsutsui T, Kumakura S, Yamamoto A, Kanai H, Tamura Y, Kato T, Anpo M, Tahara H, Barrett JC. Association of p16INK4a and pRb inactivation with immortalization of human cells. Carcinogenesis vol.23 no.12 pp.2111–2117, 2002

„Citometria în flux este permanent adaptată cerințelor diagnosticului profund"

Interviu realizat cu Prof. Dr. Horia Bumbea, Președintele Asociației de Citometrie, Vicepreședintele Societății Române de Hematologie

Citometria în flux este o metodă modernă, complexă și performantă de analiză celulară. Care sunt ultimele noutăți și inovații din domeniu?

Citometria în flux este o metodă de analiză celulară cu multiple aplicații, de la imunofenotiparea celulară la analiza fluxurilor ionice prin membrana celulară, a microparticulelor sau utilizări în microbiologie, având aplicații nu doar în medicină sau biologie dar și în diferite aplicații industriale. Fiind o metodă de analiză utilizată curent în diagnostic, este permanent adaptată cerințelor diagnosticului profund, iar utilizarea analizei multiparametrice prin intermediul unor software-uri performante reprezintă un mijloc care crește eficacitatea de diagnostic. Nu în ultimul rând, utilizări recente ale acestei metode de analiză sunt folosite în evaluarea poluării, ceea ce arată nu doar ingeniozitate, dar și posibilitățile multiple de utilizare a acestei metode de analiză.

Este necesară revizuirea protocoalelor naționale pentru a ne alinia cu abordările internaționale actuale?

Cu siguranță, trebuie să ne updatăm ghidurile și protocoalele la noile recomandări ale consensurilor internaționale. În general, prin ghidurile de diagnostic și tratament elaborate de către Societatea Română de Hematologie practica acest lucru și în curând vom avea versiunea cea mai recentă a acestora. Imunofenotiparea prin citometrie în flux este cuprinsă în aceste ghiduri fiind de altfel metoda standard de diagnostic în leucemii acute, cronice, dar și în monitorizarea bolii minime reziduale.

Utilizarea inteligenței artificiale a luat amploare în ultima perioadă. Se folosește și pentru determinarea diagnosticelor prin citometrie în flux?

Cu siguranță inteligența artificială va pătrunde din ce în ce mai mult în diagnostic, și avem chiar în cadrul congresului de anul acesta o lucrare care prezintă o astfel de încercare de a optimiza diagnosticul prin utilizarea inteligenței artificiale.

Vă rugăm să ne oferiți câteva exemple de boli unde această metodă este utilă.

Imunofenotiparea celulară este metoda de elecție de tipizare a leucemiilor acute, leucemiei limfocitare cronice, a unor tipuri de limfoame nonhodgkiniene, și permite identificarea liniei celulare dar și a stadiului de maturație a celulei maligne. Este de asemenea metoda standard de diagnostic în Hemoglobiunuria paroxistică nocturnă. Posibilitatea de a identifica o celulă tumorală cu o sensibilitate de peste 10-5, face din această metodă o cale de a analiza boala minimă reziduală cu o sensibilitate echivalentă cu tehnicile de biologie moleculară.

Ce aplicații ale citometriei de flux au fost dezvoltate în domeniul imunologiei? Dar pentru analiza noilor medicamente in vitro?

În domeniul imunologiei este extrem de utilă această metodă care permite identificarea subseturilor limfocitare, cuantificarea diferitelor subpopulații limfocitare inclusiv măsurarea activității acestora. Imunodeficiențele sunt de asemenea un domeniu în care prin această analiză se poate stabili un diagnostic precis extrem de util în elaborarea strategiei terapeutice.

Leucemia mieloidă acută de la diagnostic până la boala reziduală măsurabilă prin citometrie în flux multiparametrică – ne puteti dezvolta această temă?

În leucemia mieloidă acută sunt definite mai multe subtipuri morfologice, care însă pot fi diagnosticate cu o precizie de 60-70% în cazul în care avem un morfolog cu expertiză. Utilizarea imunofenotipării multiparametrice permite creșterea sensibilității de diagnostic la peste 90%, și permite tipizarea completă a celulei leucemice, inclusiv a diferitelor subclone, care pot rezista terapiei de inducție. Leucemia mieloidă acută fără diferențiere reprezintă un subtip diagnosticat exclusiv prin imunofenotipare, iar in subtipurile fără maturație imunofenotiparea este crucială în diagnosticul diferențial cu leucemia limfoblastică cu celulă de talie medie, așa-numitul subtip morphologic L2 n din clasificarea FAB. Sunt doar câteva exemple ale importanței imunofenotipării în diagnosticul acestor leucemii. În același timp, deoarece doar puțin peste jumătate din cazuri au asociate modificări genetice recurente sau mutații genice care permit și analiza bolii minime reziduale, prin imunofenotipare reușim să analizăm boala minimă reziduală la peste 90% dintre cazuri, inclusiv să identificăm imunofenotipul celulei stem leucemice.

Oferim rezultate de încredere pentru luarea deciziilor bazate pe dovezi

BioSystems

Hemoragii Oculte (FOB) | Calprotectina (FCAL)

Adresa:
Strada Amurgului nr. 29A bis,
Popești-Leordeni, Ilfov.

Tel / Fax:
021 335 78 15 / 021 335 78 13

e-mail:
office@biosystems-diagnostic.ro

Caracteristicile testelor:
Standard și controale lichide pentru ușurință în utilizare.
Rezultate cantitative obținute în timp scurt.
Posibilitatea de modificare a pragului la valorile stabilite de laborator.
Stabilitate bună la bord a reactivilor (30 de zile).
Posibilitatea de a utiliza același tub de probă pentru ambele analize: FOB și FCAL.

Clinical analysis

human - centred biotech

BioSystems - Romania

www.biosystems.global

TOP DIAGNOSTICS

XN-1000

XN

XN-1000 Pure

XN-1500

XN-2000

TOGETHER FOR A VIBRANT AND DARING FUTURE IN DIAGNOSTICS

HAEMATOLOGY - XN SERIES

Know more. Decide with confidence. Act faster.

XN-9100 Maximum Workload*

XN-9100 Workload Balance

XN-9100 Sorting & Archiving**

XN-9100 Compact Integration

-3100

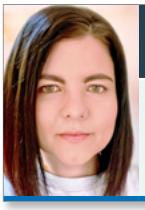
** Analizor TOSOH HLC-723 G11 produs de TOSOH Corporation (HbA1c)*
*** Interrliner produs de RR Mechatronics (VSH)*

021.310.0774 • marketing@topdiag.com

Recomandări recente privind markerii moleculari testați în cancerul pulmonar tip NSCLC

Latest recommendations in molecular markers tested in NSCLC lung cancer

Deși medicina este într-o continuă evoluție în ceea ce privește terapia țintită a cancerului pulmonar, cu precădere a cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC), acesta rămâne una dintre principalele cauze de deces la nivel mondial, afectând din păcate atât persoanele fumătoare, cât și cele nefumătoare. Din punct de vedere histologic, NSCLC este împărțit în adenocarcinom, carcinom cu celule scuamoase (SCC) și carcinom cu celule mari. Deși chimioterapia pe bază de platină a reprezentat ani de zile tratamentul standard, în prezent abordarea personalizată („terapia țintită") s-a dovedit a fi mai eficientă, studiile indicând creșterea ratei de supraviețuire fără progresie tumorală și procentul total de supraviețuitori. Pentru stabilirea unui tratament cu o rată de succes cât mai mare, în completarea diagnosticului histopatologic și a testelor imunohistochimice, testele de biologie moleculară identifică mutații în oncogene implicate în NSCLC, care reprezintă ținte terapeutice.



Biolog Drd. Ester Andreea Cohn

GRAL Medical

Biolog Medical Principal Dr. Ecaterina Tataru

GRAL Medical

Abstract

Although medicine is constantly evolving in terms of targeted therapy for lung cancer, especially non-small cell lung cancer (NSCLC), this disease remains one of the main worldwide causes of death, unfortunately affecting both smokers and non-smokers. NSCLC can be divided into adenocarcinoma, squamous cell carcinoma (SCC) and large cell carcinoma. Although platinum-based chemotherapy has been the standard treatment for years, currently the targeted therapy has proven to be more effective, studies indicating an increase in the survival rate without tumor progression and the overall percentage of survivors. In order to establish a treatment with higher possible success rate, in addition to histopathological diagnosis and immunohistochemistry tests, molecular biology tests identify mutations in oncogenes involved in NSCLC, which represent therapeutic targets.

Introducere

Conform ghidurilor internaționale, diagnosticul de adenocarcinom pulmonar trebuie urmat de testarea unor markeri moleculari, astfel că se recomandă testarea expresiei PD-L1 și ALK, precum și testarea mutațiilor în gena EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), principala țintă pentru *inhibitorii tirozin-kinazici* (TKI) utilizați în prezent în terapia pacienților cu NSCLC. În cazul pacienților care nu prezintă mutații în gena EGFR sau răspuns favorabil la chimioterapie, în ghidurile internaționale a fost introdusă recomandarea de testare a altor markeri suplimentari, precum: KRAS (mutația G12C), ROS1, ERBB2/HER2, NTRK1/2/3, MET, RET, BRAF (V600E). În panelurile extinse de NGS (*Next Generation Sequencing*) se pot include și alte gene, precum FGFR3, MAP2K1, NRAS, PIK3CA.

Tipuri de probe și metode de testare

Metodele de testare variază în funcție de markerul molecular testat, în funcție de tipul de mutație. Dacă în cazul expresiei PD-L1 și rearanjamentelor genei ALK, imunohistochimia (IHC) este metoda de testare acceptată, datorită raportului cost-eficiență, pentru testarea mutațiilor în genele EGFR, BRAF și KRAS este utilă tehnica *Real-Time PCR*. În cazul genelor ROS1, NTRK, RET, metoda de testare de elecție este FISH (*hibridizare in situ fluorescentă*) sau, preferabil, atunci când este posibil, secvențierea de ultimă generație a unui panel de gene mai complex (NGS bazat pe ADN sau, în cazul fuziunilor, mai degrabă pe ARN).

În general, testarea prezenței markerilor moleculari pentru NSCLC se realizează din țesut inclus în parafină, recoltat prin tehnici minim invazive de biopsiere. Clinicianul care realizează biopsia trebuie să asigure prelevarea unei cantități suficiente de țesut atât pentru diagnosticul histopatologic și pentru testele IHC, cât și pentru testele moleculare. În cazul în care țesutul nu este suficient se poate apela la testarea ADN tumoral circulant din plasmă/biopsia lichidă, cu mențiunea că această metodă este una cu sensibilitate mai scăzută comparativ cu testarea din țesut si nu este validată pentru mulți markeri moleculari (cu excepția EGFR, KRAS și BRAF).

Conform NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) testarea markerilor moleculari se recomandă pacienților cu NSCLC NOS, adenocarcinom sau carcinom cu celule mari metastatic (stadiul IV), dar poate fi luată în considerare și pentru pacienții cu carcinom scuamos metastatic. De asemenea, unii markeri precum EGFR au început să fie recomandați și pacienților cu stadii incipiente rezecabile, un rezultat pozitiv putând pune la dispoziție tratamentul de primă linie cu TKI. În Europa, specialiștii recomandă minim testarea PD-L1 și diverse teste moleculare (în majoritatea țărilor fiind disponibilă testarea PD-L1, ALK și EGFR, decontată în principal de companiile farmaceutice) în cazul pacienților cu NSCLC non-scuamos și a celor cu forme de carcinom scuamos fără celule mici, care să nu fie fumători/foști fumători.

Cel mai recent ghid realizat prin colaborarea IASLC (*International Association*

Sistem automat identificare și antibiogramă de tip „benchtop", AUTOF MS2000, Producător: Autobio
Laser cu azot 355 nm cu focalizare fixă
Durata de viață a laserului: minim 6.900.000.000 de impulsuri laser de tip „shots"
Pompă vacuum de 1*10-7 mbar
Timpul de așteptare de maxim 70 secunde.
Capacitate de lucru: minim 950 teste/oră
Repetabilitate masă: CV<0.02%
Acces la sistemul LIS și HIS."

Analizor imunologie chemiluminiscență CM-180, Producător: Dirui
Capacitate: Maxim 90 de probe simultan;
Viteză de lucru: 180 teste/oră;
Timp necesar până la obținerea primului rezultat: 11 minute;
Prezintă funcția STAT;
Număr poziții reactivi: 25 de poziții
Conexiune LIS: Posibilitate de conectare LIS/HIS
Marcaj CE /IVD

Toxinometru pentru analiza beta-glucanului LIMUSAVE MT-7500, producător Fuji Wako
10 poziții de măsurare, extensibile până la 30 prin utilizarea a două module de extensie LIMUSAVE MT-7500. Acces aleatoriu la pozițiile de măsurare. Măsurarea începe automat după plasarea probei(e) Calibrare prin citirea unui card de calibrare prin cod de bare. Compatibilitate LIMS. Timp de măsurare maxim 90 de minute. Procedura simplă de testare fără a utiliza un banc de lucru cu flux laminar

Stație de lucru de automatizată Fluent®, producător Tecan
Avantaje: Ușor de utilizat - combină operarea intuitivă cu flexibilitatea de a automatiza procese complexe. Interfață de operator cu ecran tactil standardizat. Configurare ușoară, cu dezvoltare de script prin glisare și plasare, simulări în timp real, programare ușoară și operare fără efort
Software-ul FluentControl™ simplifică orice aplicație Grafică 3D pentru simulare în timp real și vizualizare offline. Funcția de oprire și reluare activă permite acces instantaneu la platforma de lucru unui ciclu de rulare. Pipetare de mare performanță. Până la 16 canale de pipetare individuale

Proton Impex 2000 SRL

Proton Impex 2000 SRL
63, Trilului Street, 030401 Bucharest;
Tel/Fax: +40.21.224.5281;
E-mail: office@proton.com.ro
Website: http://proton.com.ro
www.imagisticamedicala.ro
www.shimadzumedical.ro

for the Study of Lung Cancer), AMP (*Association for Molecular Pathology*) și CAP (*The College of American Pathologists*) în 2018, recomandă și testarea ROS1 la toți pacienții cu adenocarcinom și testarea mutațiilor în genele BRAF, KRAS, RET, ERBB2, MET, NTRK la pacienții cu rezultate negative la testarea EGFR, ALK, ROS1 sau la pacienții tratați cu TKI, la care a apărut fenomenul de rezistență și progresia bolii.

PD-L1 ȘI ALK: În momentul de față, în România se recomandă pentru toți pacienții diagnosticați cu NSCLC testarea în primă fază a PD-L1 și ALK, analiza acestora fiind de altfel cel mai la îndemână de realizat, IHC fiind aprobată ca metodă standard (validarea unor kituri de anticorpi cu specificitate mare pentru ALK a eliminat necesitatea confirmării prin FISH). Mutația cel mai frecvent identificată la nivelul ALK este fuziunea genică cu EML4, identificată frecvent la pacienți în stadii avansate de boală.

EGFR: Mutațiile în gena EGFR se testează la pacienții cu NSCLC, în special cu adenocarcinom, de la stadiul I până la stadiul III, inclusiv pacienții cu metastaze. Frecvența mai mare a fost raportată la femei, persoane tinere și nefumătoare, astfel: mutații comune (cele mai frecvente fiind L858R și deletiile în exonul 19 - asociate cu sensibilitate la TKI), urmate ca frecvență de inserția în exonul 20 (pentru care în anul 2021 a fost aprobată o nouă *terapie țintită*). Testarea acestor mutații se realizează pe scară largă prin *Real-time PCR sau NGS*, testele IHC nefiind recomandate.

Studii recente indică posibilitatea apariției rezistenței la tratamentul de primă linie recomandat frecvent în prezent – osimertinib - TKI de generația III (apariția mutației de rezistență C797X, apariția amplificării genei MET, tranziția la carcinom cu celule mici).

ERBB2/HER2: O altă genă de interes ce codifică un receptor din familia receptorilor tirozin-kinazici este ERBB2/HER2 (noutate în ghidul NCCN 2023, mutații asociate în procent mare cu apariția metastazelor cerebrale). Aceasta suferă de obicei inserții/deleții în exonul 20, existând în acest caz și un agent terapeutic țintit recomandat.

ROS1: Mutațiile în gena ROS1 (predominant rearanjamente și fuziuni - cel mai frecvent partener genic fiind CD74) apar la 1-2% din pacienții cu NSCLC, ghidurile internaționale recomandând testarea acestora la toți pacienții cu adenocarcinom, iar conform NCCN și la pacienții cu NSCLC NOS metastatic și alte tipuri de NSCLC non-scuamos. Metoda standard de testare este reprezentată de FISH, dar ghidurile permit exclusiv pentru screening și testarea prin IHC. Și în cazul acestor mutații se poate instala fenomenul de rezistență.

KRAS: În cazul pacienților cu NSCLC, mutațiile în gena KRAS apar de obicei în codonul 12, identificându-se mai frecvent la persoanele fumătoare. Până de curând, prezența unei astfel de mutații era asociată cu un prognostic negativ, pacienții fiind tratați cu o combinație de chimioterapie și imunoterapie. În 2021, s-a aprobat însă un agent terapeutic țintit pentru mutația G12C, urmat de aprobarea în 2022 a unei alte molecule țintite. În general, mutațiile în gena KRAS nu se asociază cu mutații în alte oncogene, însă s-au identificat în câteva cazuri asocieri cu mutații în gena EGFR, apariția lor fiind secundară, ca mecanism de rezistență la TKI. Apare în schimb la majoritatea pacienților un nivel crescut de exprimare al PD-L1. Metode de testare: Real-Time PCR, NGS.

BRAF: Mutații ale genei BRAF apar la 3-8% din pacienții cu NSCLC, în 54% din cazuri fiind vorba despre mutația punctiformă V600E, pentru care există și tratament țintit aprobat. Testarea se realizează prin Real-Time PCR sau NGS (IHC nu este validată ca metodă de testare).

MET: Mutațiile genei MET asociate cu NSCLC sunt reprezentate de: *MET ex14 skipping mutation* (cea mai frecventă, care presupune eliminarea exonului 14 la momentul splicing-ului alternativ și pentru care este aprobat un agent terapeutic țintit), creșterea numărului de copii genice, amplificarea și supraexprimarea proteinei MET, fuziuni ale genei MET (foarte rare). Se recomandă testarea prin NGS, dar strict mutația „MET ex14 skipping mutation" se poate identifica și prin *Real-Time PCR*. Testarea mutațiilor MET este foarte importantă pentru pacienții cu rezistență dobândită la TKI specifici pentru EGFR, apariția acestora fiind unul din cele mai întâlnite mecanisme de rezistență.

RET: Gena RET prezintă frecvent la pacienții cu NSCLC rearanjamente și fuziuni ce duc la supraexprimarea genei și respectiv a proteinei codificate, acești pacienți prezentând răspuns bun la inhibitorii RET administrați pe cale orală, indiferent de partenerul de fuziune al genei. Aceste variante se pot suprapune cu altele, de exemplu la nivelul EGFR, ROS1, BRAF, *METex14 skipping mutation* sau ALK. Metodele de testare nu sunt standardizate momentan, astfel că tehnica FISH prezintă sensibilitate destul de ridicată, în timp ce IHC nu este recomandată datorită existenței unei plaje largi de parteneri de fuziune, ca și tehnica Real-Time PCR (care poate detecta doar fuziuni cunoscute). Se recomandă în consecință utilizarea NGS.

NTRK1/2/3 și NRG1: Alți markeri de interes în NSCLC sunt NTRK și NRG1. NTRK1/2/3 prezintă rar fuziuni (pot apărea ca mecanism de rezistență la TKI specifici pentru EGFR) și rearanjamente, datele clinice cu privire la tratamentul țintit fiind limitate. Gena NRG1 poate prezenta fuziuni cel mai frecvent cu CD74, acestea putând fi identificate la doar 0.3% din pacienții cu NSCLC cu precădere în cazul adenocarcinomului mucinos invaziv (cu evoluție extrem de agresivă și cu o rată crescută de metastazare la distanță). În cazul ambelor gene se recomandă ca metodă de testare secvențierea. De obicei, aceste mutații se exclud cu mutații în alte gene cum ar fi EGFR, ALK sau ROS1, mutații la nivelul NTRK1/2/3 pot apărea însă ca mecanism de rezistență la TKI de generația III anti-EGFR.

Concluzii și perspective

stabilirea unui tratament cu eficiență cât mai crescută se pare că este în continuare extrem de dificilă, mai ales datorită heterogenității tumorilor pulmonare. Pentru creșterea șanselor de alegere a celei mai bune opțiuni de tratament, dar și pentru recomandarea celor mai bune variante de testare a markerilor moleculari este utilă și importantă o foarte bună colaborare între medicii clinicieni, anatomo-patolog și specialiștii din laboratoarele de testare, astfel apelându-se din ce în ce mai des la formarea board-urilor oncologice multidisciplinare care în cazul pacienților cu NSCLC sunt formate din: oncolog, anatomo-patolog, chirurg - chirurgie toracică, radiolog, specialist în radioterapie, pneumolog, la care se pot adăuga farmaco-oncologi, specialiști în biologie și patologie moleculară și genetică. În urma descoperirii a tot mai mulți markeri moleculari asociați cu NSCLC, dar și a apariției destul de rapide a rezistenței la tratament, a fost și este necesară dezvoltarea de noi strategii terapeutice, precum: folosirea compuselor de tip „antibody-drug conjugates" (ADC), folosirea moleculelor mici ce au ca țintă proteinele mutante cu efect oncogenic, imunostimularea cu citokine pro-inflamatorii, vaccinuri ce au ca target neoantigene tumorale.

Bibliografie: revistamedicalmarket.ro

DEZINFECTANȚI MEDICALI PROFESIONALI

Klintensiv®

Despre noi

Companie cu capital integral românesc, fondată în anul 2011, Klintensiv are ca activitate specifică producția și comercializarea dezinfectanților profesionali și a produselor pentru curățenie. Misiunea noastră este de a oferi produse de înaltă calitate, bazate pe înțelegerea nevoilor clienților și a provocărilor epidemiologice curente, asigurând la standarde ridicate menținerea unui climat corespunzător de siguranță și sănătate.

Ce ne diferențiază

- Peste 30 de dezinfectanți pentru utilizare medicală
- Spectru de acțiune extins (virucid, bactericid, sporicid, levuricid)
- Gamă largă de utilizare (TP1, TP2, TP3, TP4, TP18, TP19)

Performanța Produselor

Toți dezinfectanții sunt avizați de Ministerul Sănătății, iar procesul de producție este certificat ISO 9001, ISO 14001, ISO 13485 și OHSAS 18001.

Calitate Certificată

Fiecare lot de produse este testat de un laborator independent autorizat, Klintensiv fiind singurul producator din România care realizează aceste testări.

Scalabilitate și Flexibilitate

Operăm una din cele mai mari capacități de producție de substanțe biocide din România - produse lichide, tablete și servețele umede.

Inovare Continuă

Deținem cele mai multe avize biocide din România - cu compuși biocizi diverși: peroxizi, alcool, săruri cuaternare, clorhexidină, amine, fenoli și aldehide.

Producător: KLINTENSIV
Șos. Alexandriei 544, oraș Bragadiru, județ Ilfov. Tel: 021.448.14.99
office@klintensiv.ro • www.klintensiv.ro

MAGLUMI® X3

ANALIZOR AUTOMAT CHEMILUMINESCENTA MAGLUMI X3

CAPACITATE: 200 TESTE/H
REACTIVI LA BORD: 20
PROBE LA BORD: 72
ÎNCĂRCARE CONTINUĂ, STAT
CITIRE REACTIVI RFID

MAGLUMI X8

ANALIZOR AUTOMAT CHEMILUMINESCENTA MAGLUMI X8

CAPACITATE: 600 TESTE/H
REACTIVI LA BORD: 42
PROBE LA BORD: 300
ÎNCĂRCARE CONTINUĂ, STAT
CITIRE REACTIVI RFID

SC AVENA MEDICA SRL
Niță Elinescu nr 56-58, Sector 3, București, cod 031871
Mobil: 0726.750.780; 0720.070.165; 0720.070.168; 0726.750.775, 0726.750.778, 0720.070.167
Tel./ Fax: 031.405.42.09; 031.405.42.10;
E-mail: avenacomenzi@yahoo.com; Site: www.avena-medica.com, www.avena.ro

166 TESTE DISPONIBILE ÎN MENIUL X3/X8

Thyroid

TSH (3rd Generation)
T4
T3
FT4
FT3
Tg (Thyroglobulin)
TGA (Anti-Tg)
Anti-TPO
TRAb
TMA
Rev T3
*T-Uptake

Hepatic Fibrosis

HA
PIIIP N-P
C IV
Laminin
Cholyglycine

TORCH

Toxo IgG
Toxo IgM
Rubella IgG
Rubella IgM
CMV IgG
CMV IgM
HSV-1/2 IgG
HSV-1/2 IgM
HSV-2 IgG
*HSV-2 IgM
*HSV-1 IgG
*HSV-1 IgM

EBV

EBV EA IgG
EBV EA IgA
EBV VCA IgG
EBV VCA IgM
EBV VCA IgA
EBV NA IgG
EBV NA IgA

Inflammation Monitoring

hs-CRP
PCT (Procalcitonin)
IL-6 (Interleukin 6)
SAA(Serum Amyloid A)

Fertility

FSH
LH
HCG/β-HCG
PRL (Prolactin)
Estradiol
Testosterone
free Testosterone
DHEA-S
Progesterone
free Estriol
17-OH Progesterone
AMH
SHBG
Androstenedione
*PlGF
*sFlt-1

Hypertension

Direct Renin
Aldosterone
Angiotensin I
Angiotensin II
Cortisol
ACTH

Autoimmune

Anti-CCP
Anti-dsDNA IgG
ANA Screen
ENA Screen
Anti-Sm IgG
Anti-Rib-P IgG
Anti-Scl-70 IgG
Anti-Centromeres IgG
Anti-Jo-1 IgG
Anti-M2-3E IgG
Anti-Histones IgG
Anti-nRNP/Sm IgG
Anti-SS-B IgG
Anti-SS-A IgG
TGA(Anti-Tg)
Anti-TPO
TRAb
TMA
ICA
IAA(Anti Insulin)
GAD 65
Anti-IA2
*Anti-Cardiolipin IgG
*Anti-Cardiolipin IgM
*Anti-MPO

Immunoglobulin

IgM
IgA
IgE
IgG

Tumor Markers

AFP
CEA
Total PSA
f-PSA
CA 125
CA 15-3
CA 19-9
PAP
CA 50
CYFRA 21-1
CA 242
CA 72-4
NSE
S-100
SCCA
TPA-snibe
ProGRP
HE4
HER-2
PIVKA-II

Infectious Disease

HBsAg
Anti-HBs
HBeAg
Anti-HBe
Anti-HBc
Anti-HCV
Syphilis
Anti-HAV
HAV IgM
HIV Ab/Ag Combi
Chagas
HTLV I+II
H.pylori IgG
H.pylori IgA
H.pylori IgM
2019-nCoV IgG
2019-nCoV IgM
SARS-CoV-2 S-RBD IgG
SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody
SARS-CoV-2 Ag
*Anti-HBc IgM

Drug Monitoring

Digoxin
CSA (Cyclosporine A)
FK 506 (Tacrolimus)

Kidney Function

β_2-MG
Albumin
*NGAL

Cardiac

CK-MB
Troponin I
Myoglobin
hs-cTnI
H-FABP
NT-proBNP
BNP
D-Dimer
Lp-PLA2
*MPO

Metabolism

Pepsinogen I
Pepsinogen II
Gastrin-17
GH (hGH)
IGF-I
IGFBP-3

Prenatal Screening

AFP(Prenatal Screening)
Free β-HCG
PAPP-A
free Estriol

Anemia

Vitamin B12
Ferritin
Folate (FA)
*RBC Folate
*EPO

Glyco Metabolism

C-Peptide
Insulin
GAD 65
Anti-IA2
ICA
IAA (Anti Insulin)
Proinsulin

Bone Metabolism

Calcitonin
Osteocalcin
25-OH Vitamin D
Intact PTH
*β-CrossLaps (β-CTx)
*total P1NP

* Available soon

SC AVENA MEDICA SRL
Niță Elinescu nr 56-58, Sector 3, București, cod 031871
Mobil: 0726.750.780; 0720.070.165; 0720.070.168; 0726.750.775, 0726.750.778, 0720.070.167
Tel./ Fax: 031.405.42.09; 031.405.42.10;
E-mail: avenacomenzi@yahoo.com; Site: www.avena-medica.com, www.avena.ro

Teste serologice de confirmare pentru Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasmele diferă de bacteriile clasice prin incapacitatea lor de a sintetiza un perete celular solid de peptidoglican, ceea ce le face rezistente la antibioticele active pe peretele bacterian. Produce la om o infecție respiratorie acută de tipul traheo-bronșitei și în 10% din cazuri determină o pneumonie caracteristică.

Roxana Enciu, Elena Raluca Oana,
Investigații Medicale Praxis, Iași

Mycoplasma pneumoniae este o bacterie polimorfă, de dimensiuni reduse din clasa *Mollicutes*, capabilă de existența extracelulară.

Agentul patogen produce infecții mai frecvente toamna și iarna, iar cei mai afectați sunt copii și adolescenții (5-15 ani). Infecția se transmite de la o persoană la alta, pe cale inhalatorie, prin intermediul picăturilor de secreții respiratorii și este necesară o expunere mai intensă pentru producerea infecției.

După inhalarea materialului infectat, microorganismul se leagă de celulele epiteliale ale tractului respirator prin intermediul proteinei P1. Se realizează în final o pneumonită interstițială și alveolară însoțită de bronșită și bronșiolită.

Mycoplasma pneunoniae acționează ca superantigen, stimulând migrarea celulelor inflamatorii la locul infecției. Stimulează limfocitele T și activează limfocitele B, cu formare de autoanticorpi, care reacționează cu o varietate de antigene tisulare și cu antigenul I eritrocitar, reponsabil de producerea aglutininelor la rece. Astfel se explică diversitatea determinărilor extrapulmonare.

După o perioadă de incubație de 14-21 de zile, debutul bolii poate fi acut, dar mai frecvent insidios, cu febră, cefalee și afectarea medie a stării generale. Cei mai mulți bolnavi fac rinofaringită, traheobronșită și mai rar bronșiolită acută. Forma clinică cea mai caracteristică, dar mai rară este pneumonia atipică primară. Bolnavii cu pneumonie sunt febrili, au cefalee, adesea mialgii, rinoree și dureri faringiene. Tusea este simptomul dominant, fiind neproductivă și persistentă. La o treime din bolnavi, tusea se însoțește de spută mucoasă sau mucopurulentă, fără floră microbiană pe frotiu. În perioada de stare a pneumoniei pot fi prezente și alte manifestări extrapulmonare sugerând diagnosticul etiologic: congestia timpanului, conjunctivita, sinuzita, adenopatie cervicală, rash, disociație puls temperatură.

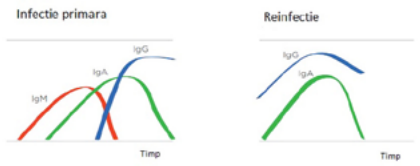
Evoluția pneumoniei, chiar netratată cu antibiotice este benignă și autolimitată. Rareori la adult se produce un sindrom de detresă respiratorie acută cu insuficiență respiratorie severă și evoluție fatală. Adevăratele complicații cu prognostic variabil sunt cele extrapulmonare – anemie hemolitică imună, trombocitopenie, CID, sindrom Raynaud, modificări dermatologice de tip rash, eritem nodos, complicații cardiace (miocardite, pericardite), complicații neutrologice (meningita aseptică, mielita transversă, edem papilar, neuropatii perifericeataxie cerebeloasă).

Diagnosticul bolii se bazează pe tabloul clinic, anamneza epidemiologică, examenul radiologic și **analizele de laborator**.

Examenele uzuale de laborator sunt necaracteristice: leucocitoza moderat crescută, ca și VSH-ul. Uneori se găsesc neutropenie, limfocitoză și monocitoză. Diagnosticul microbiologic se confirmă doar în cadrul unor laboratoare specializate pentru că această bacterie cultivă lent pe medii speciale.

Seologia este larg folosită, mai rapidă și mai simplă.

Infecția primară este indicată de creșterea **anticorpilor IgM** (1-2 săptămâni după infecție). Nivelul total de anticorpi atinge maximul după 1 lună de la infectare și anticorpii pot persista în organism mai mult de 1 an. **Anticorpii IgA** sunt de obicei produși mai târziu decât IgM și nivelul lor scade adesea mai devreme. Determinarea anticorpilor IgA este relevantă atunci când anticorpii IgM sunt absenți sau în caz de reinfectare. **Anticorpii IgG** pot crește deja la 2-3 săptămâni după apariția simptomelor. Maximul este atins după o perioadă mai lungă (chiar 6 luni). Anticorpii persistă mai mult de un an. Au fost raportate unele cazuri de persistență a anticorpilor mai mult de 4 ani. În cazul reinfectării, este necesar să se evalueze dinamica anticorpilor în probe pereche recoltate la un interval de 1 - 2 săptămâni.



Este important să examinăm **toate cele trei clase de anticorpi** și, uneori, chiar să facem reinvestigarea probelor pereche pentru evaluarea corectă a constatărilor serologice.

Principiul metodei

Trusele de reactivi se rulează pe aparatul MBA (MicroBlot Array) (denumit în continuare MBA) și rezultatele se interpretează utilizând softul dedicat, fiind cantitative. Testul se bazează pe principiul unui imunotest enzimatic.

Antigene specifice

M. pneumoniae se atașează de suprafețele celulelor epiteliale cu o mare afinitate pentru celulele epiteliale respiratorii umane. Neavând perete celular, colonizează tractul respirator prin organele sale de atașare specifice. Acestea sunt formate din structuri interne și de suprafață.

Astfel, M. pneumoniae posedă un organ apical, care mediază aderența la epiteliul gazdă. Citaderența este un proces multifactorial complex care necesită un grup de proteine precum P1 (170 kDa), P30 (30 kDa), P116 (116 kDa), HMW1-3. Aceste proteine cooperează structural și funcțional pentru citoaderență cât și pentru motilitatea de alunecare. Adhesina P30 este o proteină membranară la capătul distal al organelului de atașare, necesară pentru citoaderență, motilitate de alunecare și stabilizarea proteinei accesorii P65. Interacțiunea organelelor de atașare a M. pneumoniae cu epiteliul respirator al gazdei induce rearanjarea citoscheletului în celula gazdă, care promovează livrarea intracelulară a agentului patogen.

Pe lângă funcția structurală, aceste proteine provoacă răspunsuri imunologice la om și sunt implicate în legarea de receptorii epiteliali ai gazdei.

Utilizarea fragmentelor recombinate scurte ale proteinelor P116 și P1 ca antigene specifice poate elimina riscul de reacții încrucișate și poate ajuta la dezvoltarea unui test imunodiagnostic specific și sensibil pentru detectarea M. pneumoniae.

Aplicația clinică a testului are relevanță pentru: determinarea detaliată a prezenței de anticorpi specifici; confirmarea rezultatelor ambigue; confirmarea testelor ELISA.

Potențiala reactivitate încrucișată cu alți agenți patogeni și factori înrudiți este nesemnificativă (mai puțin de 5%). Examinarea trebuie repetată în cazul rezultatelor echivoce. Se testează un nou eșantion după 2 până la 6 săptămâni, în funcție de specificul bolii.

Rezultatele serologice obținute se interpretează în contextul rezultatelor altor teste de laborator și tabloul clinic al pacientului.

praxis MEDICA®

De 21 ani, distribuitor de aparatură şi reactivi pentru laboratoarele de analize medicale

Reprezentant în România al următoarelor companii:

DIRUI Industrial Co., China
- sisteme integrate pentru laborator
- analizoare automate pentru sumarul de urină, hematologie, biochimie, imunologie

RANDOX Laboratories, UK
- control intern de calitate, calibratori, soft dedicat
- scheme de control extern (RIQAS)

TestLine Clinical Diagnostics, Cehia
- teste serologie infectioasa, autoimune
- tehnologia multiplex, CLIA, ELISA

Biovendor R&D, Cehia
- kituri R&D şi de diagnostic
- anticorpi, proteine recombinate

West Medica, Austria
- microscopie digitală şi AI

Eurospital, Italia
- diagnosticul bolilor inflamatorii cronice intestinale
- predispoziţii genetice diabet tip1, intoleranţă la lactoză, boala celiacă

BIONEER, Korea
- extractoare 16T, 48T ARN/ADN
- kituri de extracţie manuală şi automată
- kituri de diagnostic molecular

LabTurbo, Taiwan
- extractoare 24T, 48T ARN/ADN
- kituri de extractii din orice matrice
- sisteme All In One pentru biologie moleculara (24T, 48T) - extractie, pipetare mixuri si amplificare qRT-PCR

D-tek, Belgia
- analizoare semiautomate şi automate pentru metoda imunoblot
- teste imunoblot multiplex pentru diagnosticul bolilor autoimune

A.I.D.A., Germania
- diagnosticul bolilor autoimune, kituri ELISA

MEDIWISS Analytic, Germania
- Paneluri teste pentru alergii (IgE specifice): paneluri respiratorii, alimentari, pediatrici, mixte, veninuri
- analizoare automate şi semiautomate imunoblot

DIESTRO, Argentina
- analizoare automate şi semiautomate de electroliţi

Helena BioScience Europe, UK
- analizoare automate şi semiautomate pentru hemostază
- reactivi, control intern şi calibratori pentru hemostază

SC Praxis Medica SRL | Str. Rufeni 8A | Iaşi - 700304, România
T: +40 232 206030 | F: +40 232 235994 | M: +40 374 002 386
E: office@praxismedica.ro | W: www.praxismedica.ro | FB: praxismedica.ro

Patogeneza trombozei – condiții multifactoriale

Abstract: This article focuses on thrombosis caused by plasma abnormalities and identification of these. Until the mid-1980s, the laboratory had little to offer in identifying etiological or risk factors in patients suffering from thrombosis. Initial interest in these risk states dates back to the 1960s, with the identification of the relationship between lupus anticoagulant and thrombosis, followed by an understanding of the molecular aspects of many of these conditions. An acquired thrombotic tendency is common, occurs in many conditions, complex and multifactorial, and cannot be demonstrated by a single laboratory test. Highly documented guidelines have been developed at the ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) level that provide guidelines for the investigation of inherited or acquired thrombophilia. Eventually the clinical history remains a dominant factor in the clinical and therapeutic management of thromboses. Under these conditions, we can raise the question whether it is normal to fail to evaluate a thrombotic status in a patient?

Chimist Medical Principal
Valeriu Găman

Rezumat

Acest studiu se concentrează pe tromboza cauzată de anomalii ale plasmei și pe identificarea acestor anomalii. Până la mijlocul anilor 1980, laboratorul a avut puțin de oferit în identificarea factorilor etiologici sau de risc la pacienții care sufereau de tromboză. Interesul inițial pentru aceste stări de risc datează din anii 1960, odată cu identificarea relației dintre anticoagulantul lupic și tromboză urmată apoi de înțelegerea aspectelor moleculare ale mai multor dintre aceste afecțiuni. O tendință trombotică dobândită este comună, apare în multe condiții, complexe și multifactoriale și nu poate fi pusă în evidență printr-un singur test de laborator. Au fost dezvoltate ghiduri extrem de documentate, la nivelul ISTH (Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază), care oferă liniile directoare privind investigarea unei trombofilii moștenite sau dobândite. Până la urmă istoricul clinic rămâne un factor dominant în managementul clinic și terapeutic al trombozelor. În aceste condiții putem ridica întrebarea dacă este normal eșecul în evaluarea unui status trombotic la un pacient?

Generalități

Cu mai bine de 165 de ani în urmă, patologistul german Rudolph Virchow a atras atenția asupra proceselor fundamentale implicate în patogeneza trombozei. Acestea includ (1) rolul vasului de sânge, (2) fluxul de sânge în interiorul vasului și (3) chimia sângelui – triada lui Virchow. Medicii și populația deopotrivă, ar trebui să fie bine informați în ceea ce privește factorii de risc pentru boala arteriovasculară din ateroscleroză care se manifestă în principal ca accident vascular cerebral (AVC) și infarct miocardic (IM) - hipercolesterolemie, hipertensiune arterială și fumat. În aceste tulburări arteriale vasculopatice, tromboza este adesea mecanismul final de ocluzie, de obicei secundar unei leziuni aterosclerotice. Leziunea demonstrează triada lui Virchow: o structură internă alterată a vasului, un flux sanguin turbulent și modificări ale factorilor de coagulare (cantitative sau calitative), toate contribuind la riscul de formare a trombului. Dacă se formează cheaguri de sânge în vena pacientului, un segment instabil se poate rupe și pluti către vascularizația pulmonară. Embolia pulmonară potențial mortală, printre alte complicații, este principalul motiv pentru utilizarea pe scară largă a medicamentelor anticoagulante profilactice. Alte afecțiuni care favorizează starea de hipercoagulare și au indicații pentru anticoagulare: fibrilația atrială cronică, valvele cardiace artificiale și conectarea la aparatele de bypass la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace.

Investigarea statusului trombotic

În 1965, Olav Egeberg (1916 – 1977) a descris o familie norvegiană care suferă de diateză trombotică. Cazul a fost legat pentru prima dată de o deficiență congenitală de antitrombină III (AT III). Articolul lui Egeberg a descris trombofilia ca o disciplină clinică importantă. De atunci, au urmat descoperiri progresive ale asocierii dintre tromboembolism și alterarea factorilor care inhibă coagularea. S-a demonstrat că anomaliile hemostazei care se manifestă în trombozele venoase reflectă în primul rând tulburări în două mecanisme de reglare: inhibitorii fiziologici de coagulare (ex. proteina C, S și AT) și sistemul fibrinolitic. Deficiențele ereditare: rezistența la proteina C activată (datorită mutației factorului V Leiden), mutația genei protrombinei G20210A, AT, PC, PS și defecte ale sistemului fibrinolitic, precum și existența anticorpilor antifosfolipidici dobândiți, sunt anomaliile cele mai importante, asociate direct cu boala tromboembolică la pacienții cu vârsta mai mică de 40 ani. La pacienții cu vârsta peste 40 de ani, neoplasmele maligne sunt de obicei stimulul etiologic. Recent, creșterea factorului VIII și a fibrinogenului s-au dovedit a fi factori de risc în tromboza venoasă.

În discuția care urmează, factorii de risc pentru tromboze sunt abordați individual; cu toate acestea, este important să reamintim faptul că dezvoltarea trombozei este un proces complex care implică peretele vasului, fluxul de sânge și interacțiunile factorilor de coagulare precum și regulatorii lor endogeni. Deși există afecțiuni care sunt suficiente pentru a provoca boala, majoritatea factorilor de risc moșteniți și dobândiți se compun reciproc pentru a crea un mediu optim pentru tromboză.

Reglarea coagulării și fibrinolizei. Reglarea hemostazei este complexă și implică interacțiunea multor componente ale sistemului de coagulare. În starea fiziologică normală, sistemul procoagulant și anticoagulant sunt în echilibru. Acest echilibru poate fi înclinat în orice direcție de

o schimbare a circumstanțelor fiziologice sau clinice. Celulele endoteliale (și structurile subendoteliale), trombocitele, factorii procoagulanți care participă la generarea trombinei, inhibitorii naturali ai coagulării (componentele plasmatice) și sistemul fibrinolitic joacă un rol important în menținerea acestui echilibru. Vom discuta pe scurt fiecare dintre aceste roluri.

Rolul endoteliului. Endoteliul joacă un rol cheie în reglarea hemostazei și are funcții a) anticoagulante și b) procoagulante.

a) În stare normală, endoteliul intact previne fizic aderența trombocitelor la colagen, stopând un eveniment inițial al activării trombocitare. Celulele endoteliale împiedică agregarea trombocitelor prin eliberarea continuă de prostaciclină (PGI2) și oxid nitric (ambii inhibitori puternici ai agregării). Produs al metabolismului acidului arahidonic, molecula PGI2 este cel mai important inhibitor natural al funcției trombocitelor. Acesta este mecanismul prin care medicamente precum aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) își exercită efectele inhibitoare asupra trombocitelor. Celula endotelială afectează hemostaza secundară prin legarea de anticoagulante endogene, molecule asemănătoare heparinei și trombomodulină, la suprafața sa, inhibând astfel cascada de coagulare. De asemenea, celulele endoteliale sintetizează activatorul tisular al plasminogenului (t-PA), care, prin promovarea activității fibrinolitice, este esențial în degradarea oricăror depozite de fibrină atașate pe suprafețele endoteliale.

b) Când celulele endoteliale sunt degradate, trombocitele aderă la colagenul subendotelial nou expus, se activează și secretă substanțe pentru a atrage și activa trombocite suplimentare. Celulele sintetizează factorul von Willebrand (vWF)((este stocat în granule secretoare citoplasmatice numite corpi Weibel-Palade), care este molecula de legătură esențială pentru aderența trombocitelor la colagen. De asemenea, servește ca moleculă purtătoare pentru factorul VIII (F VIII). Această cuplare a vWF-F VIII îndeplinește două funcții și anume protejarea F VIII de degradare și localizarea F VIII în zona traumatismului. Celula endotelială exprimă, de asemenea, locusuri de legare pentru factorii activați IXa și Xa, localizând în continuare activitatea de coagulare la locul leziunii. În acest timp produce inhibitor tisular al activatorului de plasminogen (t-PAI) pentru a bloca degradarea unui cheag nou format. Interesant este că celulele endoteliale pot fi induse de diferite citokine și endotoxine să producă factor tisular (cunoscut și sub numele de tromboplastină), care inițiază coagularea prin activarea factorului VII. Acesta este un mecanism care poate explica starea procoagulantă observată în condiții septice și neoplazice.

Trombocitele. Trombocitele sunt activate ca răspuns la leziunea peretelui vasului de sânge. Activarea trombocitelor are trei etape: 1) aderare, 2) secreție și 3) agregare. Aderarea la colagenul de bază, care ancorează activitatea în zona lezată și stimulează o schimbare a formei trombocitelor, definește primul pas al activării trombocitelor. Aspectele funcționale ale modificării formei trombocitelor constau în rearanjarea fosfolipidelor de membrană. Aceasta nu numai că oferă o zonă pentru coagularea dependentă de suprafață (factori de contact), dar și expune situsurile de legare pentru legarea trombocitelor între ele (agregare).

A doua etapă este secreția de agoniști care funcționează în atragerea de trombocite suplimentare și promovează aderența și agregarea ulterioară. Secreția contribuie la trombogeneză prin eliberarea conținutului de granule alfa ca răspuns la diverși stimuli (de exemplu, trombina). Aceste granule de sunt vizibile la microscop și conțin proteine specifice trombocitelor: factorul trombocitar 4 (PF4), beta-tromboglobulină, factorul de creștere derivat din trombocite și o varietate de alte proteine, inclusiv fibrinogen, fibronectină, factor V, factor. VIII și vWF. Acestea contribuie la agregarea trombocitelor, generarea de trombină, precum și la aderența locală a trombocitelor. Celălalt tip de granule de stocare, corpii denși, sunt vizibile numai prin microscopie electronică și conțin ADP, ATP, calciu, histamină, serotonină și epinefrină.

Al treilea pas în activarea trombocitelor este agregarea, care este legată de fibrinogen și creează produsul final al hemostazei primare: dopul plachetar. Aceste trei etape de activare a trombocitelor stau la baza testării funcției trombocitelor – teste de adezivitate și agregare. Modul în care răspund trombocitele permite evaluarea etiologiei tulburărilor plachetare. Capacitatea catalitică a suprafeței trombocitelor poate explica parțial de ce generarea trombinei este mult accelerată în prezența lor.

Factorii procoagulanți și generarea trombinei. Mediul rezultat al trombocitelor activate și al factorilor de coagulare generează trombină (factorul IIa) pe cele două căi ale cascadei de coagulare. Trombina astfel formată este în principal responsabilă pentru generarea de monomeri de fibrină care devin catene de fibrină insolubile necesare pentru formarea cheagurilor de sânge.

Trombina este ultima și cea mai importantă enzimă a cascadei de coagulare. Fiind extrem de versatilă și având locusul activ bine protejat de structurile înconjurătoare, accesul selectiv ține seama de specificitatea zonei. În plus, trombina are două regiuni încărcate pozitiv care sunt situsuri de legare pentru receptorul de trombină, fibrinogen, factor V, proteina C și trombomodulină. Printre diferitele activități ale trombinei se numără următoarele:

1. Scindează proteolitic fibrinogenul pentru a produce câte două molecule de fibrinopeptidă A și fibrinopeptidă B din lanțurile de fibrinogen Aα și, respectiv, Bβ. Acest lucru are ca rezultat conversia fibrinogenului într-un monomer de fibrină. Monomerii de fibrină eliberați polimerizează spontan pentru a forma fibrină.
2. Transformă factorul XIII (din plasmă și trombocite) într-o transglutaminază activă, care leagă fibrina cu legături amidice covalente care fac fibrina insolubilă.
3. Activează factorii V, VIII și XI, pentru a participa la amplificarea propriei geneze.
4. La concentrații scăzute leagă trombocitele și inițiază schimbarea formei, agregarea și secreția promovând hemostaza primară.
5. Participă la autoreglare prin legarea de trombomodulină care apoi activează PC și PS care inhibă formarea excesivă a trombinei.

Complexitatea moleculei de trombină este încă odată demonstrată prin participarea sa la autoreglare și, deși este în general considerată un procoagulant puternic, are capacitatea de a deveni chiar un anticoagulant. Ca un aspect interesant, pe lângă aceste funcții în coagulare, s-a demonstrat că trombina joacă un rol în inflamație și creșterea celulelor.

Inhibitori naturali ai coagulării

Plasma normală conține un sistem sofisticat de inhibitori ai proteinelor plasmatice capabili să inhibe multe dintre proteazele activate, generate în timpul coagulării, fiind încetinită, astfel, generarea trombinei. În plasmă sunt prezente trei tipuri de anticoagulante naturali.

1. Antitrombina (AT), cel mai important inhibitor al trombinei și factorului Xa.
2. Heparin-cofactor II (HC-II).
3. Proteina C (PC), care la activare devine

APC și degradează factorul Va și VIIIa în prezența cofactorului său Proteina S (PS).
4. Factorul inhibitor al căii tisulare - Tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

Antitrombina. Conform nomenclaturii internaționale actuale, antitrombina-III este redenumită antitrombină (AT). AT se combină cu heparina ca și cofactor pentru a deveni cel mai puternic anticoagulant din circulație. Este o α2-glicoproteină, sintetizată în ficat, compusă dintr-un singur lanț de 432 de aminoacizi cu o masă moleculară de 58 kD și un timp de înjumătățire in vivo de 2-3 zile. Nivelul plasmatic normal, mediu, este de aprox. 150 pg/ml. AT este un inhibitor major al trombinei (factor IIa) și al factorului Xa. Alți factori de coagulare, cum ar fi XIIa, XIa și IXa, sunt de asemenea inhibați, dar într-o măsură mai mică.

În mod normal, AT este un inhibitor relativ slab al serin proteazelor, dar este activat in vivo de heparina eliberată din granulele mastocitelor și din sulfatul de heparină, un glucozaminoglican care căptușește stratul endotelial. Complexul AT-heparină blochează activitatea enzimatică a factorului, limitând disponibilitatea proteazei. Pe măsură ce se formează complexul blocat, molecula de heparină se disociază și este gata să reacționeze cu o altă moleculă AT. Prin urmare, heparina administrată chiar și în doze mici transformă AT dintr-un inhibitor lent, într-unul rapid și eficient. Schimbările conformaționale datorate acestei cuplări accelerează de câteva sute de ori inhibarea factorului Xa. Acest efect a fost exploatat în dezvoltarea medicamentelor anticoagulante noi, ex. Fondaparina - o formă sintetică a acestei secvențe de pentazaharide și un inhibitor direct al Xa.

Heparin-cofactor II (HC-II). Structura primară de aminoacizi a HC-II este destul de distinctă de cea a AT. Specificitatea HC-II este minoră pentru trombină și nu inhibă alți factori de coagulare. Este necesară o concentrație mai mare de heparină pentru a inhiba trombina. S-a sugerat că HC-II este prezent într-o formă activă funcțională în trombocite și că HC-II trombocitar ar putea juca un rol în reglarea trombinei generate pe suprafața trombocitelor. Deși au fost inițiate numeroase studii clinice, nu s-a demonstrat corelația dintre deficiența HC-II și tromboza arterială/venoasă.

Sistemul Proteinei C. Interacția trombină-trombomodulină. Trombomodulina (TM) este o glicoproteină transmembranară sintetizată în principal de celulele endoteliale, cu rol crucial în reglarea coagulării. Când trombina este generată și eliberată în circulație, se leagă cantitativ de TM de pe suprafața endoteliului și își modifică specificitatea enzimatică, fără a mai recunoaște fibrinogenul ca substrat. În mod paradoxal, acționează asupra proteinei C (PC), generând proteina C activată (APC). APC, în prezența cofactorului său, proteina S (PS), formează complexul APC-proteinază. Acesta are efecte anticoagulante puternice prin scindarea factorilor Va și VIIIa și promovarea fibrinolizei prin inactivarea inhibitorului activatorului plasminogenului-1 (PAI-1). Activarea PC de către complexul trombina/trombomodulină este modulată de concentrația factorului Va. Concentrația F Va peste un anumit nivel sporește rata de activare a PC, în timp ce concentrațiile mai mici inhibă activarea PC. Acest lucru oferă mecanismul de feedback necesar care să permită activarea factorului V procoagulant până când nivelul devine suficient de ridicat pentru a permite activarea PC care preia controlul procesului pentru a evita hipercoagularea. Complexul APC- proteinază constituie cel mai activ inhibitor al coagulării plasmatice, iar F Va-PC joacă un rol semnificativ în reglarea formării trombului.

O formă solubilă de TM este prezentă în plasmă cu niveluri fiziologice de 3 – 50 ng/mL. Niveluri crescute de TM solubilă sunt observate în condiții cu afectare vasculară (inflamație și sepsis). Relația dintre nivelurile de TM solubilă și boala coronariană este controversată și rămâne în dezbatere.

PC este un zimogen dependent de vitamina K cu proprietăți anticoagulante, o glicoproteină cu o greutate moleculară de 62 kD.

În prezența calciului, PS se leagă de fosfolipidele de la suprafața celulelor endoteliale și a trombocitelor activate și se asociază cu APC. Complexul PS-APC este astfel localizat la locul necesar formării cheagului. PS este produsă în ficat (dependentă de vitamina K), precum și în megakariocite și celule endoteliale. PS are o masă moleculară de 69 până la 84 kD. Este unic printre proteinele de coagulare dependente de vitamina K prin faptul că nu este zimogenul unei serin proteaze.

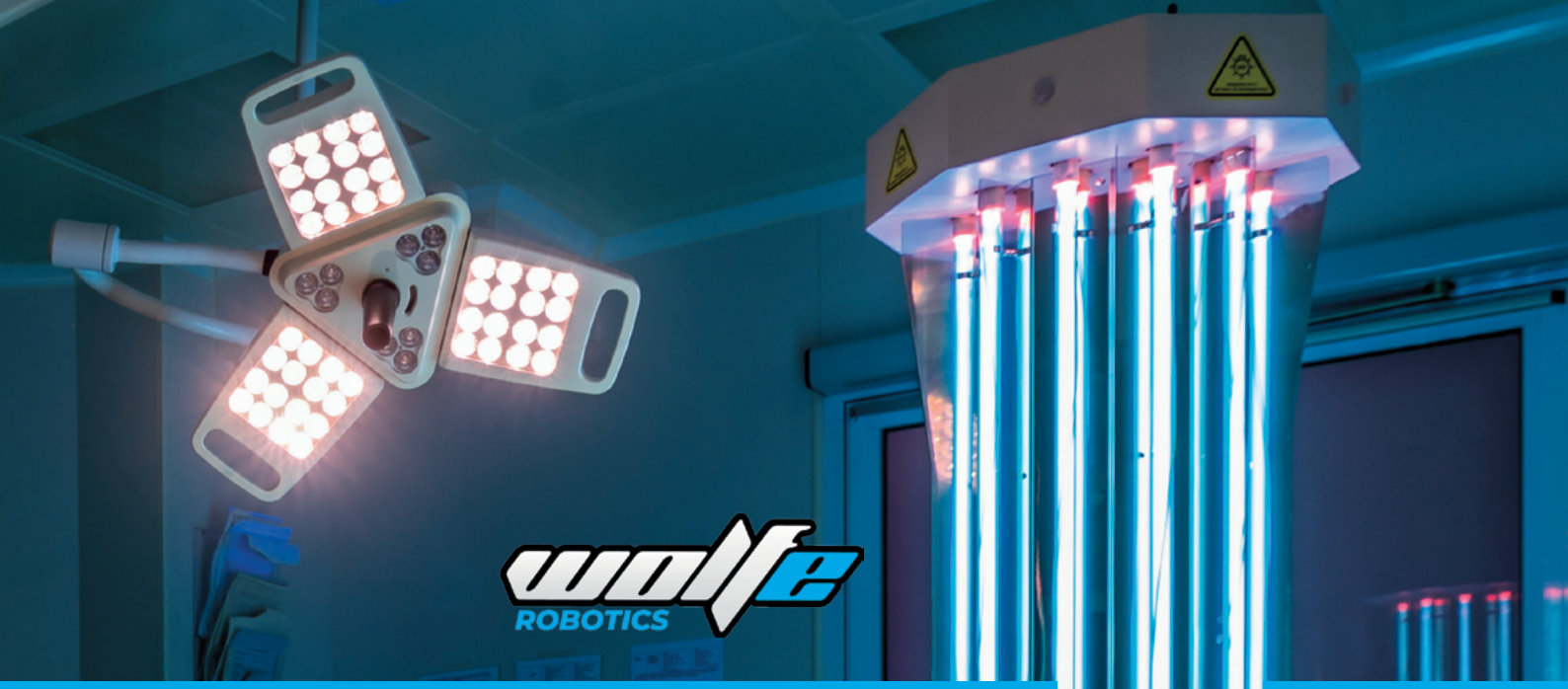
Funcția PC este îmbunătățită semnificativ în prezența cofactorului său PS și fosfolipide. În absența cantităților adecvate de PS, funcția PC este inadecvată pentru a controla generarea de trombină.

PS plasmatic circulă în două forme: una este legată 1:1 de proteina de legare a C4b (C4b-BP) din sistemul complementului, cealaltă este liberă. Forma liberă reprezintă aproximativ 40% din totalul PS la indivizii normali și este singura formă funcțională a PS. Trombocitele conțin ,de asemenea, PS; prin urmare, activarea trombocitelor oferă nu numai o suprafață pentru reacția procoagulantă, ci și un cofactor pentru controlul generării de trombine.

Scăderea sintezei PS este observată în multe afecțiuni, cea mai frecventă fiind terapia anticoagulantă orală. În același timp, deficiența de vitamina K, bolile hepatice, chimioterapia și terapia cu L-asparaginază sunt etiologii cunoscute. Consumul tuturor factorilor, inclusiv PS, este asociat cu evenimente trombotice acute sau coagulare intravasculară diseminată (CID). Molecula purtătoare C4b-BP acționează ca un reactant de fază acută cu concentrații fluctuante asociate cu stări inflamatorii. O creștere a C4b-BP multiplică în mod corespunzător procentul de antigen PS legat, o scădere relativă a antigenului și activității PS liber. Condițiile care sunt asociate cu o creștere a concentrațiilor de C4b-BP sunt sarcina, utilizarea contraceptivelor orale, diabetul zaharat și lupusul eritematos sistemic. Antigenul și activitatea PS liber sunt adesea scăzute în sindromul nefrotic.

Au fost descrişi doi inhibitori ai PC. Primul este inhibitorul proteinei C-1 (PCI-1), cunoscut și ca inhibitor al activatorului de plasminogen-3 (PAI-3). PCI-1 inhibă complexul trombină-trombomodulină deci inhibă indirect formarea APC. Această activitate este îmbunătățită în prezența heparinei. Un inhibitor secundar al PC, numit inhibitor al proteinei C-2 (PCI-2), s-a dovedit a fi α1-antitripsină și se crede că este independent de heparină.

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI). În circulația sanguină TFPI este asociat cu o lipoproteină care inhibă coagularea plasmatică într-o manieră duală: (1) servește la legarea formei activate fie a factorului X, fie a factorului IX, inhibând astfel activitatea lor enzimatică și (2) factorul TFPI- Xa/ sau complexul IXa se leagă apoi la complexul factor VIIa-factor tisular legat de membrană, inhibând competitiv activarea suplimentară a factorului X sau a factorului IX. Nivelurile plasmatice ale TFPI par a fi consumate în mod acut în infarctul miocardic acut din trom-



DEZINFECȚIE AER & SUPRAFEȚE

cu lumină UVC

Roboți mobili și autonomi | Dispozitive smart
Servicii Abonament "DAaaS" | Platformă integrată
Consultanță proiectare | Sesiuni Demo

CoBOT-Ultra
WolfBOT
WolfBOT-Mini
CoBOT-Lite
AER
AER S
AER 500+
Breez
Beam
Lift
Wolf-SENSE

Wolf-e Robotics S.R.L.
Jud. Prahova, România
+40 733 263 259
office@wolfe.ro

www.wolfe.ro

boza intracoronariană. Cu siguranță TFPI este o componentă importantă a coagulării și poate reprezenta o proteină esențială în noi intervenții terapeutice.

Sistemul Fibrinolitic

Fibrinoliza fiziologică are ca rezultat degradarea proteolitică a fibrinei polimerizate. Sistemul fibrinolitic este indispensabil pentru controlul cantității și calității cheagurilor și pentru distrugerea celor care nu mai sunt necesare. Reacția centrală în acest sistem este conversia proenzimei, plasminogenul, în enzima proteolitică plasmină. Plasminogenul este o glicoproteină de 90 kD sintetizată în ficat, cu un timp de înjumătățire circulant de 2-3 zile. Plasminogenul circulă atât în stare liberă, cât și legat de glicoproteina bogată în histidină (HRGP), α1-antiplasmină sau fibrinogenul însuși. Activarea fiziologică a plasminogenului se realizează pe calea extrinsecă inițiată de eliberarea t-PA din celulele endoteliale după stimulare și pe calea intrinsecă printr-un activator dependent de factor XIIa și urokinază. Inhibitorii de plasminogen contribuie la stabilitatea cheagurilor prin blocarea lizei premature a trombului. Printre componentele sistemului fibrinolitic se numără plasminogenul/plasmina și sistemul activator: activatorul urokinază-plasminogen (u-PA) și activatorul plasminogenului de tip tisular (t-PA), care transformă plasminogenul în forma funcțională, plasmină. Inhibitorii majori sunt α2-antiplasmina și inhibitorii de activare a plasminogenului 1 și 2 (PAI-1, PAI-2). Fiziologic, α2-antiplasmina, principalul inhibitor al plasminei, este o glicoproteină de 60 kD și circulă în plasmă la o concentrație de 1 μM.

Inhibitorii PAI-1 și PAI-2 se găsesc în plasmă și urină. Un al treilea, denumit inițial PAI-3, s-a dovedit ulterior a fi inhibitorul nespecific al APC, PCI-1, descris anterior. Acești inhibitori sunt de natură nespecifică și dezactivează enzimele extrinseci ale sistemului de coagulare. Cel mai important este PAI-1, cu acțiune rapidă asupra t-PA. Concentrația plasmatică fiziologică a PAI-1 variază de la 0 la 60 ng/ml, cu o medie de 5 până la 20 ng/ml (mulți pacienți cu infarct miocardic au niveluri crescute). O altă enzimă aflată în cercetare este inhibitorul de fibrinoliză activat de trombină (TAFI), cunoscut și sub numele de procarboxipeptidază B. Această glicoproteină de 55 kD care stabilizează cheagurile este sintetizată de ficat și trombocite și circulă în plasmă legată de plasminogen.

Sistemul fibrinolitic este la fel de complex ca și sistemul de coagulare. Relația cauză-efect dintre frecvența deficiențelor în sistemul fibrinolitic fiziologic și apariția tromboembolismului nu este pe deplin înțeleasă. Se pare că cea mai frecventă anomalie este prezența excesului de PAI-1 care duce indirect la o disponibilitate funcțională scăzută a t-PA, ceea ce implică o stare de hipercoagulabilitate.

* * *

Hipercoagulabilitatea este definită de obicei ca o alterare a mecanismului de coagulare a sângelui care predispune la tromboză. Trombofilia moștenită este un grup de tulburări hematologice congenitale care include o varietate de stări de hipercoagulare care, de obicei, se prezintă clinic sub formă de tromboză venoasă și/sau arterială. Deficiența homozigotă a inhibitorilor naturali ai coagulării (de exemplu, deficiențe de PC și PS, mutația factorului V Leiden) crește substanțial riscul de tromboză. De exemplu, practic toți nou-născuții cu deficiență homozigotă de PC și/sau PS suferă de purpură fulminans în perioada perinatală. În schimb, starea heterozigotă pentru deficiența PC și mutația factorului V Leiden este larg variabilă în exprimarea trombozei. Nu există nicio îndoială că aceste condiții prezintă un risc; cu toate acestea, este de remarcat faptul că majoritatea persoanelor care poartă mutații heterozigote pentru multe dintre genele asociate cu tromboză nu manifestă niciodată o boală trombotică. Pentru ca tromboza să se manifeste clinic, trebuie să fie prezenți simultan mai mulți factori de risc pentru a depăși procesele naturale din sânge care asigură în mod normal protecția împotriva trombozei. Stările de hipercoagulare au un impact considerabil asupra societății, nu numai sub forma trombozelor patologice primare, ci și în managementul medical al unei afecțiuni aparent fără legătură pentru a preveni complicații trombotice secundare devastatoare. Deși se crede că ar fi subraportat, s-a estimat că peste 200.000 de persoane din SUA sunt diagnosticate anual cu tromboembolism venos, cu o rată a mortalității de 30% iar aproximativ 40.000 dintre decese reprezintă moarte subită din cauza embolismului pulmonar. Când se cuplează incidența embolismului pulmonar cu aspectul trombotic al bolii arteriale, manifestat prin accident vascular cerebral, infarct miocardic și boala vasculară periferică, tromboza devine, în mare parte, cel mai comun mecanism de deces întâlnit în țările occidentale.

Bibliografie selectivă

Tousoulis D., Antoniades C., Stefanadic C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and noninvasive techniques. Heart 2005.

S. Miyakis et. al; Journal of Thrombosis and Haemostasis: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), 2006.

Cuker A, Burnett A, Triller D, et al: Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum.Am J Hematol 94:697–709, 2019.

Levy JH, Douketis J, and Weitz JI: Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Nat Rev Cardiol 15: 273–281, 2018.

Hirsh, J.; Dalen, J.F.; Guyatt, G.: The Sixth Accp. Guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis, chest 2001.

Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC); 24 February 2014.

Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. Thromb Haemost. 2010.

Studiu clinic

O femeie de 28 de ani, gravidă în 8 săptămâni, se prezintă la hematolog pentru că **a întrerupt două sarcini anterioare**. Pacienta declară că ia aspirină pentru durerile de cap, fără alte medicamente. Nu are antecedente familiale. Nu are istoric de anemie, sângerări, icter sau vânătăi spontane. În urmă cu 2 ani a avut un cheag la piciorul drept, tratat cu anticoagulante timp de 6 luni. Piciorul se umflă ușor până la sfârșitul zilei. Nu a suferit transfuzii sanguine. Ciclu menstrual fără probleme cu toate că uneori este neregulat. Ultima menstră cu 39 zile în urmă.

Date clinice și de laborator. Nu sunt evidențiate edeme la membrele inferioare. Fără HTA. Hgb = 13,5 g/dL, WBC = 8000/μL, Diferențiere WBC: Neut. = 5100/μL, Limf. = 2200/μL, Mono. = 500/μL, Eos. = 200/μL, Trombocite = 100000/μL, PT = 12 sec, INR = 1,0, APTT = 70 sec(↑), Fbg. = 269 mg/dL, TT (Timp de trombină) = 18 sec.

Întrebări legate de caz:

1. Care este testul inițial solicitat pentru a evalua prelungirea APTT. Ce informații oferă acest test despre anomalia de coagulare?
2. Un amestec de plasmă de pacient cu o plasmă normală are o valoare APTT = 62 sec. Ce concluzie poate fi trasă față de această prelungire a APTT?
3. Testele de laborator următoare au relevat un DRVT prelungit care se normalizează la adaos de exces de fosfolipide în plasma de pacient. Față de rezultatele acestor teste care este cauza probabilă a prelungirii testului APTT?
4. Ce schemă de testare adoptăm pentru a confirma aceste rezultate?

Răspunsuri

1. Mixing test 1:1 cu plasma normală. Testul poate pune în evidență prezența unui inhibitor al coagulării sau o deficiență de factor de coagulare.
2. Mixing test 1:1 prelungit indică prezența unui inhibitor.
3. Pacienta are Lupus anticoagulant și un istoric relevant pentru SAFL (avorturi spontane recurente, trombocitopenie și TVP).
4. Se repetă testarea pentru Lupus anticoagulant la 6-8 (sau 12) săptămâni pentru confirmare și se corelează rezultatul cu istoricul clinic.

ELTA '90 MR

Exclusive distributor

AFI Groups

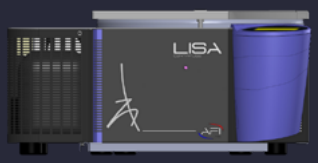
Precizie pentru Analiza Clinică și Cercetarea Biomedicală

ISA

Centrifuge *0.6 L*

LOREENA

Centrifuge MultiLab 1.6 L to 4 L



LISA

Centrifuge MultiLab *1.6 L to 2.5 L*

SIRENA

Centrifuge MultiLab *0.6 L*

LIA

Micro ***24 x 2mL***

KATRINA

Blood Banking Centrifuge *6 L to 12 L*

REGINA

Blood Banking Centrifuge *16 L*

LOREENA

Centrifuge MultiLab *1.6 L to 4 L*

Made in France

office@elta90mr.ro *+4 021.232.26.94* *www.elta90mr.ro*

Importanța testelor de laborator în diagnosticul bolii celiace

The significance of laboratory tests in the diagnosis of celiac disease

ABSTRACT: Boala celiacă este o afecțiune autoimună care ridică numeroase provocări în ceea ce privește diagnosticarea, datoriă simptomelor gastrointestinale și nu numai, comune cu alte afecțiuni (sensibilitatea la gluten non-celiacă - NCGS, alergia la grâu, sindromul colonului iritabil), testele de laborator având un rol central în îmbunătățirea ratei scăzute de detecție a bolii celiace, precum și pentru diferențierea de celelalte afecțiuni enumerate. În apariția acestei boli multifactoriale sunt implicați atât factori de mediu, cât și genetici, de interes în studiile de specialitate fiind interacțiunea dintre variantele alelice ale HLA-DQ2/ DQ8. Articolul de față trece în revistă cele mai recente abordări din literatura de specialitate privitoare la diagnosticul bolii celiace, prin teste serologice, histologice și genetice, la copiii și adulții cu boala celiacă.

Biolog Medical Principal
Dr. Ecaterina Tataru

GRAL Medical

Celiac disease is an autoimmune disease very challenging in terms of diagnosis, due to the gastrointestinal symptoms and not only, common with other conditions (such as non-celiac gluten sensitivity - NCGS, wheat allergy, irritable bowel syndrome), laboratory tests having a central role in improving the low detection rate of celiac disease, as well as in differentiating it from the other conditions listed. Both environmental and genetic factors are involved in the occurrence of this multifactorial disease, of interest in specialized studies being the interaction between the allelic variants of HLA-DQ2/DQ8. This article reviews the latest approaches from the specialized literature regarding the diagnosis of celiac disease, through serological, histological and genetic tests, in children and adults with celiac disease.

Introducere

Boala celiacă este o afecțiune autoimună inflamatorie intestinală declanșată de consumul de gluten la unele categorii de persoane, cu o anumită predispoziție genetică. Glutenul este o proteină găsită în cereale precum grâul, orzul și secara. Simptomele bolii celiace pot fi adesea asemănătoare cu cele ale intoleranței la gluten, cu cele apărute în cazul alergiei la grâu sau în cazul sindromului colonului iritabil: acestea pot include balonare, greață, dureri abdominale, constipație sau diaree, oboseală, dureri de cap etc. Disconfortul intestinal pe care îl resimt acești pacienți ar putea fi atenuat printr-o dietă fără gluten.

Cercetătorii estimează că în medie aproximativ 0,3-1% din populație prezintă boala celiacă, 1% manifestă alergie la grâu și cca. 5% prezintă intoleranță la gluten (cunoscută și ca „sensibilitate la gluten non-celiacă" - NCGS sau „sensibilitate la gluten"). Totuși, deși ușor de confundat, între aceste afecțiuni există diferențe: disconfortul abdominal apărut în cazul intoleranței la gluten nu este așa sever ca în cazul alergiei la grâu, care poate pune viața în pericol (anafilaxie), la scurt timp după ce pacientul consumă produse cu gluten. O altă diferență o constituie durata de timp până la instalarea simptomelor sensibilității la gluten non-celiace (NCGS) după consumul de gluten, care poate dura ore până la câteva zile, în timp ce în cazul bolii celiace poate dura zile până la săptămâni.

Intoleranța la gluten este probabil cel mai dificil de diagnosticat, neexistând niciun biomarker specific, diagnosticul bazându-se pe criterii de excludere față de celelalte afecțiuni menționate mai sus. Poate fi o adevărată provocare diferențierea între boala celiacă și intoleranța la gluten, dar identificarea anticorpilor specifici bolii celiace ar putea elucida diagnosticul. Totuși, aproximativ 75% dintre pacienții cu boala celiacă („celiachie") sunt încă nediagnosticați.

Diagnosticul în boala celiacă

Teste histologice

Efectuarea biopsiei de mucoasă intestinală, considerată tehnica "gold standard", la care se constată prin examen histologic modificări caracteristice (leziuni intestinale ce variază ca severitate, de la atrofia vilozităților intestinale până la dispariția acestora, precum și infiltrație limfocitară).

Teste serologice

Diagnosticarea pacienților cu simptome atipice este dificilă, de aceea se apelează la markeri serologici pentru boala celiacă, folosiți tot mai frecvent în scop de screening pentru această afecțiune. Totodată, aceste teste prezintă utilitate și în cazul pacienților cu simptomatologie clasică, dar și în monitorizarea răspunsului la dieta fără gluten.

Aceste teste serologice includ îndeosebi:

- Anticorpii anti endomisium IgA (EMAA), respectiv Anticorpii anti endomisium IgG (EMAG),
- Anticorpi anti - Transglutaminaza tisulara (tTG) (IgA și IgG)
- Anticorpii anti - gliadină (IgA si IgG)

Dintre aceștia, **transglutaminaza tisulară (tTG)** a fost identificată ca fiind autoantigenul major în boala celiacă, aparținând unei familii complexe de enzime calciu–dependente implicate în catalizarea formării legăturilor încrucișate dintre proteine. tTG este gasită în mai multe organe, având rol în asamblarea matricei extracelulare și în mecanismele de reparare tisulară. În boala celiacă netratată, în țesuturile afectate, cum este mucoasa intestinului subțire, nivelul tTG este crescut. Anticorpii IgA anti-tTG sunt markeri serologici cu specificitate înaltă pentru boala celiacă și dermatita herpetiformă.

Teste genetice

Boala celiacă este asociată unor markeri HLA specifici: susceptibilitatea față de boala celiacă este conferită îndeosebi de prezența alelelor HLA de clasa a-II-a din regiunea HLA-DQ (DQ2 și DQ8). Aceste teste sunt noninvazive și se efectuează din sânge venos.

Genotiparea HLA-DQ2/DQ8 nu este un test de diagnostic, ci indică predispoziția pentru boala celiacă, asociată cu prezența acestor antigene HLA specifice: majoritatea pacienților cu boală celiacă (90-95%) prezintă heterodimerul HLA-DQ2 (codificat de alelele DQA1*0501 și DQB1*0201), în timp ce ~5-10% prezintă heterodimerul HLA-DQ8 (codificat de alelele DQA1*0301 și DQB1*0302). În cadrul unui studiu, doar 0,7% dintre pacienții cu boala celiacă nu au prezentat HLA-DQ2 sau DQ8. Totuși, aproximativ 20% din populația normală este HLA-DQ2 și/sau DQ8 pozitivă.

Testarea HLA-DQ2/DQ8 este inclusă în algoritmul de diagnostic recomandat de ghidurile internaționale, alături de biopsia de mucoasă duodenală și testele serologice. Aceasta se datorează faptului că există persoane cu boală celiacă cu teste serologice negative (absența anticorpilor specifici celiachiei în ser) sau fără atrofia vilozităților intestinale. La aceștia, niciun test nu este capabil să excludă complet diagnosticul de boală celiacă, dar un astfel de diagnostic este improbabil fără confirmarea haplotipurilor HLA-DQ2 și/sau HLA-DQ8.

În plus, în cazul copiilor cu suspiciune de boală celiacă, Societatea Europeană de Pediatrie pentru Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție (ESPGHAN) recomandă ca diagnosticul să fie pus pe baza genotipării HLA, după testarea anticorpilor anti-TTG și anti-endomisium, considerând că **absența HLA DQ2 și DQ8 exclude boala celiacă cu o valoare de predicție negativă mai mare de 99%**, altfel spus un rezultat negativ la genotiparea HLA-DQ2/DQ8 scutește copilul de biopsie.

Conform acestor ghiduri, la un copil simptomatic cu o valoare a anticorpilor IgA- tTG de peste zece ori nivelul superior al normalului, ar putea fi luat în considerare un diagnostic de boală celiacă, dacă se identifică haplotipul HLA-DQ2 sau DQ8 și dacă testarea serologică celiacă este pozitivă de cel puțin două ori.

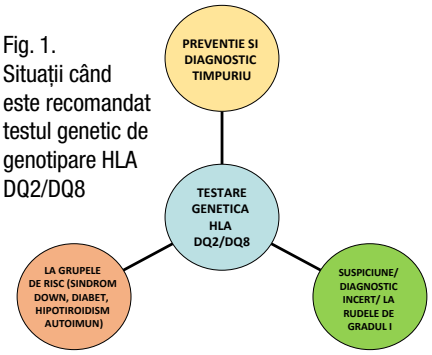
Susceptibilitatea față de boala celiacă asociată cu genotipul HLA-DQ2 este transmisă autozomal-dominant sau autosomal-recesiv în funcție de genotipurile HLA ale părinților, iar în cazul HLA-DQ8 este transmisă autozomal-dominant.

Un studiu interesant efectuat în anul 2015 a arătat că 20% dintre persoanele cu NCGS care prezintă haplotipurile HLA-DQ2 și/sau HLA-DQ8, cu teste serologice specifice negative și histologie normală (dar cu limfocitoză duodenală) aveau, de fapt, boala celiacă nediagnosticată anterior.

În concluzie, absența HLA-DQ2 și/sau DQ8 exclude în aproximativ 99% din cazuri boala celiacă.

Când este recomandat testul genetic pentru boala celiacă?

Fig. 1. Situații când este recomandat testul genetic de genotipare HLA DQ2/DQ8



Există situații în care testele genetice HLA-DQ2/DQ8 pot aduce un plus de valoare?

De menționat este faptul că prezența simptomatologiei autoimune la pacienții cu sensibilitate la gluten non-celiacă sugerează posibilitatea unei bolii celiace încă nediagnosticate (absența markerilor serologici nu exclude cu certitudine diagnosticul de boală celiacă). Explicația rezidă din faptul că pe masură ce înaintează în vârstă, titrul anticorpilor specifici respectivi scade și poate fi scăzut/chiar negativ la copiii mari și adulți. Absența anticorpilor specifici bolii celiace este mai comună la pacienții fără atrofia vilozităților, dar cu limfocitoză duodenală (leziuni Marsh 1) și care răspund la dieta fără gluten prin îmbunătățirea simptomatologiei și a aspectului histologic. Aceste leziuni tip Marsh 1 au fost identificate la pacienții cu boala celiacă pozitivi pentru HLA-DQ2 și/sau DQ8.

La pacienții aflati deja la dietă fără gluten (unii dintre ei eliminând din proprie-inițiativă glutenul din alimentație după perioade lungi de disconfort intestinal și tentative de diagnostic nereușite), titrul anticorpilor specifici bolii celiace poate fi scăzut datorită dietei, ducând la atenuarea modificărilor inflamatorii pe nivelul biopsiilor intestinale. În aceste situații, se recomandă testarea markerilor genetici HLA-DQ2/DQ8, întrucât un rezultat negativ HLA-DQ2 și HLA-DQ8 are o valoare predictivă negativă ridicată (de excludere a bolii celiace).

Dacă pacientul are rezultat pozitiv pentru HLA-DQ2/DQ8, în situația descrisă mai sus ghidurile recomandă ceea ce este cunoscut ca "gluten challenge": sub supraveghere medicală, se reintroduce glutenul în alimentație, urmat de testele serologice IgA/IgG de detecție de anticorpi specifici pentru boala celiacă (anticorpi anti-transglutaminaza tisulară - tTG, anticorpi anti-peptide de gliadină deamidate - DPG, anticorpi endomisiali – EMA) și apoi se face biopsie duodenală.

Concluzii și perspective:

Un rezultat negativ HLA-DQ2/DQ8 asigură o probabilitate de 99% ca persoana respectivă să nu aibă sau să nu dezvolte boala celiacă, iar un rezultat pozitiv indică faptul că pacientul prezintă o predispozitie genetică de a face boala celiacă (totuși, confirmarea diagnosticului se face prin coroborarea simptomelor, testelor serologice, genetice și biopsiei intestinale).

Un membru al familiei cu boală celiacă și apariția simptomelor acesteia trebuie să orienteze pacientul către un control la un medic specialist (gastroenterolog sau de medicină internă), care să ofere îndrumarea necesară și o schemă de diagnostic adecvată. Expunerea la gluten este obligatorie pentru ca boala celiacă să se manifeste la persoanele cu susceptibilitate genetică. Acest fapt este dovedit prin absența leziunilor și simptomelor la persoanele cu boala celiacă la care s-a instituit dieta fără gluten.

În concluzie, testul genetic aduce un plus de valoare certă în diferențierea bolii celiace de sensibilitatea de gluten non-celiacă, se recomandă în special pentru excluderea diagnosticului de boala celiacă, dar și pentru identificarea pacienților cu risc.

Referințe:

1. Jason Tye-Din, 2018 - Interpreting tests for coeliac disease: Tips, pitfalls and updates, AJGP, Volume 47, Issue 1–2.
2. www.genosalut.com/en/genetic-testing-and-counselling/nutritional-genomics-nutrigenetics-and-nutrigenomics/celiac-disease-genetic-testing/
3. Kazem Mashayekhi & colab. 2018 - A rapid and sensitive assay to identify HLA-DQ2/8 risk alleles for celiac disease using real-time PCR method; Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench. RIGLD, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases
4. Megiorni F, Pizzuti A., 2012 - HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular Typing. In Journal of Biomedical Science.
5. Alessio Fasano, Carlo Catassi, 2012 – Clinical practice. Celiac disease, The New England Journal of Medicine, 367:2419-2426

BivariaGrup

Infinite Solutions for your Labs

ANALIZOR AUTOMAT DE HEMATOLOGIE 6 DIFF BC-780

- Seria BC-780 integrează un modul automat ESR într-un analizor hematologic
- Generează ambele rezultate CBC și ESR într-un singur test în decurs de 1,5 min.
- NOU: parametru de măsurare: RETICULOCITE
- Mindray a dezvoltat parametri hematologici utili (PLT-I, PLT-H, PLT-O, NRBC, IPF, LFR, MFR, etc.)
- Încărcarea probelor automată prin sistem autoloader

BC-780 adoptă tehnologia de hematologie de bază a Mindray de analiză SF Cube 3D

Rezultat precis al numărului de trombocite la fiecare test CBC și DIFF

Tehnologia de analiză fluorescentă 3D permite diferențierea fiabilă a celulelor imature și a altor celule anormale(granulocite, reticulocite și fracția plachetară imatură).

O soluţie All-IN-ONE care vă depăşeşte asteptările !

RFID

Funcția STAT

BivariaGrup

mindray

Sediul central: Hunedoara. B-dul Dacia, Nr. 28A, Jud. Hunedoara

Sediul secundar: Bucureşti. Piața Alba Iulia, Nr. 7, Sector 3

Tel/Fax:+40254740680

E-mail: office@bivaria.ro

Website: www.bivaria.ro

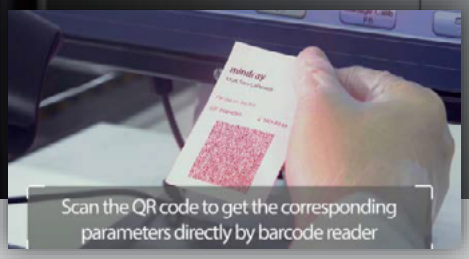
BivariaGrup

Infinite Solutions for your Labs

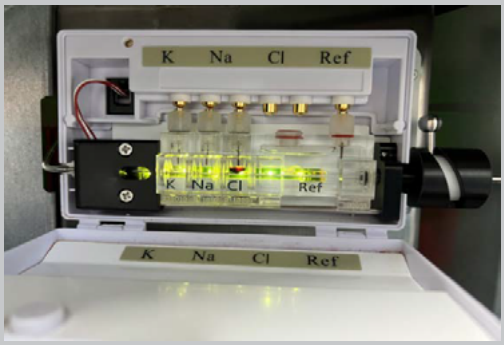
ANALIZOR AUTOMAT DE BIOCHIMIE BS-600M

3 în 1 – BIOCHIMIE, ISE & HbA1C

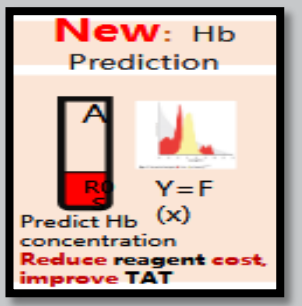
- **Test HbA1C (nu necesită tratarea probei în prealabil).**
- **Certificat de trasabilitate NGSP şi IFCC, corelare bună cu metoda HPLC.**
- **Software cu tehnologie avansată.**
- **Mentenanţă uşoară.**
- **Volum minim de reacţie de 70 µL asigură costul/test mai eficient.**



- **Introducerea valorii ţintă QC şi CAL prin scanarea codului de bare.**
- **Rapid şi precis**
- **Durata de viaţă a electrozilor mai mare (9 luni)**
- **Consum redus**



- **Rack pentru probe cu încărcare continuă**
- **Până la 120 poziţii pentru probe**



- **Interval de detecţie mai mare pentru proba cu Hb scăzut**

BivariaGrup

mindray

Sediul central: Hunedoara. B-dul Dacia, Nr. 28A, Jud. Hunedoara

Sediul secundar: Bucureşti. Piaţa Alba Iulia, Nr. 7, Sector 3

Tel/Fax:+40254740680

E-mail: office@bivaria.ro

Website: www.bivaria.ro

TOGETHER FOR A VIBRANT AND DARING FUTURE IN DIAGNOSTICS

Top Diagnostics
împlinește 25 de ani

25 de ani de promovare a tehnologiei medicale de vârf pentru laboratoarele clinice din România

25 de ani de provocări și evoluție tehnologică fără precedent

25 de ani de descoperiri științifice, digitalizare și inovație

25 de ani ce au permis elucidarea de noi diagnostice, transformând viețile oamenilor în cel mai profund mod posibil

25 de ani de parteneriate cu comunitățile de profesioniști care pun în centrul preocupărilor de zi cu zi grija pentru pacient

25 de ani de pasiune, dedicare și muncă în echipă

TOP DIAGNOSTICS

www.topdiag.com