KOMBITEST TBNK 6-color
50 testes | Cat. N.º ED7733

IVD CE

Instruções de Utilização (PT)

Versão: ED7733_IFU_v2_PT

Data de emissão: 13-02-2024

Símbolos utilizados na etiquetagem do dispositivo

IVD	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro		Limites de temperatura
CE	Marca CE de conformidade		Manter afastado da luz solar
	Fabricante	UK CA	Marca UKCA
UDI	Identificador Único de Dispositivo		
	Consultar instruções de utilização		
Σ	Contém o suficiente para <n> testes		
REF	Número de catálogo		
LOT	Código de lote		
	Data de validade		

1. Finalidade prevista

O KOMBITEST TBNK 6-color destina-se à deteção e contagem de populações e subconjuntos de linfócitos no sangue total humano por citometria de fluxo.

O que é detetado e/ou medido

O dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color deteta e mede as percentagens relativas e as contagens absolutas de células T (CD3+), células B (CD3-CD19+), células NK (CD3-CD16+56+), subconjuntos de células T auxiliares/indutoras (CD3+CD4+) e de células T supressoras/citotóxicas (CD3+CD8+) humanas.

Função do dispositivo

O dispositivo foi concebido para a avaliação imunológica de pacientes normais e pode ajudar no diagnóstico de pacientes com, ou suspeitos de terem, imunodeficiência.

Contexto do estado fisiológico ou patológico

As frequências das populações de linfócitos medidas pelo dispositivo podem ser afetadas por várias condições patológicas e a avaliação das suas percentagens e contagens pode ser utilizada na avaliação:

- da progressão da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) [1, 4, 7, 9]
- de imunodeficiências hereditárias [2, 3, 4, 11, 12, 15, 17]
- de doenças autoimunes [5, 6]
- de defeitos nas defesas imunitárias inatas [13, 14]

Tipo de ensaio

Não automatizado

Quantitativo

Tipo de espécime requerido

Amostra de sangue total periférico humano anticoagulado

População de teste

Não se destina a uma população específica.

2. Utilizador pretendido

O dispositivo destina-se apenas a uso profissional em laboratório. Não para testes próximos dos pacientes ou autoteste.

Requisitos de qualificação

O utilizador previsto deve possuir conhecimentos especializados de ponta em análise de citometria de fluxo de células humanas, técnicas laboratoriais padrão, incluindo técnicas de pipetagem, manipulação segura e adequada de espécimes derivados do corpo humano.

O utilizador previsto deve cumprir a norma EN ISO 15189 ou outras disposições nacionais, quando aplicável.

3. Principio de análise

O princípio da análise baseia-se na deteção da ligação de um anticorpo monoclonal a uma molécula específica (antigénio) expressa por determinados glóbulos humanos. Os anticorpos monoclonais utilizados na análise são marcados com diferentes fluorocromos que são excitados por um feixe de laser de um citómetro de fluxo durante a aquisição de uma amostra de sangue corada com anticorpos. A fluorescência subsequente (emissão de luz) de cada fluorocromo presente num glóbulo adquirido é recolhida e analisada pelo instrumento. A intensidade da fluorescência é diretamente proporcional à densidade de expressão do antigénio numa célula tornando possível separar diferentes subconjuntos de células.

4. Reagente(s) fornecido(s)

Conteúdos

O dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color é suficiente para 50 análises e é fornecido com o seguinte reagente:

1 ampola (1 ml) que contém uma combinação pré-misturada de anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos CD3 FITC/CD16 PE + CD56 PE/CD45 PerCP-Cy™5.5/CD4 PE-Cy™7/CD19 APC/CD8 APC-Cy™7, diluída para concentrações ótimas numa solução salina estabilizadora tamponada com fosfato (PBS) com azida de sódio 15 mM.

Composição

Tabela 1 Descrição dos componentes ativos

Antigénio	Fluorocromo	Clone	Isótipo	Concentração (µg/ml)
CD3	FITC	TB3	IgG2b	2
CD4	PE-Cy™7	MEM-241	IgG1	1.5
CD8	APC-Cy™7	LT8	IgG1	1.8
CD16	PE	3G8	IgG1	1.5
CD56	PE	LT56	IgG2a	1.5
CD19	APC	LT19	IgG1	2
CD45	PerCP-Cy™5.5	MEM-28	IgG1	3

5. Materiais necessários, mas não incluídos

Tubos de ensaio de fundo redondo de 12 x 75 mm

Solução de lisagem de eritrócitos (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., Cat. N.º ED7066 ou CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, Cat. N.º BD303500)

Água desionizada (Reagent-grade)

Células de controlo do processo (Streck CD-Chex Plus®, Cat. N.º 213323 ou controlo equivalente de células lisáveis)

6. Equipamento necessário

Pipeta automática com pontas descartáveis (20 - 100 µl) para pipetagem de espécimes e reagentes

Dispensador de líquidos ou pipeta com pontas descartáveis (0,5 – 2 ml) para dispensar a solução de lisagem de eritrócitos

Misturador Vortex

Analisador hematológico (para contagens absolutas de células) capaz de efetuar contagens de glóbulos brancos (leucócitos) e de linfócitos por µl de amostra

Citómetro de fluxo com duas fontes de excitação a laser (488 nm e ~635 nm), detetores para espalhadores, filtros óticos e detetores de emissões apropriados para recolher sinais dos fluorocromos indicados na Tabela 2.

Tabela 2 Característica espectral do fluorocromo utilizado no dispositivo

Fluorocromo	Excitação [nm]	Emissões [nm]
FITC	488	525
PE	488	576
PerCP-Cy™5.5	488	695
PE-Cy™7	488	780
APC	630 – 640	660
APC-Cy™7	630 – 640	780

AVISO: O dispositivo foi testado em citómetros de fluxo BD FACSCanto™ II (BD Biosciences), DxFLEX (Beckman Coulter) e Sysmex XF-1600™ (Sysmex Corporation).

7. Armazenamento e manuseamento

Armazenar a 2-8 °C.

Evitar a exposição prolongada à luz.

Não congelar.

Ver Secção 10 Procedimento (Preparação de Reagentes) para informações sobre a estabilidade de In-Use e o prazo de validade após a primeira abertura, juntamente com as condições de armazenamento e estabilidade das soluções de trabalho (quando aplicável).

8. Avisos, precauções e limitações de utilização

Classificação de Perigos GHS

Consulte a Ficha de Dados de Segurança (FDS) disponível na página do produto em www.exbio.cz para obter informações completas sobre os riscos colocados pelas substâncias e misturas químicas contidas no Produto e como devem ser manuseadas e eliminadas.

Perigo biológico

Amostras biológicas humanas e amostras de sangue e quaisquer materiais que entrem em contacto com elas são sempre considerados como materiais infecciosos.

Utilizar equipamento de proteção pessoal e de segurança para evitar o contacto com a pele, olhos e membranas mucosas.

Seguir todas as leis, regulamentos e procedimentos aplicáveis para o manuseamento e eliminação de materiais infecciosos.

Evidência de deterioração

O aspeto normal do reagente fornecido é um líquido límpido. Não utilizar o reagente se observar qualquer alteração na aparência, por exemplo, turbidez ou sinais de precipitação.

Limitação de utilização

Não utilizar após a data de validade indicada nos rótulos dos produtos.

9. Espécime

Utilizar sangue periférico venoso recolhido em recipiente de amostra classificado como dispositivo médico, com a presença de EDTA anticoagulante.

> **AVISO:** Determinar a contagem absoluta de leucócitos e linfócitos na amostra de sangue recolhida utilizando um analisador hematológico. O dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color, por si só, não fornece a contagem absoluta de células.

As amostras de sangue com uma contagem de leucócitos superior a $40x10^3$ células/µl devem ser diluídas em PBS antes do processamento da amostra.

Processar a amostra de sangue o mais tardar 24 horas após a colheita. Conservar o espécime à temperatura do laboratório (20 - 25°C). Não refrigerar a amostra.

Interferência Endógena

Com base na investigação da literatura científica, as fontes de interferência endógenas são identificadas na Tabela 3.

Tabela 3 Interferência Endógena do dispositivo

Interferência Endógena	Impacto	Referência
Albumina	A albumina pode interferir em concentrações elevadas devido à sua capacidade de se ligar e de libertar grandes quantidades de ligandos.	18, 19, 35
Bilirrubina (iterícia) (não conjugado)	A bilirrubina pode aumentar a fluorescência de fundo das células devido à sua elevada auto-fluorescência.	22, 24, 28
Resíduos celulares (após lise)	Os detritos celulares podem provocar contagens incorretas de células e esgotar o anticorpo no dispositivo.	21, 25
Eritrócitos	Uma lise insuficiente e a presença de glóbulos vermelhos na amostra podem conduzir a uma contagem incorreta de células.	26
Hemoglobina	As amostras hemolisadas podem produzir resultados erróneos.	23
Anticorpos humanos anti-murinos	O tratamento com anticorpos monoclonais pode produzir resultados erróneos (capacidade de se ligar aos antigénios da superfície celular).	20, 30, 31, 32, 33, 34
Imunoglobulinas	Não pode ser lavado no método de plataforma única e pode produzir uma contagem incorreta de subconjuntos de linfócitos.	21
Fatores reumatóides	A presença de RF interfere com os MIA (imunoensaios multiplex).	27
Triglicéridos	Níveis elevados de lípidos em circulação podem afetar a análise por citometria de fluxo de determinadas populações de células sanguíneas.	29

Interferência Exógena

As amostras com mais de 24 horas podem produzir resultados erróneos.

As amostras refrigeradas podem produzir resultados incorretos.

Uma preparação desadequada da solução de lise de eritrócitos (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., Cat. N.º ED7066 ou CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, Cat. N.º BD303500) pode produzir resultados erróneos. Seguir as instruções do fabricante para a utilização da solução de lise de eritrócitos.

10. Procedimento

Preparação do(s) reagente(s) fornecido(s)

Não é necessária qualquer preparação de reagentes.

Levar o reagente à temperatura ambiente antes da sua utilização. Manter o recipiente primário do dispositivo seco.

Utilizar o reagente diretamente a partir do recipiente de origem primário. O tempo de utilização do reagente (exposição à luz e a temperaturas elevadas) não deve exceder 4 horas por dia.

Após a primeira abertura, o reagente mantém as suas características de desempenho até à data de validade se for armazenado nas condições indicadas no respetivo recipiente de origem primário.

CUIDADO: Não diluir o reagente.

Preparação de materiais necessários, mas não incluídos

Diluir a solução concentrada de lisagem de eritrócitos com água deionizada de acordo com as instruções do fabricante. A solução diluída de lisagem de eritrócitos (1X) é estável durante 1 mês quando armazenada num dispensador de líquidos ou num recipiente fechado à temperatura ambiente.

Controlo da qualidade

Utilizar células de controlo Streck CD-Chex Plus® ou equivalentes como controlo processual positivo para garantir que o dispositivo funciona como pretendido. As células Streck CD-Chex Plus® fornecem valores estabelecidos para as contagens percentuais positivas e absolutas de células T, células B, granulócitos, monócitos e células NK, incluindo dois níveis clinicamente relevantes de células CD4+.

Corar as células de controlo utilizando o reagente KOMBITEST TBNK 6-color de acordo com o processamento da amostra especificado nas Instruções de utilização. Verificar se os resultados obtidos (% de células positivas) estão dentro do intervalo esperado para o lote de células de controlo utilizado.

Coloração de amostras

1. Para cada amostra, etiquetar um tubo de ensaio de fundo redondo de

12 × 75 mm com a identificação apropriada da amostra.

2. Pipetar 20 µl de reagente KOMBITEST TBNK 6-color para o fundo do tubo de ensaio de 12 x 75 mm.
3. Pipetar 50 µl de amostra de sangue bem misturada para o fundo do tubo de ensaio.

   CUIDADO: Evitar a pipetagem de sangue na lateral do tubo de ensaio. Se o esfregaço ou gota de sangue permanecer na lateral do tubo, pode não ser manchado com o reagente ou os eritrócitos podem não ser lisados e o resultado da análise pode não ser válido.

4. Vortexar e incubar o tubo de ensaio durante 20 minutos à temperatura ambiente no escuro.
5. Adicionar 500 µl de solução diluída de lisagem (1X) ao tubo de ensaio.
6. Vortexar e incubar o tubo de ensaio durante 10 minutos à temperatura ambiente no escuro.

Adquirir a amostra corada imediatamente no citómetro de fluxo. Se a amostra corada não for adquirida imediatamente, armazenar a 2 – 8 °C no escuro e analisar no prazo de 24 horas.

CUIDADO: Vortexar a amostra corada imediatamente antes da aquisição no citómetro de fluxo para evitar agregados.

Análise de citometria de fluxo

O medidor de caudal selecionado para utilização com o dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color deve ser calibrado numa base de rotina utilizando micro esferas fluorescentes para assegurar uma sensibilidade estável dos detetores de acordo com as instruções do fabricante do medidor de caudal.

Se não for mantido corretamente, o ocitómetro defluxopode produzir resultados falsos.

Consultar as especificações do fabricante para os lasers e detetores fluorescentes de acordo com as características de excitação e emissão dos fluorocromos na Secção 6 Equipamento necessário.

Definir as tensões nos detetores de fluorescência de interesse antes da análise de amostras coradas. A tensão num detetor de PMT deve ser definida suficientemente alta, para que o mínimo de eventos com manchas negativas interfira com o 0º canal no eixo de fluorescência. Além disso, a tensão do detetor de PMT não deve exceder os valores em que os eventos positivos são pressionados para o eixo direito.

Compensar os sinais de fluorescência entre detetores antes ou depois da aquisição

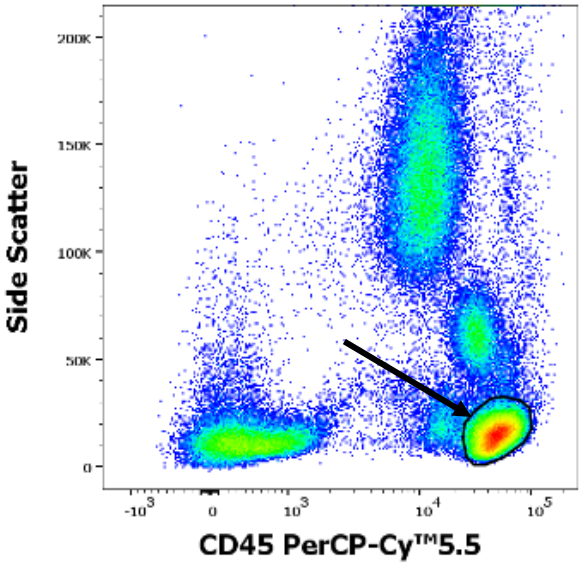
de dados. Os dados podem ser mal interpretados se os sinais de fluorescência forem compensados incorretamente ou se as delimitações estiverem posicionadas de forma imprecisa.

Para a análise de dados medidos, é possível utilizar software de citómetro desenvolvido pelo fabricante, ou software dedicado à análise de dados de citometria offline (por exemplo FlowJo™, VenturiOne®, Infinicyt™).

Análise dos dados da amostra corada do KOMBITEST TBNK 6-color

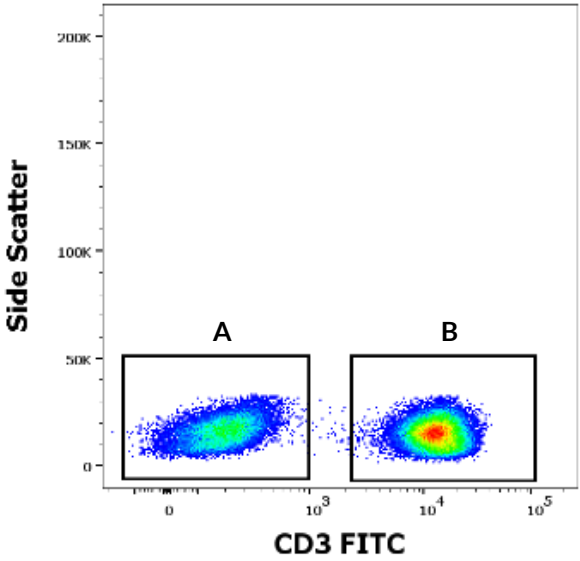
Visualizar os dados compensados num diagrama de dispersão lateral (SSC) versus o CD45 PerCP-Cy™5.5. Delimitar a população de linfócitos CD45+ como mostra a Figura 1.

Figura 1 Delineação da população de linfócitos CD45+ (dados obtidos no BD FACSCanto™ II)



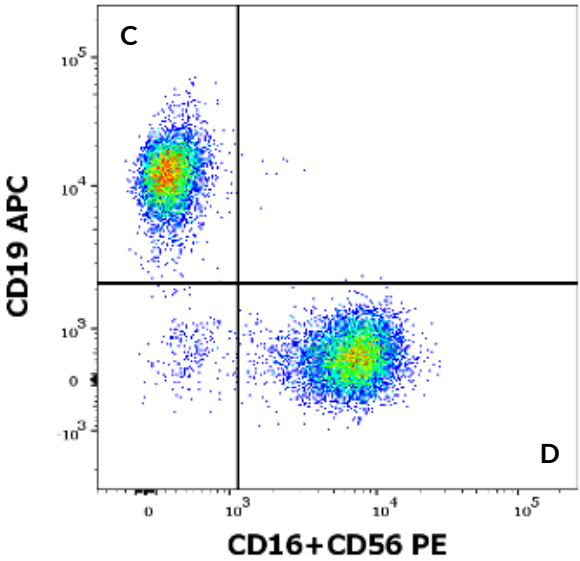
Representar os linfócitos CD45+ delimitados num diagrama de dispersão lateral (SSC) versus o CD3 FITC como mostra a Figura 2. Separar os linfócitos CD3+ e CD3- utilizando as delimitações apropriadas. Calcular a percentagem de células T (CD3+; região B na Figura 2) de todos os linfócitos.

Figura 2 Separação dos linfócitos CD3+ e CD3- (dados obtidos no BD FACSCanto™ II)



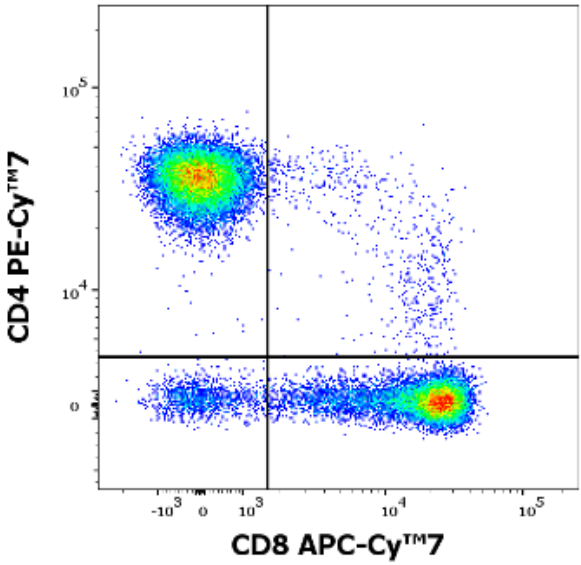
Representar os linfócitos CD3- delimitados (região A na Figura 2) como CD19 APC versus CD16+CD56 PE como mostra a Figura 3. Definir as delimitações apropriadas e calcular a percentagem de células B (CD16-CD56-CD19+; região C na Figura 3) e de células assassinas naturais (NK) (CD16+CD56+CD19-; região D na Figura 3) de todos os linfócitos.

Figura 3 Linfócitos CD3- num diagrama de pontos CD19 APC versus CD16+CD56 PE (dados obtidos no BD FACSCanto™ II)



Representar as células T delimitadas (CD3+; região B na Figura 2) como CD4 PE-Cy™7 versus CD8 APC-Cy™7 como mostra a Figura 4. Definir as delimitações apropriadas e calcular a percentagem de células T auxiliares/indutoras (CD4+CD8-; região E na Figura 4) e de células T supressoras/citotóxicas (CD4-CD8+; região F na Figura 4) de todos os linfócitos.

Figura 4 Linfócitos CD3+ num diagrama de pontos CD4 PE-Cy™7 versus CD8 APC-Cy™7 (dados obtidos no BD FACSCanto™ II)



Cálculo e interpretação de resultados analíticos

Para obter contagens absolutas, utilizar a contagem absoluta de linfócitos determinada por um analisador hematológico. Consultar as instruções do fabricante do analisador hematológico. Utilizar as equações seguintes para a contagem absoluta do subconjunto de linfócitos necessário.

$$\mathrm{A} \times \frac{B\ (\%)}{100\ (\%)} = \textit{Contagem absoluta do subconjunto necessário de linfócitos}$$

A = contagem absoluta de linfócitos (dados do analisador hematológico; células/µl)

B = percentagens relativas do subconjunto de linfócitos necessárias de todos os linfócitos (dados do citómetro de fluxo; %)

11. Desempenho analítico

AVISO: Todos os desempenhos analíticos foram medidos utilizando a solução de lisagem de eritrócitos EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., Cat. N.º ED7066).

Especificações

O anticorpo TB3 reconhece o antigénio humano CD3 do complexo TCR/CD3. A especificidade do anticorpo foi confirmada pelo Conselho HCDM (seminário HLDA XI).

O anticorpo MEM-241 reconhece o antigénio humano CD4 (glicoproteína CD4 de superfície das células T). A especificidade do anticorpo foi confirmada pelo Conselho HCDM (seminário HLDA VIII).

O anticorpo LT8 reconhece o antigénio humano CD8 (dímero ligado por dissulfureto expresso como dois homodímeros da cadeia alfa CD8 ou heterodímeros da cadeia alfa/beta CD8). A especificidade do anticorpo foi confirmada pelos seminários HLDA (seminário HLDA V [16] e seminário HLDA VII [8]).

O anticorpo 3G8 reconhece o antigénio humano CD16 (recetor Fc-gama de imunoglobulina de baixa afinidade do tipo III). A especificidade do anticorpo foi confirmada pelo seminário HLDA (seminário HLDA V [16]).

O anticorpo LT56 reconhece a isoforma leucocitária do antigénio humano CD56 (molécula de adesão celular neural 1). A especificidade do anticorpo foi confirmada pelo Conselho HCDM (seminário HLDA X).

O anticorpo LT19 reconhece o antigénio humano CD19 (glicoproteína transmembranar de células B CD19). A especificidade do anticorpo foi confirmada pelo Conselho HCDM (seminário HLDA X).

O anticorpo MEM-28 reconhece todas as isoformas leucocitárias do antigénio humano CD45 (recetor da proteína tirosina fosfatase tipo C). A especificidade do anticorpo foi confirmada pelo seminário HLDA (seminário HLDA III [10]).

Exatidão

A exatidão do método foi medida no citómetro de fluxo BD FACSCanto™ II e determinada como uma comparação do dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color com um produto semelhante disponível no mercado BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (Cat. N.º 644611) através da coloração paralela de 30 dadores de sangue saudáveis.

Nos citómetros de fluxo Beckman Coulter DxFLEX e Sysmex XF-1600™, a precisão do método foi determinada comparando os resultados da análise das mesmas amostras de sangue de 39 dadores de sangue saudáveis coradas pelo dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color nos citómetros de fluxo BC DxFLEX e BD FACSCanto™ II, respetivamente, e nos citómetros de fluxo Sysmex XF-1600™ e

BD FACSCanto™ II.

A exatidão do método foi apoiada pela coloração paralela de 134 doentes (ver Tabela 7) suspeitos de terem uma condição patológica do sistema imunitário. Os parâmetros da análise de regressão linear são apresentados nas Tabelas 4 - 7.

Tabela 4 Análise de regressão linear para subconjuntos de linfócitos em dadores saudáveis (comparação do dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color com o reagente BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent IVD (Cat. N.º 644611))

Subconjunto de Linfócitos	Unidade	n	Evolução	Interceção	R^2	Limites
CD3+	%	30	1.00	-0.006	0.9942	49.03 – 84.87
	células/µl	30	0.99	5.464	0.9986	608 – 2137
CD3+CD8+	%	30	0.98	0.003	0.9957	10.43 – 40.17
	células/µl	30	0.97	8.959	0.9981	145 - 1016
CD3+CD4+	%	30	0.99	0.004	0.9939	29.70 – 56.37
	células/µl	30	0.99	6.588	0.9975	321 - 1407
CD3-CD16+CD56+	%	30	1.01	-0.002	0.9968	5.15 – 38.93
	células/µl	30	1.02	-6.186	0.9985	97 - 1036
CD3-CD19+	%	30	1.00	0.003	0.9948	5.42 – 25.00
	células/µl	30	1.02	1.611	0.9925	74 - 352

n = número de amostras de sangue

Tabela 5 Análise de regressão linear para subconjuntos de linfócitos em dadores saudáveis (comparação da análise de amostras de sangue coradas pelo dispositivo ED7733 no Beckman Coulter DxFLEX com o BD FACSCanto™ II)

Precisão de medição de ED7733 no Beckman Coulter DxFLEX						
Citómetro de fluxo Beckman Coulter DxFLEX vs. citómetro de fluxo BD FACSCanto™ II						
Veracidade da medição						
Subconjunto de Linfócitos	**Unidade**	**n**	**Evolução**	**Interceção**	**R^2**	**Limites**
CD3+	%	39	0.9822	0.0145	0.9879	52.7 - 83.8
	células/µl	39	0.9792	-24.255	0.9811	439 - 2406
CD3+CD8+	%	39	1.0171	0.0052	0.9829	13.7 - 41.8
	células/µl	39	1.0478	-3.0975	0.9930	131 - 1170
CD3+CD4+	%	39	0.9789	-0.001	0.9857	11.7 - 62.7
	células/µl	39	0.9768	-1.499	0.9929	128 - 1429
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9727	0.0054	0.9815	3.53 - 34.4
	células/µl	39	0.9699	10.484	0.9886	85 - 673
CD3-CD19+	%	39	1.0212	-0.0047	0.9757	5.11 - 19.8
	células/µl	39	0.9767	-0.0385	0.9825	77 - 386

n = número de amostras de sangue

Tabela 6 Análise de regressão linear para subconjuntos de linfócitos em dadores saudáveis (comparação da análise de amostras de sangue coradas pelo dispositivo ED7733 no Sysmex XF-1600™ com BD FACSCanto™ II)

Precisão da medição do ED7733 no Sysmex XF-1600™						
Citómetro de fluxo Sysmex XF-1600™ vs. Citómetro de fluxo BD FACSCanto™ II						
Veracidade da medição						
Subconjunto de Linfócitos	**Unidade**	**n**	**Evolução**	**Interceção**	**R^2**	**Limites**
CD3+	%	39	1.0058	0.0105	0.9918	53.7 - 86.4
	células/µl	39	1.0174	4.2861	0.9991	425 - 2446
CD3+CD8+	%	39	1.0134	0.0015	0.9924	13.1 - 41.9
	células/µl	39	1.0346	-11.555	0.9976	121 - 1099
CD3+CD4+	%	39	1.0017	0.0103	0.9963	12.9 - 64.5
	células/µl	39	1.0043	17.382	0.9981	116 - 1474
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9889	-0.0039	0.9868	3.2 - 33.6
	células/µl	39	0.972	-3.4422	0.9903	77 - 660
CD3-CD19+	%	39	1.0162	-0.0039	0.9852	5.14 - 19.0
	células/µl	39	0.9777	0.1994	0.9898	78 - 395

n = número de amostras de sangue

Tabela 7 Análise de regressão linear para subconjuntos de linfócitos em pacientes com suspeita de patologias do sistema imunitário (comparação do dispositivo KOMBITEST TBNK 6- color com o sistema AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc e método interno de laboratório clínico acreditado – um cocktail de anticorpos conjugados de cor única de diferentes fabricantes e análise no BD FACSCanto™ II)

Subconjunto de Linfócitos	Unidade	n	Evolução	Interceção	R^2	Limites
CD3+	%	134	1.032	-2.655	0.98	23.9 - 94.5
	células/µl	134	1.023	-0.047	0.97	140 - 5178
CD3+CD8+	%	134	1.020	-0.803	0.98	9.1 - 80.7
	células/µl	134	1.055	-0.041	0.96	60 - 3546
CD3+CD4+	%	134	1.014	-0.651	0.98	1.4 - 67.5
	células/µl	134	0.994	-0.005	0.98	8 - 2826
CD3-CD16+CD56+	%	134	1.064	-0.400	0.98	1.6 - 68.2
	células/µl	134	1.080	-0.014	0.99	10 - 2612
CD3-CD19+	%	134	1.027	-0.376	0.99	0.0 - 69.7
	células/µl	134	1.043	-0.010	1.00	0 - 4586

n = número de amostras de sangue

Linearidade

A linearidade do método foi verificada em 10 diluições em série de uma amostra de sangue enriquecida com leucócitos (buffy coat). As amostras de células foram coradas com KOMBITEST TBNK 6-color em hexaplicados. As amostras foram analisadas utilizando os citómetros de fluxo BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEX e Sysmex XF-1600™. Observou-se que os dados medidos para os subconjuntos de linfócitos indicados eram lineares ao longo do intervalo de linfócitos 333 - 9492 células/µl utilizando BD FACSCanto™ II, 309 - 8693 células/µl utilizando Beckman Coulter DxFLEX e 86 - 6822 células/µl utilizando Sysmex XF-1600™. Os subconjuntos de células encontravam-se nos intervalos encontrados nas Tabelas 8 – 10.

Tabela 8 Intervalos lineares dos subconjuntos de linfócitos analisados pelo BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II	
Subconjunto de Linfócitos	Intervalo (células/µl)
CD3+	249 - 6594
CD3+CD8+	96 - 2560
CD3+CD4+	136 - 3628
CD3-CD16+CD56+	55 - 1525
CD3-CD19+	44 - 1342

Tabela 9 Intervalos lineares dos subconjuntos de linfócitos analisados pelo Beckman Coulter DxFLEX

Beckman Coulter DxFLEX	
Subconjunto de Linfócitos	Intervalo (células/µl)
CD3+	243 - 6565
CD3+CD8+	102 - 2652
CD3+CD4+	128 - 3517
CD3-CD16+CD56+	64 - 1588
CD3-CD19+	41 - 1280

Tabela 10 Intervalos lineares dos subconjuntos de linfócitos analisados pelo Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™	
Subconjunto de Linfócitos	Intervalo (células/µl)
CD3+	45 - 3513
CD3+CD8+	21 - 1507
CD3+CD4+	22 - 1742
CD3-CD16+CD56+	8 - 700
CD3-CD19+	7 - 567

Limite de deteção / Limite de quantificação / Corte do ensaio

Os dados de linearidade foram utilizados para determinar o limite de deteção (LOD) e o limite de quantificação (LOQ).
O limite de deteção foi definido como o valor mais baixo de contagem absoluta de células não nulas mais 3×SD (desvio padrão) para cada subconjunto de linfócitos (ver Tabelas 11 – 13).
O limite de quantificação foi definido como o valor mais baixo na gama de linearidade das concentrações de analito apresentadas como contagem absoluta do subconjunto de linfócitos em que o CV das hexaplicatas não excedeu 10% e a recuperação se situou entre 90% e 110% (ver Tabelas 11 – 13).
Os resultados do ensaio não são exclusivamente diagnósticos para uma única entidade clínica, pelo que não é possível estimar o ponto de corte do ensaio.

Tabela 11 Limites de deteção e quantificação no BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II				
Subconjunto de Linfócitos	**Contagem mais baixa de células diferentes de zero (células/µl)**	**3×SD (SD)**	**LOD (células/µl)**	**LOQ (células/µl)**
CD3+	1	0.3 (0.1)	1.3	10
CD3+CD8+	1	0.6 (0.2)	1.6	96
CD3+CD4+	2	1.5 (0.5)	3.5	136
CD3-CD16+CD56+	1	1.2 (0.4)	2.2	55
CD3-CD19+	2	1.2 (0.4)	3.2	44

Tabela 12 Limites de deteção e quantificação no Beckman Coulter DxFLEX

Beckman Coulter DxFLEX				
Subconjunto de Linfócitos	**Contagem mais baixa de células diferentes de zero (células/µl)**	**3×SD (SD)**	**LOD (células/µl)**	**LOQ (células/µl)**
CD3+	1	0.6 (0.2)	1.6	9
CD3+CD8+	1	0.6 (0.2)	1.6	34
CD3+CD4+	2	1.2 (0.4)	3.2	43
CD3-CD16+CD56+	1	0.9 (0.3)	1.9	23
CD3-CD19+	2	1.5 (0.5)	3.5	41

Tabela 13 Limites de deteção e quantificação no Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™				
Subconjunto de Linfócitos	**Contagem mais baixa de células diferentes de zero (células/µl)**	**3×SD (SD)**	**LOD (células/µl)**	**LOQ (células/µl)**
CD3+	1	0.12 (0.04)	1.12	5
CD3+CD8+	1	0.3 (0.1)	1.3	2
CD3+CD4+	1	0.3 (0.1)	1.3	8
CD3-CD16+CD56+	1	0.6 (0.2)	1.6	3
CD3-CD19+	1	0.3 (0.1)	1.3	7

Repetibilidade

A repetibilidade do ensaio foi medida em dez amostras de sangue em hexaplicado. As amostras foram analisadas utilizando os citómetros de fluxo BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEX e Sysmex XF-1600™. Os coeficientes de variação (CV) são apresentados nas tabelas abaixo (Tabelas 14 - 16).

Tabela 14 Repetibilidade do dispositivo no BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II					
Subconjunto de Linfócitos	Unidade	n	Média	SD	%CV
CD3+	%	10	70.34	0.56	0.91
	células/µl	10	1396	10.22	
CD3+CD8+	%	10	23.11	0.27	1.25
	células/µl	10	453	5.23	
CD3+CD4+	%	10	41.06	0.53	1.36
	células/µl	10	808	9.71	
CD3-CD16+CD56+	%	10	16.35	0.40	2.43
	células/µl	10	289	7.20	
CD3-CD19+	%	10	11.63	0.25	2.31
	células/µl	10	227	4.78	

Tabela 15 Repetibilidade do dispositivo no Beckman Coulter DxFLEX

Beckman Coulter DxFLEX					
Subconjunto de Linfócitos	Unidade	n	Média	SD	%CV
CD3+	%	10	70.80	0.61	0.95
	células/µl	10	1406	11.19	
CD3+CD8+	%	10	23.80	0.32	1.42
	células/µl	10	468	6.12	
CD3+CD4+	%	10	40.81	0.56	1.47
	células/µl	10	803	10.52	
CD3-CD16+CD56+	%	10	15.89	0.40	2.72
	células/µl	10	282	7.23	
CD3-CD19+	%	10	11.68	0.32	2.83
	células/µl	10	227	5.94	

Tabela 16 Repetibilidade do dispositivo no Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™					
Subconjunto de Linfócitos	Unidade	n	Média	SD	%CV
CD3+	%	10	69.15	0.89	1.39
	células/µl	10	1151	14.62	
CD3+CD8+	%	10	23.12	0.36	1.72
	células/µl	10	389	6.11	
CD3+CD4+	%	10	41.09	0.70	1.76
	células/µl	10	680	11.39	
CD3-CD16+CD56+	%	10	18.40	0.56	2.71
	células/µl	10	313	9.45	
CD3-CD19+	%	10	10.62	0.35	3.37
	células/µl	10	173	5.56	

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade do ensaio no BD FACSCanto™ II e no Beckman Coulter DxFLEX foi medida em 2 amostras de sangue estabilizadas (CD Chex Plus e CD-Chex-Plus® CD4 Low de STRECK). A reprodutibilidade do ensaio no Sysmex XF-1600™ foi medida em 4 amostras de sangue estabilizadas (CD Chex Plus e CD-Chex-Plus® CD4 Low e IMMUNO-TROL Low Cells e IMMUNO-TROL Cells de Beckman Coulter, adicionalmente). As amostras foram medidas nas mesmas condições durante 15 dias, utilizando 3 lotes do Dispositivo (5 dias cada). Os coeficientes de variação (CV) são apresentados nas tabelas abaixo (Tabela 17 - 19).

Tabela 17 Reprodutibilidade do dispositivo no BD FACSCanto™ II

Subconjunto de Linfócitos	Material	Unidade	Média	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	76.84	0.18	0.23
		células/µl	1896	4.39	0.23
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.61	0.32	0.53
		células/µl	879	4.65	0.53
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23.45	0.23	0.97
		células/µl	578	5.62	0.97
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42.17	0.31	0.73
		células/µl	612	4.55	0.73
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	48.78	0.45	0.93
		células/µl	1203	11.15	0.93
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.53	0.26	2.11
		células/µl	182	3.84	2.11
CD3-CD16+CD56+	CD-Chex Plus®	%	10.76	0.22	2.03
		células/µl	265	5.39	2.03
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.51	0.38	1.94
		células/µl	283	5.49	1.94
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11.30	0.16	1.45
		células/µl	279	4.03	1.45
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	18.05	0.32	1.75
		células/µl	262	4.58	1.75

Tabela 18 Reprodutibilidade do dispositivo no Beckman Coulter DxFLEX

Subconjunto de Linfócitos	Material	Unidade	Média	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	77.17	0.21	0.27
		células/µl	1904	5.23	0.27
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.85	0.43	0.71
		células/µl	883	6.24	0.71
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23.87	0.20	0.85
		células/µl	589	4.99	0.85
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42.81	0.32	0.75
		células/µl	621	4.65	0.75
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	46.47	1.41	3.03
		células/µl	1146	34.77	3.03
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.16	0.53	4.37
		células/µl	176	7.71	4.37
CD3-CD16+ CD56+	CD-Chex Plus®	%	10.59	0.20	1.88
		células/µl	261	4.92	1.88
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.38	0.32	1.63
		células/µl	281	4.59	1.63
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11.07	0.17	1.54
		células/µl	273	4.19	1.54
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17.85	0.35	1.95
		células/µl	259	5.05	1.95

Tabela 19 Reprodutibilidade do dispositivo no Sysmex XF-1600™

Subconjunto de Linfócitos	Material	Unidade	Média	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	78.50	0.33	0.43
		células/µl	1642	7.0	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.51	0.42	0.69
		células/µl	816	5.7	
	IMMUNO-TROL Cells	%	72.30	0.44	0.61
		células/µl	930	5.6	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	53.97	0.79	1.46
		células/µl	450	6.6	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	22.39	0.20	0.88
		células/µl	468	4.1	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	41.85	0.54	1.29
		células/µl	565	7.3	
	IMMUNO-TROL Cells	%	24.06	0.28	1.14
		células/µl	309	3.5	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	33.99	0.76	2.23
		células/µl	283	6.3	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	51.87	0.35	0.67
		células/µl	1085	7.2	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.30	0.44	3.61
		células/µl	166	6.0	
	IMMUNO-TROL Cells	%	44.77	0.42	0.93
		células/µl	576	5.3	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	15.35	0.29	1.90
		células/µl	128	2.4	
CD3-CD16+ CD56+	CD-Chex Plus®	%	9.80	0.16	1.61
		células/µl	205	3.3	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17.79	0.34	1.91
		células/µl	240	4.6	
	IMMUNO-TROL Cells	%	10.33	0.22	2.11
		células/µl	133	2.8	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	22.35	0.40	1.80
		células/µl	186	3.4	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	10.06	0.17	1.74
		células/µl	210	3.7	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.70	0.31	1.61
		células/µl	260	4.2	
	IMMUNO-TROL Cells	%	12.92	0.32	2.48
		células/µl	166	4.1	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	17.31	0.51	2.97
		células/µl	144	4.3	

Para análise de citometria de fluxo foram utilizados os seguintes citômetros de fluxo, incluindo a versão do software:

BD FACSCanto™ II	BD FACSDiva Software – versão 8.0.2
Beckman Coulter DxFLEX	CytExpert for DxFLEX – versão 2.0.2.18
Sysmex XF-1600™	IPU Software – versão 0(0.09-00)

Para contagens absolutas de células foi utilizado o analisador hematológico de método de plataforma dupla com as seguintes especificações:

Sysmex XN-1000™	IPU Software – versão 00-22(164)

Para avaliação dos dados medidos foi utilizada a seguinte plataforma de análise: FlowJo™ (Becton, Dickinson and Company) - versão 10.9.0

12. Desempenho clínico

Pacientes com imunodeficiência primária

Os dados clínicos foram recolhidos num centro clínico em 30 pacientes com suspeita de Imunodeficiência Comum Variável (CVID). O desempenho clínico do dispositivo ED7733 foi determinado através da comparação do dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color utilizando a solução de lisagem de eritrócitos EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., Cat. N.º ED7066) com método de laboratório clínico acreditado (AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc.).

Os resultados da avaliação do estado imunitário dos pacientes foram avaliados de acordo com a sua imunodeficiência (Tabela 20).

Tabela 20 Desempenho clínico do dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color – pacientes com CVID

		Estado imunitário avaliado através de método de laboratório clínico acreditado	
		Imunodeficiência	**Estado normal**
Estado imunitário avaliado através do dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color ED7733	**Imunodeficiência**	24 pacientes	0 pacientes
	Estado normal	0 pacientes	6 pacientes

Pacientes com imunodeficiência adquirida

Os dados clínicos foram recolhidos num centro clínico em 53 pacientes com infeção confirmada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O desempenho clínico do dispositivo foi determinado através da comparação do dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color utilizando a solução de lisagem de eritrócitos EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., Cat. N.º ED7066) com método interno de laboratório clínico acreditado (um cocktail de anticorpos conjugados de cor única de diferentes fabricantes e análise no BD FACSCanto™ II).

Os resultados da avaliação do estado imunitário dos pacientes foram avaliados de acordo com a sua imunodeficiência (Tabela 21).

Tabela 21 Desempenho clínico do dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color – pacientes com HIV

		Estado imunitário avaliado através de método interno de laboratório clínico acreditado	
		Imunodeficiência	**Estado normal**
Estado imunitário avaliado através do dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color ED7733	**Imunodeficiência**	28 de 29 pacientes	0 pacientes
	Estado normal	0 pacientes	24 pacientes

CUIDADO:

*O dispositivo ED7733 KOMBITEST TBNK 6-color apresentou uma coloração insuficiente para uma separação distinta das células T (CD3+) num (1) doente com VIH em estado de saúde crítico.

13. Valores esperados

Intervalo de Referência

Os laboratórios devem estabelecer os seus próprios intervalos de referência normais para os subconjuntos de linfócitos identificados com o KOMBITEST TBNK 6-color a partir da população local de dadores normais devido a variações de valores relacionadas com a idade, o sexo, as características clínicas e a etnia.

14. Limites

O dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color não foi validado para utilização em amostras colhidas com anticoagulantes do tipo heparina ou citrato de dextrose ácida (ACD) para a determinação de contagens relativas e absolutas.

O dispositivo KOMBITEST TBNK 6-color não se destina ao rastreio e/ou à fenotipagem de amostras de leucemia e linfoma.

As contagens absolutas não são comparáveis entre laboratórios que utilizam equipamento diferente de vários fabricantes.

15. Referências

1) Bensussan, A et al. Significant enlargement of a specific subset of CD3+CD8+ peripheral blood leukocytes mediating cytotoxic T-lymphocyte activity during human immunodeficiency virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 15;90(20):9427-30. doi: 10.1073/pnas.90.20.9427.
2) Boldt, A et al. Eight-color immunophenotyping of T-, B-, and NK-cell subpopulations for characterization of chronic immunodeficiencies. Cytometry B Clin Cytom 2014 May;86(3):191-206. doi:10.1002/cyto.b.21162.
3) de Saint Basile, G et al. Severe combined immunodeficiency caused by deficiency in either the delta or the epsilon subunit of CD3. J Clin Invest. 2004 Nov;114(10):1512-7. doi: 10.1172/JCI22588.
4) Giorgi, J V. Characterization of T lymphocyte subset alterations by flow cytometry in HIV disease. Ann N Y Acad Sci. 1993 Mar 20;677:417-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb38803.x.
5) Iwatani, Y et al. Decreases in alpha beta T cell receptor negative T cells and CD8 cells, and an increase in CD4+ CD8+ cells in active Hashimoto's disease and subacute thyroiditis. Clin Exp Immunol. 1992 Mar;87(3):444-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb03017.x.
6) Kucuksezer, U C et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2021 Feb 25;12:622306. doi: 10.3389/fimmu.2021.622306.
7) Li, Y et al. AIDS prevention and control in the Yunnan region by T cell subset assessment. PLoS One. 2019 Apr 18;14(4):e0214800. doi: 10.1371/journal.pone.0214800.
8) Mason, D et al, eds.: Leucocyte Typing VII: White Cell Differentiation Antigens: Proceedings of the Seventh International Workshop and Conference Held in Harrogate, United Kindom: Oxford University Press; 2002.
9) McCarty, B et al. Low Peripheral T Follicular Helper Cells in Perinatally HIV-Infected Children Correlate With Advancing HIV Disease. Front Immunol. 2018 Aug 24;9:1901. doi: 10.3389/fimmu.2018.01901.
10) McMichael AJ, ed. Leucocyte Typing III: 54 White Cell Differentiation Antigens. New York, NY: Oxford University Press; 1987.
11) Monafo, W J et al. A hereditary immunodeficiency characterized by CD8+ T lymphocyte deficiency and impaired lymphocyte activation. Clin Exp Immunol. 1992 Dec;90(3):390-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05856.x.
12) North, M E et al. Primary defect in CD8+ lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN-gamma) in CD28+

('cytotoxic') and CD28- ('suppressor') CD8+ subsets. Clin Exp Immunol. 1998 Jan;111(1):70-5. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00479.x.

13) Orange, J S. Natural killer cell deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2013 Sep;132(3):515-525. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020.

14) Orange, J S. How I Manage Natural Killer Cell Deficiency. J Clin Immunol. 2020 Jan;40(1):13-23. doi: 10.1007/s10875-019-00711-7.

15) Picat, M Q et al. T-cell activation discriminates subclasses of symptomatic primary humoral immunodeficiency diseases in adults. BMC Immunol. 2014 Mar 12;15:13. doi: 10.1186/1471-2172-15-13.

16) Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al, eds.: Leucocyte Typing V: White Cell Differentiation Antigens. New York, NY: Oxford University Press; 1995.

17) van Dongen, J J M et al. EuroFlow-Based Flowcytometric Diagnostic Screening and Classification of Primary Immunodeficiencies of the Lymphoid System. Front Immunol. 2019 Jun 13;10:1271. doi: 10.3389/fimmu.2019.01271.

18) Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. Clin Biochem Rev. 2004 May;25(2):105-20. PMID: 18458713; PMCID: PMC1904417.

19) Selby C. Interference in immunoassay. Ann Clin Biochem. 1999 Nov; 36 (Pt 6):704-21. doi: 10.1177/000456329903600603. PMID: 10586307.

20) Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. Clin Chem. 1999 Jul;45(7):942-56. Erratum in: Clin Chem 2000 Oct;46(10):1722. PMID: 10388468.

21) Higgins J, Hill V, Lau K, Simpson V, Roayaei J, Klabansky R, Stevens RA, Metcalf JA, Baseler M. Evaluation of a single-platform technology for lymphocyte immunophenotyping. Clin Vaccine Immunol. 2007 Oct;14(10):1342-8. doi: 10.1128/CVI.00168-07. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17761524; PMCID: PMC2168127.

22) Htun NM, Chen YC, Lim B, et al. Near-infrared autofluorescence induced by intraplaque hemorrhage and heme degradation as marker for high-risk atherosclerotic plaques. Nat Commun. 2017;8(1):75. Published 2017 Jul 13. doi:10.1038/s41467-017-00138-x

23) de Jonge G, Dos Santos TL, Cruz BR, Simionatto M, Bittencourt JIM, Krum EA, Moss MF, Borato DCK. Interference of in vitro hemolysis complete blood count. J Clin Lab Anal. 2018 Jun;32(5):e22396. doi: 10.1002/jcla.22396. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29396875; PMCID: PMC6817011.

24) Haga Y, Kay HD, Tempero MA, Zetterman RK. Flow cytometric measurement of intracellular bilirubin in human peripheral blood mononuclear cells exposed to unconjugated bilirubin. Clin Biochem. 1992 Aug;25(4):277-83. doi: 10.1016/0009-9120(92)80033-d. PMID: 1381998.

25) Lam WK, Law YFW, Yip SF. Resolution of platelet count interference due to cytoplasmic fragments of leukaemic cells by flow cytometry in acute myeloid leukaemia. Int J Lab Hematol. 2022 Dec;44(6):983-985. doi: 10.1111/ijlh.13859. Epub 2022 May 3. PMID: 35504732.

26) Hervé Lecoeur, Marie-Lise Gougeon, Comparative analysis of flow cytometric methods for apoptosis quantitation in murine thymocytes and human peripheral lymphocytes from controls and HIV-infected persons Evidence for interference by granulocytes and erythrocytes, Journal of Immunological Methods, Volume 198, Issue 1, 1996, Pages 87-99, ISSN 0022-1759, https://doi.org/10.1016/0022-1759(96)00148-2.

27) Bartels EM, Falbe Wätjen I, Littrup Andersen E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Ribel-Madsen S. Rheumatoid factor and its interference with cytokine measurements: problems and solutions. Arthritis. 2011;2011:741071. doi: 10.1155/2011/741071. Epub 2011 Jun 22. PMID: 22046523; PMCID: PMC3200114.

28) XUE Yan, XU Li, DANG Liheng, WANG Chao, CUI Yaqiong, WANG Ping, WANG Ning, ZHANG Xinjie, LIU Yang. Interference of high levels of bilirubin on lymphocyte subset determination in peripheral blood by flow cytometry and its elimination methods[J]. Laboratory Medicine, 2022, 37(12): 1169-1173

29) van Ierssel SH, Hoymans VY, Van Craenenbroeck EM, Van Tendeloo VF, Vrints CJ, et al. (2012) Endothelial Microparticles (EMP) for the Assessment of Endothelial Function: An In Vitro and In Vivo Study on Possible Interference of Plasma Lipids. PLOS ONE 7(2): e31496. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031496

30) Yasmine Van Caeneghem, Stijn De Munter, Paola Tieppo, Glenn Goetgeluk, Karin Weening, Greet Verstichel, Sarah Bonte, Tom Taghon, Georges Leclercq, Tessa Kerre, Reno Debets, David Vermijlen, Hinrich Abken & Bart Vandekerckhove (2017) Antigen receptor-redirected T cells derived from hematopoietic precursor cells lack expression of the endogenous TCR/CD3 receptor and exhibit specific antitumor capacities, OncoImmunology, 6:3, DOI: 10.1080/2162402X.2017.1283460

31) Lamia Achour, Mark G. H. Scott, Hamasseh Shirvani, Alain Thuret, Georges Bismuth, Catherine Labbé-Jullié, Stefano Marullo; CD4-CCR5 interaction in intracellular compartments contributes to receptor expression at the cell surface. Blood 2009; 113 (9): 1938–1947. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-141275

32) A. Stronkhorst, G. N. J. Tytgat & S. J. H. Van Deventer (1992) CD4 Antibody Treatment in Crohn's Disease, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 27:sup194, 61-65, DOI: 10.3109/00365529209096029

33) Zinzani, P.L., Minotti, G. Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol 148, 177–190 (2022). https://doi.org/10.1007/s00432-021-03833-x

34) Whiteman KR, Johnson HA, Mayo MF, Audette CA, Carrigan CN, LaBelle A, Zukerberg L, Lambert JM, Lutz RJ. Lorvotuzumab mertansine, a CD56-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against small cell lung cancer in human xenograft models. MAbs. 2014 Mar-Apr;6(2):556-66. doi: 10.4161/mabs.27756. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24492307; PMCID: PMC3984343.

35) J Frengen, B Kierulf, R Schmid, T Lindmo, K Nustad, Demonstration and minimization of serum interference in flow cytometric two-site immunoassays, Clinical Chemistry, Volume 40, Issue 3, 1 March 1994, Pages 420–425, https://doi.org/10.1093/clinchem/40.3.420

16. Marcas comerciais

BD FACSCanto™ II, BD FACSLyric™, BD Multitest™ e FlowJo™ são marcas registadas da Becton, Dickinson and Company, CD-Chex Plus® é uma marca registada da Streck, Cy™ é uma marca registada da Cytiva, CyLyse™ FX, Sysmex XN-1000™ e Sysmex XF-1600™ são marcas registadas da Sysmex Corporation, VenturiOne® é uma marca registada da Applied Cytometry, Infinicyt™ é uma marca registada da Cytognos S.L.

17. Histórico de revisões

Versão 2, ED7733_IFU_v2

1) Citômetros de fluxo atualizados nos quais o dispositivo foi testado.

2) Armazenamento atualizado de amostras. Interferência endógena e exógena adicionada.

3) Precisão atualizada (citômetros de fluxo BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFlex, Sysmex XF-1600™)

4) Linearidade atualizada (citômetros de fluxo BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFlex, Sysmex XF-1600™)

5) Limite de detecção / Limite de quantificação / Limite de corte do ensaio atualizado (citômetros de fluxo BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFlex, Sysmex XF-1600™)

6) Repetibilidade e reprodutibilidade atualizadas (citômetros de fluxo BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFlex, Sysmex XF-1600™)

7) Valores esperados removidos

8) Referências atualizadas

18. Fabricante

EXBIO Praha, a.s.
Nad Safinou II 341
25250 Vestec
Czech Republic

Informação de contacto

info@exbio.cz
technical@exbio.cz
orders@exbio.cz
www.exbio.cz

19. Representantes autorizados

N/A

AVISO: Qualquer incidente grave que tenha ocorrido em relação ao dispositivo deve ser comunicado ao fabricante e à autoridade local competente.