

PATOLOGIA CLINICA I
Anno Accademico 2015/2016

Docenti

RENZO SCHIAVON
ALSESSIO CARIANI

Crediti formativi

6 (4+2)

Periodo didattico

Primo Semestre

Obiettivi formativi

Il corso è finalizzato alla conoscenza dei meccanismi alla base dello sviluppo delle malattie, dei principi delle misure di laboratorio e dei parametri a questi associati in modo da ottenere indicazioni per la diagnosi e il grado di gravità delle patologie riscontrate, nonché di consentirne il monitoraggio.

Data l'elevato numero delle patologie esistenti, il corso si focalizza su quelle maggiormente riscontrabili nella popolazione del nostro territorio e del mondo occidentale, cui apparteniamo.

In riferimento alla parte delle tecniche analitiche il corso mira a far comprendere allo studente il principio scientifico su cui si basa la interazione specifica tra l'analita e il metodo di misura evidenziandone le potenzialità ma soprattutto i limiti e le possibili fonti di errore attraverso strumenti operativi per identificarlo e ridurlo.

Particolare attenzione viene posta ad associare la teoria alla pratica, facendo riferimento principalmente alle linee guida esistenti che combinano efficacia clinica e contenimento dei costi. Un obiettivo importante è quello di potere fornire gli strumenti per affrontare la futura attività di laboratorio con la necessaria consapevolezza, operando seguendo le buone pratiche di laboratorio comprendendo bene la responsabilità del TSLB nel processo analitico-diagnostico complessivo ottenendo di conseguenza soddisfazione professionale.

- **Contenuti del corso**

Corso A: Renzo Schiavon

- **Sindrome coronarica acuta (4 ore)**
Patogenesi dell'aterosclerosi, formazione ed evoluzione della placca ateromatosa infiammatoria-vulnerabile, rottura o erosione della placca. Classificazione della sindrome coronarica acuta e sua categorizzazione, diagnosi di laboratorio nel contesto clinico.
- **Infarto miocardico (4 ore)**
Diagnosi di laboratorio e caratteristiche anatomopatologiche in riferimento a ischemia, necrosi e cicatrizzazione della lesione. I biomarcatori di necrosi miocardica e loro utilizzo nella differenziazione tra necrosi dovuta a ischemia, tipica dell'infarto miocardico e necrosi dovuta a danno miocardico non-ischemico, dovuto ad altre condizioni cliniche. Raccomandazioni sull'utilizzo delle troponine cardiache: definizione del livello decisionale, precisione richiesta, modalità di refertazione, timing della misura, crescita e calo dei valori e cinetica delle troponine in casi paradigmatici. Classificazione universale dell'infarto miocardico. Definizioni di infarto miocardico incidente, reinfarto e infarto miocardico ricorrente. Differenziazione tra danno e infarto miocardico in associazione allo scompenso cardiaco.
- **Rischio cardiovascolare (12 ore)**
Epidemiologia delle malattie cardiovascolari in Europa. I fattori di rischio clinici e di laboratorio. La sindrome metabolica: criteri diagnostici attuali. Aree della malattia cardiovascolare ed equivalenti di rischio. Prevalenza nella popolazione dei fattori di rischio e dei valori borderline. Identificazione

dei fattori di rischio tramite studi clinici. I fattori di rischio stabiliti: alterazioni delle lipoproteine, marcatori d'infiammazione. Il profilo lipidico: raccomandazioni e indicazioni per le misure. Apolipoproteine e lipoproteina(a). Importanza emergente del colesterolo remnant e dei trigliceridi non a digiuno. I modelli multivariati del rischio cardiovascolare.

- **Diabete mellito (8 ore)**
Ruolo fisiologico dell'insulina e meccanismi di regolazione della glicemia. Definizione e attuale classificazione del diabete mellito e sua prevalenza su base eziologica in Europa. Diabete mellito tipo 1A, tipo 1B e diabete autoimmune latente negli adulti (LADA). Diabete mellito tipo 2. Caratteristiche distintive tra diabete tipo 1 e 2. Altri tipi specifici di diabete. Patogenesi del diabete tipo 2, ruolo del tessuto adiposo, difetti di processazione dell'insulina. Presentazione clinica e diagnosi di diabete mellito negli adulti. Criteri per la diagnosi del diabete e delle categorie con aumentato rischio di diabete. Osservazioni sulle condizioni glucometaboliche individuate con la misura del glucosio. Raccomandazioni sulla misura della emoglobina glicata e del test da carico con glucosio. Stima del controllo glicemico nel diabete mellito e complicanze micro- e macrovascolari. Nefropatia diabetica. Stima della glicemia media.
- **Malattia renale cronica (8 ore)**
Funzione renale, la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) come suo indicatore, sua misura e stima e significato del suo declino, le equazioni per la VFG stimata, loro performance e indicazioni sull'utilizzo. Identificazione del danno renale, importanza dell'albuminuria e sue categorie. Conferma della cronicità del danno e/o della ridotta funzione renale, Patogenesi della malattia renale cronica, epidemiologia. Grado di disfunzione renale, sua progressione e identificazione delle cause. Linee guida per la malattia renale cronica.
- **Iponatremia (4 ore)**
Definizione, fattori determinanti la natremia e la regolazione dell'acqua corporea, meccanismo d'azione della adiuretina (ADH), ruolo fisiologico dell'ADH, sensori dell'acqua e della volemia. Classificazione delle cause di iponatremia secondo malattie in cui ADH è elevato, malattie in cui ADH può essere adeguatamente soppresso e iponatremia con osmolalità plasmatica normale o elevata. Spiegazione della comparsa di iponatremia nello scompenso cardiaco, cirrosi epatica, uso di diuretici tiazidici, SIADH, insufficienza surrenalica e ipotiroidismo. Percorso diagnostico.
- **Patologia della tiroide (4 ore)**
Sintesi, fisiologia, metabolismo e trasporto dell'ormone tiroideo. Regolazione della produzione dell'ormone tiroideo e azione dell'ormone tiroideo. Patologia della tiroide. Valutazione di laboratorio della funzione tiroidea, misura di TSH, FT4 e FT3 e uso clinico dei test. I distiroidismi: identificazione e rischio di alterazioni ad essi associate. Gli anticorpi antitiroidei. Monitoraggio della terapia con levotiroxina e monitoraggio del trattamento dell'ipertiroidismo.
- **Iperparatiroidismi (4 ore)**
Sintesi, produzione, secrezione e azione del paratormone (PTH) e suoi recettori. Forme di PTH circolante. Interazioni tra PTH e calcio, calcitriolo e iperfosfatemia. Azione del PTH sull'osso e sul rene. Iperparatiroidismo primario e diagnosi differenziale di laboratorio con le altre cause di ipercalcemia. Iperparatiroidismo secondario. sua patogenesi nella malattia renale cronica e nello sviluppo della complessa serie multifattoriale di disturbi del metabolismo minerale e osseo ed effetti maladattativi dell'iperparatiroidismo.

Corso B: Alessio Cariani

Principi e tecniche di biochimica clinica

(principi generali chimico-fisici-biologici, architettura strumentale, applicazioni diagnostiche-cliniche)

- Variabilità, errore e controllo qualità del dato analitico
- Tecniche cromatografiche (con particolare riferimento ad HPLC)
- Tecniche elettroforetiche (con particolare riferimento ad elettroforesi proteica su gel di agarosio ed elettroforesi capillare delle siero proteine)
- Tecniche fotometriche:
 - fotometria in assorbanza

- turbidimetria
 - nefelometria
 - fluorescenza
 - luminescenza
- Tecniche immunometriche:
- RIA (RadioImmunoAssay)
 - IRMA (ImmunoRadioMetricAssay)
 - ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
 - EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique)
 - ACMA (Affinity Column Mediated Immunoassay)
 - PETINIA (Particle Enhanced Turbidimetric Inhibition Immunoassay)
 - CEDIA (Cloned Enzyme Donor Immunoassay)
 - ECLIA (Elettrochemiluminescent immuno assay)
 - SLFIA (Substrate Labeled Fluorescent ImmunoAssay)
- Tecniche elettrochimiche (con particolare riferimento alle tecniche potenziometriche e voltammetriche)
- Osmometria
- Spettrometria di massa (con particolare riferimento alla tecnica MALDI-TOF)

Metodi didattici

Il corso è organizzato come segue:

- lezioni frontali in aula su tutti gli argomenti teorici del corso, tenute dal Prof. Renzo Schiavon per un totale di 48 ore.
- lezioni frontali in aula su tutti gli argomenti teorici del corso, tenute dal Prof. Alessio Cariani per un totale di 24 ore.

Modalità di verifica dell'apprendimento

L'obiettivo della prova di esame consiste nella verifica del livello di apprendimento previsto dagli obiettivi formativi.

L'esame è suddiviso in due parti, che hanno luogo il medesimo giorno.

- A. Una prova orale tenuta dal Prof. Renzo Schiavon
- B. Una prova orale tenuta dal Prof. Alessio Cariani

La prova A prevede normalmente 3 domande così suddivise:

- la prima domanda riguarda un argomento scelto dallo studente al fine di valutare la sua capacità espositiva (15 minuti circa)
- la seconda domanda riguarda un argomento scelto dal docente al fine di valutare la completezza della preparazione (15 minuti circa)
- la terza domanda prevede una risposta breve e dettagliata su di un argomento specifico scelto dal docente per valutare il livello di comprensione dei concetti fondamentali (5 minuti circa)

La prova B prevede normalmente almeno 3 domande così suddivise:

- una domanda molto dettagliata sulla variabilità ed errore del dato analitico
- esposizione di una tecnica analitica a scelta dello studente e domanda
- una domanda su di una tecnica analitica scelta dal docente
- eventuale/i domanda/e supplementare/i.

Per ogni domanda viene lasciato il tempo necessario allo studente per articolare e completare esaurientemente la risposta. Tale lasso di tempo è costituito in genere da circa di 10 minuti.

In caso di risposta palesemente insufficiente o macroscopicamente errata, dopo domande di chiarimento non soddisfatte, il tempo dedicato alla risposta può essere ridotto passando alla domanda successiva.

Per questa prova la risposta alla domanda 1 va a costituire circa il 50% della valutazione della prova.

I criteri di valutazione sono fondamentalmente i seguenti :

- conoscenza dei contenuti
- comprensione dei concetti/meccanismi
- contestualizzazione diagnostico-clinica
- organizzazione ed esposizione logica e rigorosa della risposta
- proprietà di linguaggio
- capacità critica sotto stimolazione del docente
- eventuali contenuti aggiuntivi rispetto a quelli del docente

Il voto finale deriva dalla media ponderata dei voti ottenuti dalle due prove. La media ponderata nel caso specifico consiste nella somma dei due voti corretti per il peso dei due insegnamenti (4/6 per il test A e 2/6 per il test B), cioè: $(\text{voto A} \times 0.66...) + (\text{voto B} \times 0.33...)$

Il risultato viene approssimato al decimale superiore.

Per superare l'esame è necessario ottenere un voto minimo di 18/30 per singola prova.

Qualora una delle due prove fosse insufficiente, questa dovrà essere ripetuta.

Testi di riferimento

Appunti forniti dai docenti

Argomenti specifici possono essere approfonditi sui seguenti testi:

Corso A

M. Laposata ; Laboratory Medicine "The diagnosis of disease in the Clinical Laboratory" ; Mc Grow Hill, 2nd Edition, 2015

Corso B

Titolo: Principi e tecniche di chimica clinica ; Autore: Luigi Spandrio; Editore: Piccin; Edizione: 2000

Titolo: Biochimica e biologia molecolare; Autore: Wilson Keith, Walker John ; Sottotitolo: Principi e tecniche; Edizione italiana a cura di M.S. Pilone e L. Pollegioni ; Editore: Raffaello Cortina Editore ; Edizione: 2006

Titolo: Tecniche di biochimica clinica ; Autore: Valerio Anna ; Editore: Cleup ; Edizione: 2008

Titolo: Biochimica applicata alla diagnostica di laboratorio; Principi e metodologie; Autore: :Paola Turini, Valeria Giarnieri, Pietro Tarola; Editore: Seu; Edizione: IV 3/2012

CLINICAL PATHOLOGY I

Academic Year 2015/2016

Teachers

RENZO SCHIAVON
ALSESSIO CARIANI

Credits

6 (4+2)

Didactic period

First half

Training objectives

The course is aimed at understanding the mechanisms underlying the development of diseases, principles of laboratory measurements and parameters associated with them in order to obtain information for the diagnosis and the degree of severity of the medical conditions encountered, and to allow monitoring.

Given the large number of existing diseases, the course focuses more on those found in the population of our country and the Western world, where we belong.

In reference to the analytical techniques the course aims to make clear to the student the scientific principle on which the specific interaction between the analyte and the measurement method is based, highlighting both the potential and limits and possible sources of error through operational tools aimed at identifying and reducing them.

Particular attention is paid to associate theory to practice, referring mainly to the existing guidelines that combine clinical effectiveness and cost containment. An important goal is to be able to provide the tools to deal with future laboratory activity, operating the good laboratory practice with the necessary awareness and care, thus getting job satisfaction.

- **Course program**

- **Course A: Renzo Schiavon**

- **Acute coronary syndrome (4 hours)**

Pathogenesis of atherosclerosis, the formation and evolution of the vulnerable-inflammatory plaque and its rupture or erosion. Classification of acute coronary syndrome and its categorization, laboratory diagnosis in the clinical setting.

- **Acute myocardial infarction (4 hours)**

Laboratory diagnosis and pathological characteristics with respect to ischemia, necrosis and scarring of the lesion. Biomarkers of myocardial necrosis and their use in differentiating between necrosis due to ischemia, typical of myocardial infarction, and necrosis due to non-ischemic myocardial injury, due to other medical conditions. Recommendations on the use of cardiac troponins: definition of decision-level, precision required, mode of reporting, timing of measurement, growth and decline in values and kinetics of the troponins in paradigmatic cases. Universal classification of myocardial infarction. Definitions of incident myocardial infarction, reinfarction and recurrent myocardial infarction. Differentiation between damage and myocardial infarction in association with congestive heart failure.

- **Cardiovascular risk (12 hours)**

Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. Clinical and laboratory risk factors. Metabolic syndrome: current diagnostic criteria. Areas of cardiovascular disease and risk equivalents. Prevalence of risk factors and borderline values in the general population. Identification of risk factors in clinical trials. The established risk factors: lipoprotein abnormalities and markers of inflammation. Lipid profile: recommendations for measurements. Apolipoprotein and lipoprotein (a). Emerging importance of remnant cholesterol and triglycerides in non fasting state. The multivariate models of cardiovascular risk.

- Diabetes mellitus (8 hours)

Physiological role of insulin and mechanisms regulating blood sugar. Definition and current classification of diabetes mellitus and its prevalence and etiologic distribution in Europe. Diabetes mellitus type 1A, Type 1B and latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Diabetes mellitus type 2. Distinctive features of diabetes type 1 and 2. Other specific types of diabetes. Pathogenesis of type 2 diabetes, the role of adipose tissue, defects in processing insulin. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. Criteria for the diagnosis of diabetes and categories with increased risk of diabetes. Comments on the glucometabolic conditions identified with the glucose measurement. Recommendations on the measurement of glycated hemoglobin, and oral glucose tolerance test. Estimation of glucose control in diabetes mellitus and micro- and macrovascular complications. Diabetic nephropathy. Mean blood glucose estimation.

- Chronic kidney disease (8 hours)

Renal function and the glomerular filtration rate (GFR). Measured and estimated GFR: significance of its decline. Equations for estimated GFR: their performance and guidance on using. Identification of renal damage: the importance of albuminuria categories. Confirmation of the chronicity of damage and / or reduced renal function. Epidemiology and pathogenesis of chronic kidney disease. Degree of renal dysfunction, its progression and identification of the underlying causes. Guidelines for chronic kidney disease.

- Hyponatremia (4 hours)

Definition, determinants of plasma sodium and body water regulation. The mechanism of action of ADH, the physiological role of ADH. Water and volume sensors. Classification of hyponatremia according to 1) diseases in which ADH is high; 2) diseases in which ADH can be properly suppressed; 3) hyponatremia with normal or elevated plasma osmolality. Explanation of the occurrence of hyponatremia in congestive heart failure, liver cirrhosis, use of thiazide diuretics, SIADH, adrenal insufficiency, and hypothyroidism. Diagnostic approach to hyponatremia.

- Pathology of the thyroid (4 hours)

Synthesis, physiology, metabolism and transport of thyroid hormone. Regulation of the production of thyroid hormone and thyroid hormone action. Thyroid disorders. Laboratory evaluation of thyroid function, assay methods of TSH, FT4 and FT3, and clinical use of the tests. Dysthyroidisms: identification and risk of alterations associated with them. Antithyroid antibodies. Monitoring therapy with levothyroxine and monitoring of the treatment of hyperthyroidism.

- Hyperparathyroidisms (4 hours)

Synthesis, production, secretion and action of parathyroid hormone (PTH) and its receptors. Forms of circulating PTH. Interactions between PTH and calcium, calcitriol and hyperphosphatemia. Action of PTH on bone and kidney. Primary hyperparathyroidism and laboratory differential diagnosis with other causes of hypercalcemia. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis in chronic kidney disease and in the development of the complex set of multifactorial disorders of bone and mineral metabolism. Maladaptive effects of hyperparathyroidism.

Course B: Alessio Cariani

Principles and techniques of clinical biochemistry

(general principles, instrumental architecture, and diagnostic applications)

Variability, error and quality control of analytical data

- Chromatographic techniques (with particular reference to HPLC)

- Electrophoresis techniques (with particular reference to protein electrophoresis on agarose gel and capillary electrophoresis of serum proteins)

- Photometric techniques:

- absorbance photometry

- turbidimetry

- nephelometry

- fluorescence

- luminescence

- Immunometric Techniques:

- RIA (radioimmunoassay)
- IRMA (ImmunoRadioMetricAssay)
- ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
- EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique)
- ACMIA (Affinity Column Mediated Immunoassay)
- PETINIA (Particle Enhanced Turbidimetric Inhibition Immunoassay)
- CEDIA (Cloned Enzyme Donor Immunoassay)
- ECLIA (Elettrochemiluminescent immuno assay)
- SLFIA (Substrate Labeled Fluorescent Immunoassay)
- Electrochemical Techniques I (with particular reference to potentiometric and voltammetric)
- Osmometry
- Mass Spectrometry (with particular reference to MALDI-TOF)

Didactic methods

The course is organized as follows:

- frontal lectures on all the course topics, taught by Prof. Renzo Schiavon for a total of 48 hours.
- frontal lectures on all the course topics, taught by Prof. Alessio Cariani for a total of 24 hours.

Learning assessment procedures

Aim of the exam test is to verify at which level the learning objectives previously described have been acquired.

The examination is divided into two parts, which take place on the same day.

A. An oral examination given by Prof. Renzo Schiavon

B. An oral examination given by Prof. Alessio Cariani

Test A normally involves three questions divided as follows:

- The first question concerns a topic chosen by the student aimed to assess his expositive ability (about 15 minutes)
- The second question concerns a topic chosen by the teacher in order to assess the completeness of learning (15 minutes)
- The third question is a short and detailed question on a specific topic chosen by the teacher to assess the level of understanding of the fundamental concepts (about 5 minutes).

Test B normally involves at least 3 questions divided as follows:

- a very detailed question on the variability and error of the analytical data
- exposure of an analytical technique chosen by the student
- a question about an analytical technique chosen by the teacher

For each question students have the necessary time to articulate and complete their answer. This time period usually consists of about 10 minutes.

If the answer is inadequate or grossly wrong, and further explanation is not encountered, the time to answer can be reduced by switching to the next question.

The value of the answer to question 1 amounts to 50% of the full test evaluation.

The evaluation criteria are the following:

- knowledge of the contents
- understanding of concepts / mechanisms
- clinical diagnostic contextualization
- organization and display logical and rigorous response
- language skills
- stimulation of critical thinking

The final mark is derived from the weighted average of the single marks obtained by both tests. In the specific case, the weighted average is the sum of both marks, corrected for the weight of the

two teachings (4/6 to the test A and 2/6 to test B), namely: (A mark x 0.66) + (B mark x 0.33)
The result is approximated to the higher decimal.
To pass the exam it is necessary to get 18 points out of 30.
If either test is insufficient, this will have to be repeated.

Reference textbooks

Teachers' handouts

Specific topics can be further developed in the following texts:

Course A

M. Laposata ; Laboratory Medicine "The diagnosis of disease in the Clinical Laboratory"; Mc Grow Hill, 2nd Edition, 2015

Course B

Title: Principi e tecniche di chimica clinica ; Author: Luigi Spandrio; Editor: Piccin; Edition.2000

Title: Biochimica e biologia molecolare; Author: Wilson Keith, Walker John ; Subtitle: Principi e tecniche; Edizione italiana a cura di M.S. Pilone e L. Pollegioni ; Editor: Raffaello Cortina Edition: 2006

Title: Tecniche di biochimica clinica ; Author: Valerio Anna ; Editor: Cleup ; Edition: 2008

Title: Biochimica applicata alla diagnostica di laboratorio; Principi e metodologie; Author: Paola Turini, Valeria Giarnieri, Pietro Tarola; Editor: Seu; Edition: IV 3/2012