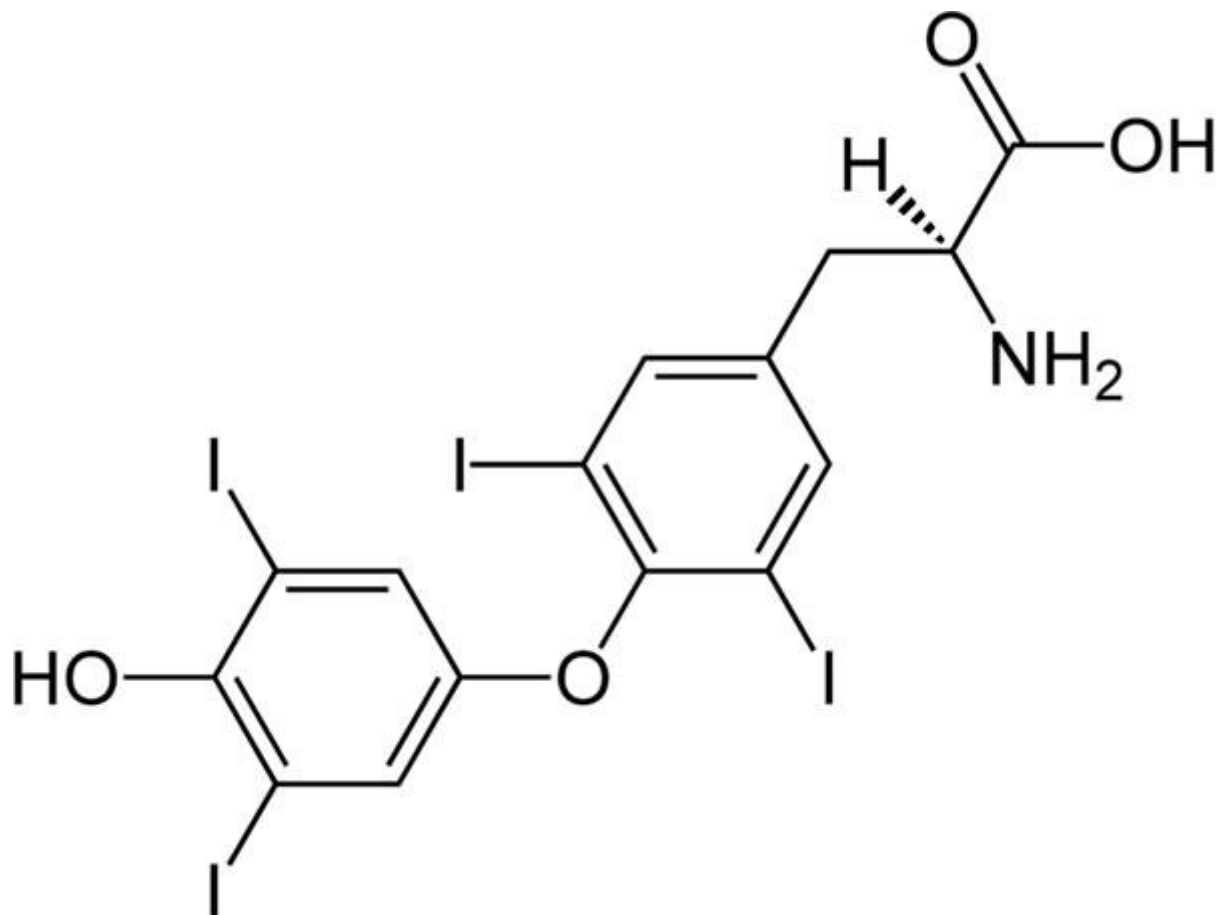


# Tentakompendium T4

Med frågor från ordinarie- och omtentor ...



# Innehåll

Introduktion.....	2
Dag 1   Hunger, fetma, näringslära, malnutrition, celiaki, vitaminbrister .....	3
Dag 2   Metabolt syndrom, diabetes .....	7
Dag 3   Funktionell tarmsjukdom, IBD, enterit .....	13
Dag 4   Reflux, ulcus, gastrit, leversjukdomar, gallvägssjukdomar .....	27
Dag 5   Hypofys, binjurar, elektrolytbalans.....	34
Dag 6   Tyreoidea, paratyreoidea, MEN, pancreascancer .....	42
Dag 7   Åldrande och död, kakexi, carcinogenes, cytostatika, strålning .....	50
Dag 8   Manlig cancer, lymfom.....	57
Dag 9   Gynekologisk patologi, kvinnlig cancer, preventivmedel.....	62
Dag 10   STI, cervixcancer, UVI.....	67
Dag 11   Antibiotika, antivirala medel, hepatit.....	73
Dag 12   Nedre och övre luftvägsinfektioner.....	78
Dag 13   Allergi, hud, autoimmunitet, reumatoid artrit .....	85
Dag 14   Professionellt och vetenskapligt förhållningssätt, vetenskapliga studier .....	95

## Introduktion

Detta kompendium gjordes för att underlätta plagget under tenta-p. Jag har sammanställt och sorterat frågorna efter bästa förmåga, men vissa frågor kan vara tagna ur sitt sammanhang och godtyckligt indelade. Det finns även risk för skrivfel m.m. som ni får ha överseende med ☺

En asterisk (\*) efter svaret innebär att det saknades förslag på svar i dokumentet med svarexempel och att svaret därför istället tagits direkt från tentadokumentet.

**Lycka till!**  
Ellen Ingvarsson

# Dag 1 | Hunger, fetma, näringslära, malnutrition, celiaki, vitaminbrister

## Fråga 1

Redogör för bröstmjölakens halt av energigivande näringsämnen samt dess energiinnehåll. (2p)

## Fråga 2

*Astrids fysiska aktivitet är numera mycket begränsad (red.anm).*

Hur stor är Astrids dagliga energibehov via födan? Beskriv hur man kan uppskatta detta och ange vilken betydelse amningen har för hennes energibehov. (5p)

## Fråga 3

*Karl är 24 år och läser på universitetet. Han är ensamstående utan barn och har aldrig rökt. Han söker nu sin vårdcentral där han träffar Dig som AT-läkare. Sedan sex månader besväras han av buksmärtor och tendens till lös avföring 2-4 ggr/dag utan blodtillblandning. Han har sista halvåret gått ner 7 kg i vikt från 80 kg (178 cm lång) utan att ändra sina kost- eller motionsvanor. Han har besvärats av trötthet mentalt och försämrad kondition. Han har inte varit utomlands, ingen hereditet för mag-tarmsjukdom.*

*Kroppundersökning utfaller normalt. Ett kapillärt Hb på VC visar 104 g/L (ref 134-165).*

Vilka sjukdomar skulle kunna förklara Karls diarré? Ange två sjukdomar med huvudsaklig mekanistisk typ av diarré. (2p)

## Fråga 4

Ange två principiella mekanismer som kan ha gett upphov till anemin i Karls fall. (2p)

## Fråga 5

Vilka blodprover bör Du ta för att avgöra vilken typ av anemi det är? Motivera. (4p)

## Fråga 6

*...Du vill se om det finns tecken på tarminflammation och ta prover för vissa relativt vanliga orsaker till tarmbesvären.*

Vilka laboratorieprover kan Du ta för att stärka misstanken om celiaki respektive inflammatorisk tarmsjukdom? (2p)

**Fråga 7**

Du får svar på proverna du tagit

Prov	Resultat	Referensvärde	
Hemoglobin	102	134-165	g/L
EVF	0,30	0,40-0,50	
MCV	90	82-98	fL
MCH	25	27-33	pg
MCHC	280	320-360	g/L
Leukocyter	4,0	3,5-8,8	10 <sup>9</sup> /L
Trombocyter	220	140-350	10 <sup>9</sup> /L
Retikulocyter	70	22-139	10 <sup>9</sup> /L
CRP	<10	<10	mg/L
Albumin	40	36-45	g/L
Kreatinin	80	60-105	µmol/L
Ferritin	7	13-130	µg/L
Folat	6	7,6-54	nmol/L
Kobalamin	340	140-540	pmol/L
Homocystein	24	<15	µmol/L
TSH	2	0,4-4	mU/L
T4	15	11,5-22	pmol/L
Transglutaminas-ak	78	<7	U/ml
F-odling allmän	Ej påvisade		
F-odling CI difficile	Ej påvisade		
F-cystor/maskägg	Ej påvisade		
F-Kalprotektin	23	<50	Mg/kg
F-Hb	Negativ		

Vad är orsaken till att folat och järnbrist är vanligt vid celiaki? (1p)

**Fråga 8**

Rita och beskriv de typiska histopatologiska förändringar som ses vid uttalad celiaki (Marsh grad IIIc). (3p)

**Fråga 9**

Vilken typ av immunreaktion är sjukdomsdrivande vid celiaki? (1p)

**Fråga 10**

Vilka faktorer bidrar eller krävs för att T-lymfocyter specifika för gliadin skall aktiveras vid celiaki? (4p)

**Fråga 11**

Beskriv mekanismerna som leder till att antikroppar mot transglutaminas börjar produceras. (2p)

**Fråga 12**

*Karl besväras av diarré. Vid celiaki beror diarrén huvudsakligen på malabsorption i slemhinnefas p.g.a. att inflammationen skadar slemhinnan, men även lumenfasen kan påverkas, om än i mindre grad.*

Hur kan inflammation på duodenalslemhinnan vid celiaki påverka digestionen av fett i lumenfasen? (3p)

**Fråga 13**

*Karl har märkt att hans tarmbesvär förvärras efter att han druckit vanlig mjölk och har därför bytt till laktosfria mejeriprodukter och mår då bättre. Gentest tas som visar att han bör kunna producera laktas, men laktosbelastning är ändå patologiskt.*

Vad kan förklaringen vara till att laktosbelastningen är patologisk trots gentest som visar att han bör kunna producera laktas? (3p)

**Fråga 14**

*På sjukhuset tog parathormon som var förhöjt samtidigt som kalcium var normalt. Orsaken till det är sekundär hyperparathyreoidism p.g.a. försämrat upptag av kalcium i tarmen vid celiaki.*

Beskriv mekanismerna för upptag av kalcium i tarmen och hur det kan försämrats vid celiaki. (4p)

**Svar 1\***

100 g bröstmjölk innehåller ca: 1 g protein, 3-5 g fett, 7 g kolhydrat. Detta ger ca 285 kJ/100 g  
Förtydligande: Syftet med frågan är givetvis inte att kolla om man kan bröstmjölken sammansättning utantill. Däremot borde det vara möjligt att resonera sig fram till ett rimligt svar om man har de kunskaper om kroppens energiomsättning som målen anger.

**Svar 2\***

Basalmetabolismen (BMR) kan uppskattas via tabellverk från kön, vikt och ålder. Man uppskattar sedan Astrids fysiska aktivitet och anger detta som ett PAL-värde. Med tanke på att Astrid är fysiskt inaktiv kan ett rimligt PAL-värde vara ca 1,5. Astrids amning ökar hennes energibehov med 2-3 MJ/dygn. Man beräknar att en mindre andel av detta (i genomsnitt ca 0,7 MJ/dygn) täcks av att moderns kroppsfett mobiliseras. Ett rimligt värde för Astrids energibehov är ca 10 MJ/dygn varav 20 % beror på att hon ammar.

**Svar 3\***

Du misstänker att Karls tarmbesvär skulle kunna bero på celiaki eller inflammatorisk tarmsjukdom.

**Svar 4**

Svar saknas.

**Svar 5\***

Du karakteriserar anemin genom att ta i första hand fullständig blodstatus och retikulocyter, S-Fe, transferrinmättnad, ferritin, folat, kobalamin och homocystein.

**Svar 6\***

För att stärka misstanken om celiaki respektive inflammatorisk tarmsjukdom kan Du ta S-transglutaminas-ak respektive F-kalprotektin.

**Svar 7\***

Orsaken till brist på järn och folat är vanligt är att celiaki framför allt drabbar proximala tunntarmen eftersom koncentrationen av glutenpeptid är högst där.

**Svar 8\***

...Slemhinnan har avplanade villi, riklig inflammation i lamina propria och intraepitelialt, samt krypthyperplasi.

**Svar 9-14**

Svar saknas.

## Dag 2 | Metabolt syndrom, diabetes

### Fråga 1

*Astrid är 32 år och hennes mamma har typ 2-diabetes. Astrid är överviktig och har i samband med ett besök på vårdcentralen fått ta ett värde på HbA1c som är 49 mmol/mol (referensområde < 42 mmol/mol). Hon har inte besvär av trötthet, viktnedgång eller stora urinmängder. Det togs vid besöket också blodstatus, elektrolyter, kreatinin, lipider och leverstatus. Dessa värden var normala. Eftersom HbA1c-värdet var över referensområdet kontrollerades det en gång till och visade då samma värde. Beskriv 3 olika orsaker till att felaktiga värden för HbA1c kan erhållas. (2p)*

### Fråga 2

Vilken bedömning gör du beträffande om Astrid har typ 2-diabetes eller inte? Motivera! (1p)

### Fråga 3

*HbA1c har samband med risken att utveckla olika långsiktiga diabeteskomplikationer. Om HbA1c-värdet skulle stiga från nuvarande värde till exempelvis 70 mmol/mol, finns det då skillnad i hur risken för diabeteskomplikationer, exempelvis retinopati, nefropati och hjärtkärlsjukdomar, skulle utvecklas. Beskriv eventuell skillnad. (2p)*

### Fråga 4

En diabeteskomplikation är njurskada. Vilket test är det mest använda för screening av en sådan skada? (1p)

### Fråga 5

*Astrid är angelägen om att minska risken att utveckla diabeteskomplikationer och hon får råd om livsstilsåtgärder. Hon bestämmer sig för att jogga 5 km vid ett par tillfällen i veckan. I början får hon värk i benen efter varje träningspass, men efter några veckor känns det riktigt bra. En viktig del av musklernas energiförsörjning sker genom upptag av glukos. Glukosupptaget stimuleras både av hormon och av muskelkontraktion, dvs. fysiskt arbete. Beskriv likheter och skillnader i hur dessa två olika stimuli leder till ökat glukosupptag i muskelfibrerna. (4p)*

### Fråga 6

*Astrid har sedan tidigare två barn och strax innan hon ska fylla 34 blir hon åter gravid. Under graviditeten eftersträvas mycket god glykemisk kontroll och för att uppnå det får Astrid insulinbehandling med doser före varje huvudmåltid och på kvällen. Det finns olika sätt att påverka verkningstiden för subkutant tillfört insulin och insulinpreparat med allt från mycket kort duration till de med duration på över ett dygn finns tillgängliga. Beskriv hur insulinpreparat med olika sådana egenskaper erhålls! (4p)*

### Fråga 7

*Astrid får behandling med en direktverkande immunanalog före frukost, lunch och middag samt ett NPH-insulin på kvällen. Hur kommer det sig att man ofta, som i Astrids fall, använder direktverkande insulinanaloger som har kortare duration än humant insulin? (1p)*

**Fråga 8**

Astrid ammar i 7 månader och vid nästa besök därefter har hennes sockervärden åter stigit så mycket att behandling med metformin startas. Trots det är värdena fortfarande höga vid följande kontroller. Hennes distriktsläkare beslutar då att lägga till ett inkretinbaserat läkemedel och vid nästa uppföljande besök har den glykemiska kontrollen förbättrats.

Hur kan sockersänkningen av detta läkemedel ha förmedlats? Det finns 2 typer av sådana läkemedel. Beskriv olika skillnader som finns mellan dem. (4p)

**Fråga 9**

Astrid söker en tid senare på vårdcentralen efter att ha fått ett skavsår under fotsulan. Hon har läst om att man alltid ska söka direkt om man har diabetes och får sår på fötterna. I hennes fall är risken att detta sår inte ska läka sannolikt liten men om hon vore 50 år äldre skulle den vara betydligt större. Ålder är en faktor som ökar risken för svårläkta fotsår vid diabetes. Beskriv andra faktorer som ökar risken för svårläkta diabetesfotsår och förklara hur de ökar risken för såruppkomst och försämrar deras läkning! (2p)

**Fråga 10**

Johan är 52 år och är tidigare frisk förutom en blindtarmsoperation för cirka 20 år sedan. Han har nu sökt på vårdcentralen på grund av trötthet och diagnosticerats ha diabetes. I samband med det har vikt och BMI undersökts samt ett antal laboratorievärden.,

<b>Analys</b>	<b>Resultat</b>	<b>Referens</b>	<b>Enhet</b>
Vikt	84		kg
BMI	29,2		kg/m <sup>2</sup>
fP-glukos	8,9	4,2-6,0	mmol/l
B-HbA1c	51	27-42	mmol/mol
GAD-antikroppar	<5	<5	U/l

Det finns olika typer av diabetes. Redogör för vilka dessa är och vilken du bedömer att Johan mest sannolikt har? (3p)

**Fråga 11**

Om provtagningen istället skulle visa samma värden förutom positiva GAD-antikroppar. Skulle det förändra din bedömning av diagnos och påverka ditt val av långsiktigt sockersänkande läkemedelsbehandling? (2p)

**Fråga 12**

Eftersom Johan inte hade GAD-antikroppar är ju tolkningen att han har typ 2 diabetes istället och detta innebär att han i nuläget sannolikt har relativt välbevarad insulinproduktion med möjlighet att öka insulinsekretionen vid hyperglykemi.

Hur översätter beta-cellerna i de Langerhanska öarna en ökad extracellulär glukoskoncentration till en ökad frisättning av insulin? (4p)

**Fråga 13**

Johan insätts på läkemedelsbehandling med Metformin som är förstahandspreparatet för sockersänkande behandling vid typ 2 diabetes. Han får snart magtarmbiverkningar och får då byta till ett läkemedel ur en annan preparatgrupp som har som huvudeffekt att öka frisättningen av endogen insulin.

Vad kallas preparatgruppen och vilken är mekanismen? (2p)

**Fråga 14**

Hur är den kemiska uppbyggnaden av insulin? Vad heter den större molekyl som insulin bildas från och hur sker bildningen? (3p)



**Fråga 15**

Johan har läst att antalet människor som har typ 2 diabetes har ökat mycket i världen under ett antal år.

Vilka orsaker förklarar denna ökning och i vilka delar av världen beräknar man att den största fortsatta procentuella ökningen kommer att uppträda under de kommande 10 åren? (4p)

**Fråga 16**

Efter flera år behöver Johan börja med insulin. Hans laboratorievärden finns i nedanstående tabell.

<b>Analys</b>	<b>Resultat</b>	<b>Referens</b>	<b>Enhet</b>
Vikt	90,5		kg
BMI	29,9		kg/m <sup>2</sup>
B-HbA1c	63	27-42	mmol/mol
Triglycerider	1,9	0,45-2,6	mmol/l
LDL-kolesterol	2,9	2,0-5,3	mmol/l
HDL-kolesterol	1,0	0,80-2,1	mmol/l

Hur kommer det sig att många patienter med typ 2 diabetes med tiden måste börja med insulin och hur bedömer du att detta kommer att påverka hans vikt och laboratorievärden? (3p)

**Fråga 17**

Vilken typ av läkemedel används i första hand vid denna behandling och vilken verkningsmekanism har dessa? (3p)

**Fråga 18**

Johan har B-körkort och uppmanas nu av transportstyrelsen att genom sin läkare inkomma med ett intyg för fortsatt körkortsinnehav med anledning av att han har typ 2 diabetes.

Vilka är de huvudsakliga anledningarna till att detta behöver göras? (3p)

**Fråga 19**

Inför utfärdandet av körkortsintyget har Johan genomgått fotografering och bedömning av retina. Man såg då tecken på retinopati.

Beskriv mekanismer för hur denna skada kan utvecklas vid diabetes. (3p)

**Svar 1\***

Astrid är i övrigt frisk och utöver HbA1c är hennes laboratorievärden normala vilket gör att det inte finns anledning att misstänka att någon faktor ger missvisande HbA1c-värden. Exempel på sådana är tillstånd med förkortad erythrocytöverlevnad exempelvis vid anemier, tillstånd som påverkar glykolyseringen av hemoglobin som njursvikt och tillstånd som påverkar analysen av HbA1c som hemoglobinopatier.

**Svar 2\***

Astrid har övervikt och hereditet för typ 2-diabetes. Då två HbA1c-värden överstiger 48 mmol/mol uppfyller hon även diagnoskriterierna för detta trots att hennes fastblodsocker inte har redovisats.

**Svar 3\***

Generellt ökar risken för långsiktiga diabeteskomplikationer vid stigande HbA1c men exempelvis visar retinopati en mycket brantare stigande kurva med tydligare relation till glykemisk kontroll än hjärtkärlsjukdomar trots att ett klart samband också där finns. Diabetesnefropati förefaller inte uppträda vid långsiktigt lätt förhöjda HbA1c-värden. Detta innebär att Astrid i nuvarande situation inte riskerar att utveckla diabetesnefropati, men om hennes HbA1c långsiktigt skulle vara 70 mmol/mol finns risk för nefropatiutveckling på sikt.

**Svar 4\***

Diabetesnefropati screenas med mätning av albumin i urin, exempelvis med albumin/kreatininkvot.

**Svar 5\***

Det ökade upptaget katalyseras av glukotransportören GLUT4 som basalt finns i intracellulära vesikler. Vid stimulering translokeras dessa vesikler till och fuserar med plasmamembranet varvid GLUT4 hamnar i plasmamembranet och kan katalysera transporten över membranet in i cellen. Insulin binder till sin receptor som initierar en intracellulär signalöverföring, baserad på protein-protein-interaktioner och fosforylering av proteiner vilket leder till GLUT4:s translokering. Muskelkontraktionen förbrukar ATP och den sjunkande koncentrationen av ATP känns av ett proteinkinase – AMP-beroende kinas – som fosforylerar proteiner, vilket leder till GLUT4:s translokering.

**Svar 6\***

Grunden är snabbverkande humant insulin till skillnad från tidigare använt insulin från djur. Under 1990-talet kom det första direktverkande analoginsulinet som har kortare duration än humant snabbinsulin genom minskad hexamerbildning subkutant. Genom tillägg av protamin (NPH-insulin) har humant insulin med längre duration erhållits (medellångverkande insulin) och under senare tid har ännu mera långverkande analoginsuliner tillkommit där ändrat pH och bindning till fettsyra med i sin tur bindning till albumin i blodcirkulationen förlänger durationen. Nyligen lanserades ett insulin som genom bildning av multihexamerer i subkutan vävnad har duration betydligt mer än ett dygn.

**Svar 7\***

Subkutant tillfört humaninsulin har inte samma snabba effekt som kroppens egen frisättning av insulin genom vena porta då det bland annat bildar hexamerer i subkutan vävnad vilket förlångsammare absorptionen. Vid behandling med direktverkande insulinanalog erhålls en mera fysiologisk insulinprofil i blodet med högre insulintopp och snabbare återgång till basvärde därefter vilket är anledningen till valet av direktverkande insulinanalog.

**Svar 8\***

Vid matintag frisätts normalt tarmhormonet GLP-1 som ökar endogen insulinfrisättning, minskar glukagon, förlångsammnar ventrikeltömning och minskar aptit. Det är sannolikt dessa effekter som har bidragit till sockersänkningen när Astrid har fått denna behandling. GLP-1 har en mycket kort halveringstid i blod och därför har dels långverkande GLP-1-agonister tagits fram och dessutom en hämmare av enzymet DPP4, som bryter ned GLP-1, utvecklats. De förstnämnda ger högre koncentrationer av GLP-1 än de senare och har därigenom något större blodsockersänkande effekt och ger viktnedgång medan DPP4-hämmare beskrivs som viktneutrala.

**Svar 9\***

Långvarig hyperglykemi ökar risken för utveckling av neuropati vilket leder till försämrad sensorisk och motorisk funktion. Nedsatt känsel ökar risken för att man inte känner när skador i foten uppträder och den försämrade motoriska funktionen ökar risken för felställningar i foten med ökad belastning som följd. Även mikrocirkulationen påverkas. Ateroskleros ger bristande blodtillförsel genom både förändringar i stora kärl och mindre kärl i fötter. Endotelfunktionen är påverkad vid diabetes. En ytterligare viktig faktor är risk för svårläkta infektioner i såren.

**Svar 10\***

Huvudtyperna är typ 1 och typ 2 diabetes men andra typer inkluderar sekundär diabetes exempelvis orsakat av pancreasskada eller annan hormonell sjukdom, graviditetsdiabetes, LADA (latens autoimmuna diabetes in adults) och MODY (maturity onset diabetes in the young). Johan har mest sannolikt typ 2 diabetes vilket är den vanligaste diabetesformen.

**Svar 11\***

Om GAD-antikroppar är positiva blir tolkningen i första hand att Johan har LADA och detta ökar risken att han ska utveckla insulinbrist på sikt varvid insulinbehandling bör ges.

**Svar 12\***

Den ökade koncentrationen av glukos gör att glukotransportören GLUT1 och glukokinas ökar upptagshastigheten respektive fosforyleringen av glukos i proportion till koncentrationen av glukos. Glukos-6-fosfat metaboliseras i glykolysen, citronsyracykeln och elektrontransportkedjan till CO<sub>2</sub> och H<sub>2</sub>O under bildning av ATP. Den därmed förhöjda intracellulära koncentrationen av ATP stänger en ATP-känslig K<sup>+</sup>-kanal varvid plasmamembranets membranpotential ändras. Detta känns i sin tur av ett spänningsberoende Ca<sup>2+</sup>-kanal som öppnas. Den därmed ökade intracellulära koncentrationen av Ca<sup>2+</sup> triggar att insulinfyllda vesikler (granulae) fuserar med plasmamembranet och släpper ut sitt innehåll av insulin.

**Svar 13\***

Läkemedelsgruppen heter sulfonylureider (sulfonylurea) och verkar genom att binda in till de ATP-känsliga K<sup>+</sup>-kanalerna i betacellerna varefter insulinfrisättning sker på samma sätt som vid hyperglykemi.

**Svar 14\***

Insulin är ett peptidhormon, som består av två polypeptiska kedjor som kallas A- och B-kedjan. A-kedjan består av 21 aminosyror medan B-kedjan innehåller 30 stycken aminosyror. Kedjorna är kovalent förbundna med varandra genom två disulfidbryggor. Insulin har en väldefinierad tredimensionell struktur. Insulin bildas när proinsulin delas till insulin och C-peptid.

**Svar 15\***

Orsaken till diabetesepidemi är förändringar i livsstil med ökande fetma som följd, att en större andel av befolkningen blir äldre och att prognosen vid diabetes har förbättrats. Den största procentuella ökningen räknar man med kommer att uppträda i Afrika, Mellanöster och Sydostasien medan exempelvis Europa kommer att ha en mindre ökning.

**Svar 16\***

När Johan startar med insulinbehandling förväntar man sig en viktuppgång på grund av insulinets anabola effekter, sänkning av HbA1c och triglycerider samt en ökning av HDL-kolesterol. LDL-kolesterol kommer sannolikt inte att visa någon större ändring och vid ett kommande besök vill hans läkare sätta in ett lipidsänkande läkemedel efter att ha gått igenom hans riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom.

**Svar 17\***

I första hand används statiner för denna behandling. Statiner verkar genom att hämma HMG-CoA-reduktas, det enzym som katalyserar det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen. Den minskade syntesen av kolesterol leder till ökad LDL-receptoraktivitet i levern, vilket i sin tur ökar katabolismen av plasma-LDL.

**Svar 18\***

Syftet med intyget är att ta ställning till om Johan har någon faktor som påverkar hans körförmåga. Vid diabetes är det främst förekomst av allvarlig hypoglykemi, nedsatt synskärpa eller påverkan av synfält på grund av diabetesretinopati som bedöms.

**Svar 19\***

Dålig metabol kontroll, högt blodtryck och förhöjd plasmatriglyceridnivå är faktorer som är associerade med blindhet enligt Eurodiab IDDM-studien. I UKPDS-studien (typ 2 diabetes) bekräftades att värdet av god metabol kontroll och välreglerat blodtryck. Tillväxtfaktorer, syrebrist, nybildning kärl, blödningar, exudat.

# Dag 3 | Funktionell tarmsjukdom, IBD, enterit

## Fråga 1

*Kalle söker på akuten där du arbetar som medincin/infektionsjour. Han har tagits emot av en sköterska och på lappen du får i handen, innan du går in till honom, står det: 23 år, hög feber, diaréer. Blodtryck 110/70 mmHg, temp: 38,7°C.*

Vilka orsaker kan du tänka dig till patientens besvär? Vilka frågor vill du ställa till Kalle för att få en bättre bild av vad som gett honom ovanstående symptom? Motivera! (4p)

## Fråga 2

*Du misstänker att Kalle har drabbas av en bakteriell eller viral gastroenterit, men vill även utesluta inflamatorisk tarmsjukdom. Kalle berättar att han insjuknade med hög feber och frossa för 2 dagar sedan, och har sedan haft feber omkring 38-38,5°C och rikligt med diaréer. Han har varit på semester i Egypten och kom hem igår. Hans diaréer är vattentunna, utan synligt blod, och frekvensen sista dygnet har varit minst en tarmtömning i timmen. Han har inte kräkts, men tycker att avrje gång han dricker eller äter något så får han strax därefter springa till toan. Kalle säger också att han aldrig har haft något liknande tidigare och känner inte till att någon i hans familj skulle ha inflammatorisk tarmsjukdom. Han har aldrig genomgått någon operation och äter inga läkemedel och betraktar sig i vanliga fall som en ganska frisk person.*

*Du tycker att det mesta talar för en bakteriell gastroenterit. Du undersöker Kalle och noterar att hans buk är mjuk, men ömmar lite diffust vid palpation. Du hör rikligt med tarmljud.*

Vilka blodprover vill du ta för att värdera graden av infektion/inflammation? (1p)

## Fråga 3

Vilka bakterier är mest sannolika att misstänka i Kalles fall? (2p)

## Fråga 4

Vilka odlingar tar du för att verifiera din misstanke för bakteriell infektion? (1p)

## Fråga 5

*Du kontrollerar blodstatus (LPK) och CRP. Du blododlar och ordinerar faecesodling för att hitta Salmonella, Shigella, Campylobacter och Yersinia.*

Leukocytpartikelkoncentrationen i blod (LPK), CRP och SR (sänkan) används ofta som mått på inflammation/infektion. Vilken av dem stiger vanligen först respektive sist i blodet vid en bakteriell infektion? (2p)

## Fråga 6

*Kalles medföljande flickvän, som studerar till sjuksköterska, har läst på nätet om Montezumas hämnd (turistdiarré) och att det oftast är E. coli som orsakar detta, men undrar hur det kan komma sig, då hon lärt sig på utbildningen att de flesta människor har E. coli som en del av normalfloran i tarmen. Vad svarar du Kalle och hans flickvän? Vad skiljer de enteropatogena E. coli från "normalflore"-E. coli? Ge exempel på patogena mekanismer för minst 2 typer av enteropatogena E. coli (rita gärna och förklara). (5p)*

**Fråga 7**

Jonas, 23 år, är ekonomistudent och tidigare helt frisk. Han söker på vårdcentralen där du är AT-läkare, p.g.a. att han sedan 5 månader har tilltagande dagliga besvär med buksmärtor i höger fossa som oftast brukar starta efter måltid. Smärtan har blivit allt värre från vecka till vecka och nu går det inte en dag utan smärta. Ibland har han ont på natten. Han har också fått besvär med uppblåsthet och tömmer tarmen oftare än vanligt med lösare konsistens. Han har aldrig haft liknande besvär. Jonas upplever också att han känt sig lite febrig av och till och har vid flera tillfällen haft en temp på 37,9°C. Han är mycket trött och har gått ner 5 kg i vikt trots att han tycker att han har ätit normalkost i normal mängd. Jonas har uteblivit från flera föreläsningar på grund av symptomen. Han har en kompis som har magsymptom sedan flera år tillbaka och fått veta att han har IBS. Jonas undrar nu ifall han också kan ha denna diagnos. Du ordinerar provtagning.

Status:

AT: Gott, opåverkad

Hjärta och lungor: ua

Buk: Mjuk, palpationsöm över hö fossa. Inga patologiska resistenser.

Jonas kompis har fått diagnosen IBS. Vilka symptom borde kompisens ha, förutsatt att diagnosen IBS är rätt, och vilka bakomliggande mekanismer skulle kunna förklara dessa symptom? (4p)

**Fråga 8**

Hur resonerar du med Jonas kring sannolikheten att han har IBS? (4p)

**Fråga 9**

Du får samtliga provsvar efter några dagar.

Prov	Resultat/patientens värde	Referensvärden	
B-Hb	117	134-170	g/L
B-MCV	79	82-98	fL
B-MCH	26	27-33	pg
B-MCHC	313	320-360	g/L
B-TPK	437	140-350	$\times 10^9/L$
B-LPK	5.4	3.5-8.8	$\times 10^9/L$
P-CRP	31	<10	mg/L
P-Albumin	31	36-45	g/L
F-Calprotectin	450	<60	mg/kg

Tolka proverna och ge förslag på misstänkt diagnos (kopplad till Jonas symptom) och vidare utredning för att kunna komma fram till denna diagnos. (4p)

**Fråga 10**

Jonas remitteras till koloskopiundersökning. Lumen i terminala ileum är trång och slemhinnan inflammerad på en längd av ca 15 cm, men sedan följer frisk slemhinna på de ytterligare uppskattningsvis 20 cm som går att inspektera. I cecum ser han aftösa sår och fläckvis inflammation. Resterande kolon ser normal ut. Han tycker att det makroskopiskt tydligt ser ut som en inflammatorisk tarmsjukdom.

Vilken sjukdom bör man misstänka att Jonas har och varför? (2p)

### Fråga 11

Jonas insättes på kortison. Jonas som har fått diagnosen Mb Crohn upplever att kortisonbehandlingen har minskat buksmärtorna lite. Men han upplever uttalade biverkningar av läkemedlet. Han kan inte längre sova på nätterna och är inte heller nöjd med att förbättringen verkar ske mycket långsamt och han vill inte heller fortsätta äta kortison. Han önskar en operation istället. Magtarmläkaren ordinerar först en undersökning med MR av tunntarmen.

Varför MR tunntarm? (1p)

### Fråga 12

Vid Crohns är TNF ofta förhöjt till en följd av en patologisk aktivering av immunsystemet, antagligen orsakad av intestinala bakterier.

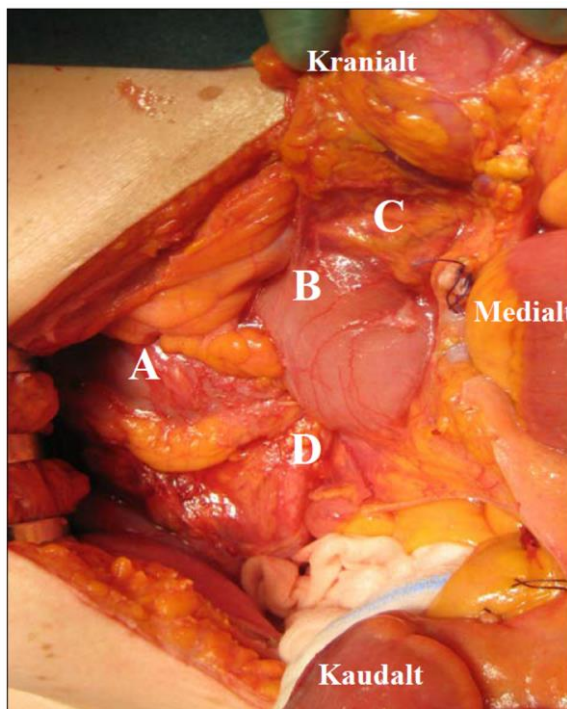
Beskriv vilka mekanismer som i en frisk individ gör så att kommensaler inte leder till immunaktivering och som kan tänkas ha fallerat hos Jonas. (6p)

### Fråga 13

Vid MR tunntarm fann man ett ca 20 cm långt segment med smalt lumen och väggförtjockning i distala ileum. I övrigt fanns inget engagement av tunntarmen. Beslut tas om operation.

Vid operationen via medellinjesnitt lyftes terminala ileum och höger kolon fram och veks medialt från underliggande strukturer. En så kallad ileocekalresektion gjordes.

Vilka blottlagda organ markerade A-C ses i området under terminala ileum och höger kolon på operationsbilden? Vilken struktur ses under D? En schematisk bild (efter avlägsnande av tarm) svarande mot fotot finns med för att underlätta orienteringen. (4p)



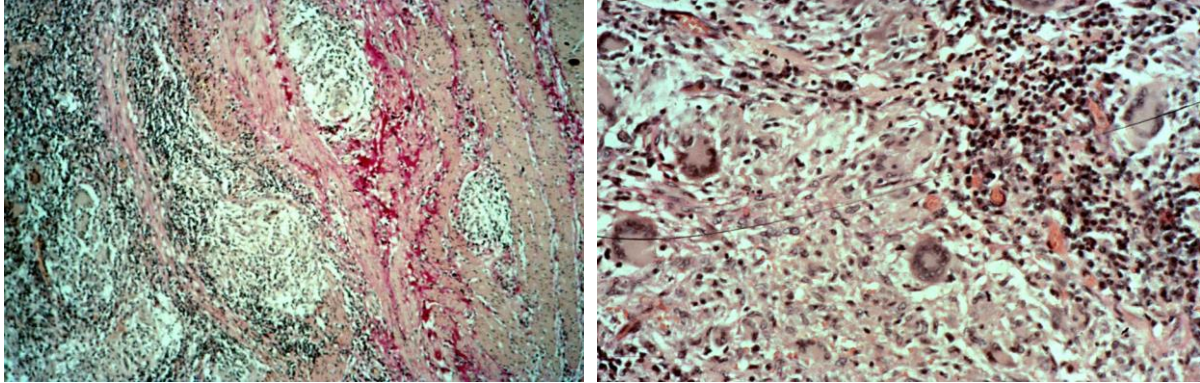
### Fråga 14

När tarmändarna från ileum och kolon ascendens åter syddes samman (anastomoserades) efter resektion användes en så kallad seromuskulär teknik. Som namnet antyder inbegrips två av tarmväggens lager i själva suturen, men inte ett tredje.

Vad heter det? (1p)

### Fråga 15

Ileocekalresektatet blev föremål för mikroskopisk undersökning varvid diagnosen Crohns sjukdom fastställdes. Den byggde på en kombination av mikroskopiska fynd varav två finns avbildade nedan. Markera med ett kryss det för Crohns sjukdom typiska fyndet på respektive bild och ange hur det benämns. (2p)



### Fråga 16

Daniel, 19 år, läser sista året på gymnasiet. Han är tidigare frisk och medicinfri, men har sista veckorna noterat tilltagande besvär med frekvent lös avföring och buksmärta och söker därför vårdcentralen där han träffar dig som AT-läkare under din sista vecka på vårdcentralplaceringen. Beskriv fyra patologiska mekanismer som kan ge upphov till diarré. Ge därefter exempel på en sjukdom till var och en av de fyra mekanismerna, där denna mekanism huvudsakligen bidrar till diarrén. (4p)

### Fråga 17

Hur vill du komplettera anamnesen med hänsyn till mest troliga differentialdiagnoser? Motivera. (2p)

### Fråga 18

Daniel har aldrig rökt. Han berättar att besvären började med värk i buken en kväll för fyra veckor sedan och kommande dag var avföringen lös. Daniel tänkte att det var något han ätit, men ingen annan i familjen som ätit samma mat hade besvär. Han har inte varit utomlands nyligen, inte varit på restaurang i samband med insjuknandet och har inte ändrat sin kost på något speciellt sätt. Besvären har bara tilltagit och han tömmer nu tarmen 6-7 ggr per dygn, varav 1-2 ggr på natten. Han har buksmärta framför allt i samband med tarmtömning. Han känner sig även uppspänd och gasig i buken. Han har de sista två veckorna noterat tydligt med blod i de flesta avföringarna. Vikten är oförändrad. Han har inte haft feber.

Kapillärt Hb är 114 g/L (ref 134-165 g/L)

Vilka laboratorieprover beställer du på vårdcentralen? Motivera. (3p)



**Fråga 19**

Vilken diagnos misstänker du att Daniel har och vilken ytterligare undersökning kan du göra på vårdcentralen för att stärka din misstanke? (1p)

**Fråga 20**

På vårdcentralen väljer du att göra en rektoskopi, som visar svullen, rodnad slemhinna med kontaktblödning. Du tar även faeces-odlingar som utfaller negativa, samt F-calprotektin och en del blodprover med svar enligt tabellen nedan.

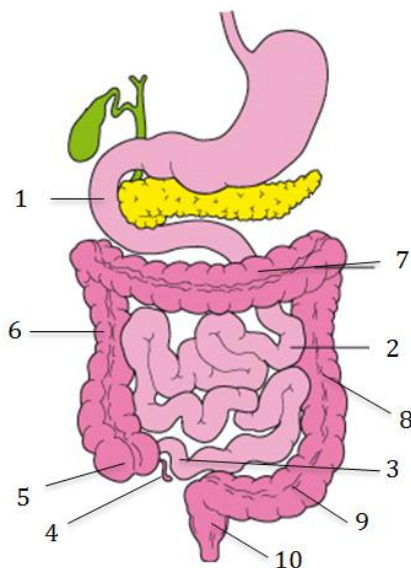
Prov	Resultat/patientens värde	Referensvärden	
B-Hemoglobin	117	134-170	g/L
B-MCV	80	82-98	fL
B-CRP	15	<10	mg/L
B-Albumin	32	36-48	g/L
B-Kreatinin	76	70-115	μmol/L
B-Ferritin	7	34-275	μg/L
P-Folat	19	7,6-54	nmol/L
P-Kobalamin	203	180-700	pmol/L
F-Homocystein	11	<15	μmol/L
S-transglutaminas-ak	<7	<7	U/ml
F-odling allmän	Ej påvisade		
F-odling Cl difficile	Ej påvisade		
F-cystor/maskägg	Ej påvisade		
F-calprotektin	1265	<50	mg/kg
F-Hb I	pos		
F-Hb II	pos		
F-Hb III	pos		

F-Calprotektin och P-CRP är förhöjda. Förklara i detalj vilka funktioner dessa ämnen har i kroppen. Förklara också i detalj mekanismerna som ligger bakom att förhöjda halter förekommer. (4p)

**Fråga 21**

/.../ Du remitterar Daniel för kolosopi.

Ange på bilden nedan de numrerade segmentens *latinska* namn. Vilka av dessa segment är möjliga att undersöka vid koloskopi? (5p)



### Fråga 22

/.../ Kollegan, som gör koloskopi, undersöker upp till 30 cm av distala ileum. Hon finner tämligen homogena och kontinuerliga patologiska förändringar lokaliserade till rektum, sigmoideum och descendens (bild 1 och 2) medan övriga delar av den undersökta tarmslemhinnan har ett normalt makroskopiskt utseende, exemplifierat av bild 3. Det finns en skarp gräns till normal slemhinna i colon descendens (bild 2). Biopsier tas.

Hur kan man vid koloskopi skilja på om det är ulcerös kolit eller Crohns sjukdom Daniel har? Motivera. (3p)



Bild 1. Rektum



Bild 2. Colon descendens



Bild 3. Colon transversum

### Fråga 23

Crohn skulle dock kunna ha ett utseende som är likt en distal ulcerös kolit både till utseende och lokalisation och i en del fall är de två diagnoserna omöjliga att skilja åt även histologiskt (s.k. obestämbar kolit). Histologin på tarmbiopsierna kan dock vara till hjälp.

Vid koloskopi togs biopsier. Beskriv fyra histologiska förändringar som du vanligen ser vid ulcerös kolit. (2p)

### Fråga 24

Daniel har järnbristanemi och det är vanligt vid ulcerös kolit.

Beskriv mekanismerna för upptag av hem-järn respektive icke-hemjärn i mag-tarmkanalen och hur detta regleras. (3p)

### Fråga 25

På vilket sätt bidrar tarminflammation vid ulcerös kolit till järnbrist och uppkomst av anemi? (1p)

### Fråga 26

Daniel får peroral behandling med Pentasa (5-asa) 1g 4x1 fram till återbesök om ca 8 veckor, Salofalk rektalskum (5-asa) 1 g till natten i fyra veckor och peroral Prednisolon nedtrappningskur med start på 30 mg dagligen och nedtrappning 5 mg per vecka. Beskriv prednisolons antiinflammatoriska verkningsmekanism. (3p)

### Fråga 27

Annika, en 34-årig kvinna, söker vårdcentralen för buksmärta som hon känt av sedan 10 månader. Hon berättar om omväxlande avföringsfrekvens och avföringskonsistens. Buksmärta lättas ofta i samband med toalettbesök. Efter matintag upplevs oftast magen som svullen med ett lätt obehag i mellangärdet.

Med vilka frågor vill du fördjupa anamnes för att förstå orsakerna till hennes aktuella besvär? Lista minst sex (6) viktiga frågeställningar. (3p)

### Fråga 28

*Annika är tidigare frisk och har inte noterat något blod eller slem i avföringen. Avföringen kan variera från hård till lös, men aldrig vattnig. Hon går på toaletten ca 1-3 gånger per dag, aldrig nattetid. Buksmärtan är lokaliserad i hela buken och kan variera från molande till knipsmärta, som kommer i vågor och kan vara kopplad till vissa frukter, brödsorter och tuggummi. Hon är smärtfri till och från och känner att när hon väl har buksmärta så släpper det efter ett toalettbesök. Hon tar ingen NSAID eller ASA.*

*Sist hon fick antibiotikakur var hon 12 år och hade då ådragit sig en lunginflammation. Hon har inte vistats utomlands förutom en kortare resa till Köpenhamn för 3 år sedan. Ingen är sjuk i liknande symptom i omgivningen. Ingen i familjen eller släkten lider av några magtarmsbesvär, dock har mamma och moster magkatarr och irriterad tarm. Har aldrig rökt. Tar för närvarande inga läkemedel.*

*I status finner du inget anmärkningsvärt annat än diffus ömhet centralt i buken. Du utför även en rektoskopi och noterar inget avvikande.*

Vilka prover eller analyser vill du nu ta? Motivera ditt svar. (2p)

### Fråga 29

*Du tar transglutaminasantikroppar som är negativa och F-kalprotektin, blodstatus samt SR som är invändningsfria.*

Vilken diagnos misstänker du? (1p)

### Fråga 30

*Två år senare /.../ Annika som du känner sedan tidigare ligger på rum 3 och blir preliminärbedömd av sköterskan i ditt team. Sköterskan kommer in till dig och berättar kort att det ligger en kvinna med feber, buksmärta och vattniga diarréer på rummet. Temp: 38,1°C, BT: 115/75, puls 110/min, andningsfrekvens 16/min.*

Vilka två (2) sannolika diagnoser misstänker du att Annika kan ha drabbats av nu? (2p)

### Fråga 31

*Annika berättar att hon tidigare fått diagnosen IBS av dig, men för 4 veckor sedan akut insjuknat med lös avföring. Ingen utlandsvistelse. Hon jobbar som förskolelärare, men varken på jobbet eller hemma har någon varit sjuk. Avföringen är stundom vattentunn och stundom lös men aldrig fast. Hon har ca 3-8 diarréer per dag, utan något synligt blod, men möjligen lite slem. Hon har varit lätt illamående men inte kräkt. Med jämna mellanrum drabbades hon av centralt belägen kraftig magknip som ofta släppte efter toalettbesök. Hon har de senaste 6 veckorna haft svårt med intag av fast föda och mestadels levt på soppa och vätska. För 3 veckor sedan blev smärtan i magen mer diffus samtidigt som hon fick feber till och från. Hon söker då hon sedan 3 dagar noterat att hon varit kallsvettig och känt sig febrig.*

*Du tycker det mesta talar för en bakteriell infektion men i och med den långa anamnesen är du fortfarande osäker.*

*Du undersöker Annika som har en adipös buk (bufetma). Den är mjuk men diffus öm och även distinkt palpationsöm i höger och vänster fossa. Du hör rikligt med tarmljud. Resterande kliniska status är utan anmärkning.*

Utifrån din primära misstanke om infektion, vilka prover/analyser beställer du på akuten? (2p)

**Fråga 32**

Du ordinerar och får svar på dina blodprover som visar:

<b>Analys</b>	<b>Resultat</b>	<b>Referensvärden</b>	<b>Enhet</b>
Hb	142	117-153	g/L
LPK	14,7	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
CRP	51	<5	mg/mL
Natrium	139	137-145	mmol/L
Kalium	4,2	3,5-4,4	mmol/L
Kreatinin	64	45-90	$\mu\text{mol/L}$
Albumin	35	36-45	g/L
Bilirubin	8	<26	$\mu\text{kat/L}$
Pankreasamylas	0,41	<0,76	$\mu\text{kat/L}$
ALP	0,78	0,6-1,8	$\mu\text{kat/L}$
ALAT	0,21	<0,76	$\mu\text{kat/L}$
$\gamma\text{GT}$	0,32	<1,4	$\mu\text{kat/L}$

Du beställer även en fullständig faecesdiagnostik (däri ingår *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, EHEC, Rotavirus, Adenovirus, *Cryptosporidium*, *Entamoeba* och *Giardia*). Det dröjer innan du kan få svar på den fullständiga faecesdiagnostiken.

Innan du bestämmer dig för hur du ska gå vidare diskuterar du patienten med en erfaren kollega som rekommenderar dig att beställa en radiologisk undersökning. Dock får du ingen närmare specifikation för just vilken undersökning du ska välja.

Vilken radiologisk undersökningsmetod väljer du? Motivera. (1,5p)

**Fråga 33**

Svaret för DT-buk med intravenös kontrast föreligger efter ca 1 timme.

”Inflammatoriska tillstånd i höger fossa som vid en måttlig till svår terminal ileit. Oretad appendix. Inga tecken på colit. Noteras inga divertiklar. Resterande parenkymatösa organ är utan anmärkning.”  
Vad misstänker du som möjlig orsak till terminal ileit? Motivera (2p)

**Fråga 34**

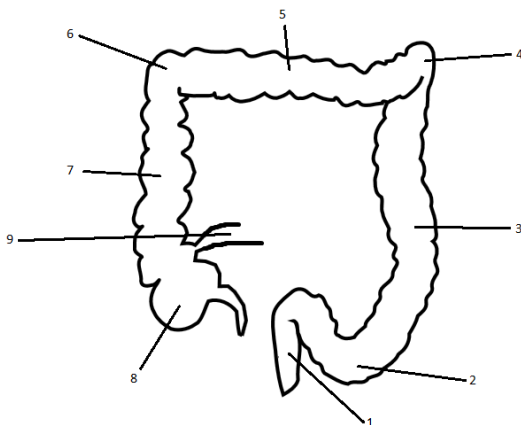
Hur kännetecknas Crohns sjukdom avseende utbredning, makroskopisk och mikroskopisk bild? Rita gärna! (3p)

**Fråga 35**

Vilken undersökning vill du göra nu för att komma närmare en definitiv diagnos? (1p)

**Fråga 36**

Ange på bilden nedan de numrerade segmentens namn som man passerar med ett koloskop. (4p)



**Fråga 37**

*Under koloskopin på avdelningen lyckas man även komma åt den mest distala delen av ileum och du kan i koloskopistens anteckning läsa:*

*"I de mest distala 15 centimetrarna av ileum ses aftösa sår samt djupa längsgående sår med fibrinbeläggning".*

*Du blir nu mer övertygad om att detta faktiskt är Crohns sjukdom.*

Hur vill du behandla Annika med avseende på din nuvarande arbetsdiagnos? (1p)

**Fråga 38**

*Annika blir bättre efter 2 dagar på den initierade behandlingen med glukokortikoider och fortsätter att stiga i CRP, nu 128 mg/L. Fecesodlingen har nu ankommit och visar tillväxt av *Yersinia enterocolitica*.*

*Resonera kring varför du tror att Annika försämrats efter behandling med högdos glukokortikoider?*

*Och förklara även mekanismen bakom glukokortikoiders intracellulära effekt. (4p)*

**Fråga 39**

Anser du att glukokortikoidbehandlingen skall avbrytas eller fortsätta? (0,5p)

**Fråga 40**

*Vanligtvis behandlas ej *Yersiniapatienter* med antibiotika med i detta fall, i och med kraftiga symptom och kliniska fynd sätts antibiotika in som per oral behandling under 2 veckor. Annika skrivs hem efter att CRP och febern börjat sjunka och hon kan äta. Diarréerna förbättras också något.*

*4 veckor senare kommer Annika åter till dig på ett mottagningsbesök och mår tråkigt nog sämre.*

*Under antibiotikakuren mådde hon väl, och även 2-3 dagar efter avslutad kur, och hade då varken någon buksmärta, feber, illamående eller diarré. Hon insjuknade dock kort därefter med vattentunna diarréer igen men utan feber och illamående.*

Vad misstänker du att Annika kan ha drabbats av? Motivera. (1p)

**Fråga 41**

*Provsvaret är positivt för *C. difficile*-toxin.*

Vilka två exotoxiner driver *Clostridium difficile*s patogenes och vilken funktion har de? (2p)

**Fråga 42**

*Du väljer att behandla Annika med antibiotikat metronidazol som har täckning för *C. difficile*.*

Vilken typ av bakterie är *Clostridium difficile*? (1p)

**Svar 1**

Misstanke om viral eller bakteriell gastroenterit, men inflammatorisk tarmsjukdom bör finnas med som diffdiagnos. Viktigaste frågorna att ha med i anamnesen är sddant som rör debut, duration och utveckling av symptomen. Likaså bör studenten skaffa sig en bättre bild av symptomen (diaréernas frekvens, form och ev. blodtillblandning, liksom förekomst av regelrätt frossa). För övrigt bör även infektionsepidemiologi (andra i omgivningen, utlandsresa), heriditet samt ev. läkemedel och tidigare sjukdomar efterfrågas.

**Svar 2**

LPK och CRP.

**Svar 3**

De patogener man söker efter i första hand är Salmonella, Shigella, Campylobacter och Yersinia.

**Svar 4**

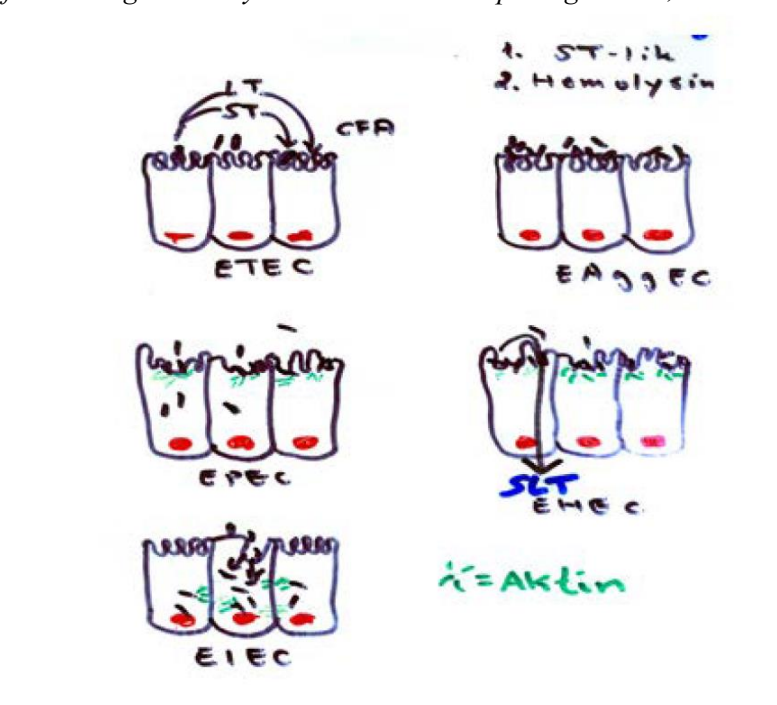
Odling ska tas både från blod (med tanke på patientens feber och anamnes på frossa) och faeces (med tanke på diaréerna).

**Svar 5**

LPK stiger vanligen först, följt av CRP och sist SR.

**Svar 6**

Minst 2 av ETEC, EAggEC, EPEC, EIEC eller EHEC. T.ex. ETEC: Enterortoxinbildande stammar, som bildar ett värmekänsligt toxin (LT) och ett värmestabilt toxin (ST), dvs. var enligt Erik Kihlströms föreläsning eller Salyer et al.: "Bacterial pathogenesis", se nedan:



**Svar 7\***

Obligat symptom vid IBS är kronisk buksmärta/obehag som kan variera i intensitet och är relaterade till tarmfunktionen, t.ex. förvärras av mat, lindras efter tömning, relaterade till ändrade avföringsvanor (konsistens/frekvens). Smärta kan förklaras av visceral hypersensitivitet, onormal central modulering av afferenta signaler, störningar i det descenderande smärtinhibitionssystemet, förstärkt afferent signalering från perifera strukturer. Störd motilitet kan t.ex. förklaras av ANS-dysfunktion, störningar i serotoninmetabolismen m.m.

**Svar 8\***

Jonas har flera "alarmsymptom" vilket talar emot att han har en funktionell magtarmsjukdom som IBS: viktnedgång, progredierande symptom, nattliga symptom, feberkänsla/subfebrilitet. Tvärtom är alla dessa "alarmsymptom" sannolikt tecken på att han inte har IBS utan en potentiell bakomliggande organisk sjukdom.

**Svar 9\***

Proverna visar: Mikrocytär anemi, tecken på kronisk inflammation (TPK) i tarmen (calprotektin). Misstanke om inflammatorisk tarmsjukdom. Vidare undersökning med koloskopi (endoskopi) med biopsitagning.

**Svar 10\***

Mb Crohns p.g.a. typiskt makroskopiskt tecken (aftösa sår, engagemang av terminala ileum).

**Svar 11\***

Vid Crohns sjukdom kan tunntarmen vara segmentellt angripen (skip lesions) varför man inte kan slå sig till ro med fyndet av normal slemhinna proximalt om det inflammerade partiet. Ytterligare avsnitt kan alltså finnas vilket med fördel undersöks preoperativt med MR.

**Svar 12\***

Mutationer i gener som styr defensiner (t.ex. NOD) eller uttryck av muciner eller funktion hos proteiner som reglerar epitelcellslagrets genomsläpplighet. Ökad aktivering av tarmepitelceller som vanligtvis har nedreglerad immunaktivering framför allt på lumenala sidan. Finns fler möjliga mekanismer inklusive fallerad oral toleransutveckling med styrning av immunsvaret mot IgG istället för IgA.

**Svar 13\***

A=njure, B=duodenum, C=pankreas, D=ureter

**Svar 14\***

Det lager som inte inbegrips i suturen är mukosan.

**Svar 15\***

- A. Granulom
- B. Jätteceller

**Svar 16**

Svar saknas.

**Svar 17\***

Se fråga 18.

**Svar 18\***

Se fråga 20.

**Svar 19\***

Du överväger i första hand inflammatorisk tarmsjukdom som orsak till Daniels tarmbesvär med tanke på blodtillblandad diarré. På vårdcentralen väljer du att göra en rektoskopi /.../

**Svar 20-21**

Svar saknas.

**Svar 22\***

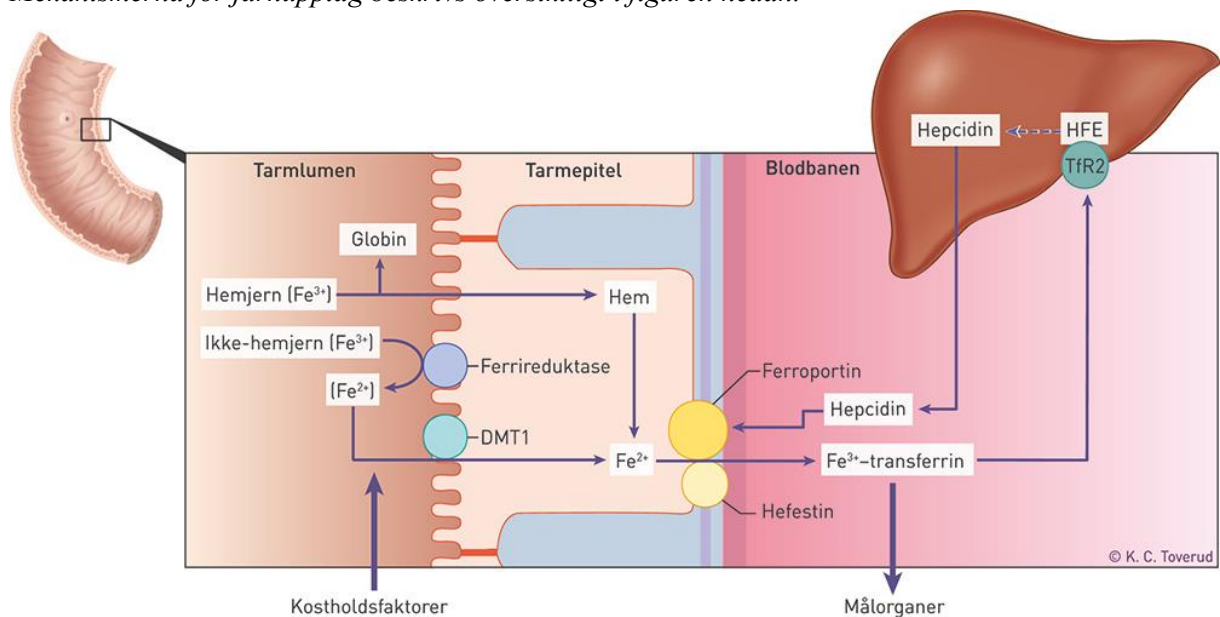
Utseendet vid koloskopin talar starkt för ulcerös kolit. Crohns sjukdom kan drabba vilket avsnitt som helst i GI-kanalen från munhåla till anus, är ofta fokal och kan gå med skip lesions (mellanliggande friskt tarmsegment). Tunntarmsengagemang skulle talat starkt för Crohns, liksom större utspridda sår, långsgående sår, gatstensmönster eller strikturer (fibrotisk förträngning i tarmen).

**Svar 23\***

Biopsierna visade tydliga förändringar vid ulcerös kolit: transmucosalt kroniskt (lymfocyter) och akut (neutrofila och eosinofila granulocyter) infiltrat, samt basal plasmocytos. Kryptiter och kryptabscesser (neutrofiler i epitelet). Kryptdestruktion med korta och grenade kryptor.

**Svar 24\***

Mekanismerna för järnupptag beskrivs översiktligt i figuren nedan.



**Svar 25\***

Tarminflammationen vid ulcerös kolit leder till förlust av järn genom framför allt blödning, men även genom sämre upptag av järn i proximal tunntarm till följd av ökat hepcidin. Därför rekommenderas i första hand intravenös tillförsel av järn vid järnbristanemi vid IBD.

**Svar 26**

Svar saknas.



**Svar 27\***

Se fråga 28.

**Svar 28\***

Se fråga 29.

**Svar 29\***

Du misstänker Irritable Bowel Syndrome (IBS) utifrån normalt blodstatus och SR, normalt F-kalprotektin och negativa transglutaminas-antikroppar samt typisk anamnes som i stort uppfyller Rome III-kriterierna för den funktionella magtarmsjukdomen IBS.

**Svar 30\***

Du misstänker att Annika drabbats av en (viral eller bakteriell) gastroenterit men du kan inte utesluta inflammatorisk tarmsjukdom.

**Svar 31\***

Se fråga 32.

**Svar 32\***

Datortomografi är generellt bättre än ultraljud, medan ultraljud är bättre i vissa fall; exempelvis hos unga patienter där det är bra att undvika joniserande strålning eller om man har en smal patient med låg grad av bukadipositas där patologiska fynd med datortomografi kan försvåras. Om man har en fokal frågeställning kan ultraljud vara ett gott alternativ. Samtidigt försvåras insynen med ultraljud hos patienter med bukadipositas (som möjligtvis skulle kunna vara fallet här).

Magnetresonanstomografi är även det ett alternativ. Dock är tillgången till denna undersökning dålig i det akuta skedet vilket gör det till en mindre etablerad undersökning för frågeställningar samlade under begreppet "akut buk". I majoriteten av fallen, och även i detta fall, är datortomografi att föredra. Dock kan man tänka sig uppföljande ultraljud eller magnetresonanstomografi om man noterat något avvikande i buken där datortomografi ej kan tolka detta närmare.

**Svar 33\***

Du misstänker att Annika kan ha drabbats av Crohns sjukdom eller infektion.

**Svar 34\***

Vid Crohns sjukdom kan hela mag-tarmkanalen, från munhåla till anus, vara påverkad. Ofta föreligger diskontinuerlig utbredning där det finns områden med frisk slemhinna, s.k. "skip lesions", mellan inflammerade segment. Den endoskopiska bilden vid Crohns sjukdom varierar alltifrån enstaka aftösa sår till långsgående sår, gatstensmönster eller strikturer. Histologiskt noterar man ofta fokal lymfoytär infiltration, lymfoida sår, granulom (50-70 % av preparaten) och histiocytär cellproliferation. Crohns sjukdom kan även ge besvär med fissurer, fistlar och abscesser.

**Svar 35\***

Du beställer en koloskopi inneliggande.

**Svar 36**

Svar saknas.

**Svar 37\***

Du väljer att behandla Annika med glukokortikoider (Betapred i.v. 4 mg 1x2) samt lågmolekylärt heparin (Innohep 4500E 1x1).

**Svar 38-39\***

*Du resonerar kring det faktum att patienten, om det skulle varit en inflammatorisk tarmsjukdom, troligen skulle svarat på behandling med glukokortikoider i högdos. Att Annika nu inte svarat skulle således kunna vara ett tecken på att Yersiniainfektionen blivit sämre i närvaro av ett antiinflammatoriskt läkemedel. Således väljer du att sätta ut glukokortikoider.*

**Svar 40\***

*Du misstänker nu att Annika otursamt drabbats av en Clostridium difficile-infektion efter hennes första antibiotikakur och utreder närvaro av C. difficile-toxin i avföringen.*

**Svar 41\***

*Toxin A (TcdA) är ett enterotoxin som orskar colit vilket underlättar för toxin B (TcdB), ett potent cytotoxin att komma in i cellen. Båda toxinerna stimulerar cytokinfrisättning från monocyterna vilket leder till inflammation och diarré.*

**Svar 42\***

*Clostridium difficile är en grampositiv sporbildande bakterie.*

# Dag 4 | Reflux, ulcus, gastrit, leversjukdomar, gallvägssjukdomar

## Fråga 1

Mohammed 42 år är gift, har fyra barn och arbetar på pizzeria. Han invandrade från Irak för åtta år sedan. Han är icke-rökare och tidigare frisk. I två veckor har han besvärats av en molande värk centralt i epigastriet som förvärras vid måltid. Han mår illa och besväras av sura uppstötningar och halsbränna. Sedan två dagar har avföringen blivit svartfärgad och han söker nu på akutmottagningen där han möter Dig som AT-läkare.

### Status

Allmäntillstånd	Opåverkad, blek. Ingen cyanos eller perifera ödem. Ingen ikterus. Saturation 97 % på luft. Temp 37,2.
Lymfkörtlar	Palperas u.a. på halsen, infra- och supraklavikulärt.
Mun och svalg	Retningsfritt.
Hjärta	Regelbunden rytm, 80/min, inga blåsljud.
Blodtryck	120/70 liggande höger arm.
Lungor	Normalt andningsljud, inga biljud.
Buk	Mjuk, ömmar över epigastriet, fö. Oöm, inga resistenser.
PR	Svartfärgad avföring, inga resistenser.

Vilken är den troligaste förklaringen till att avföringen är svartfärgad utifrån anamnesen? (1p)

## Fråga 2

Hur indelar man en gastrointestinal blödning? (1p)

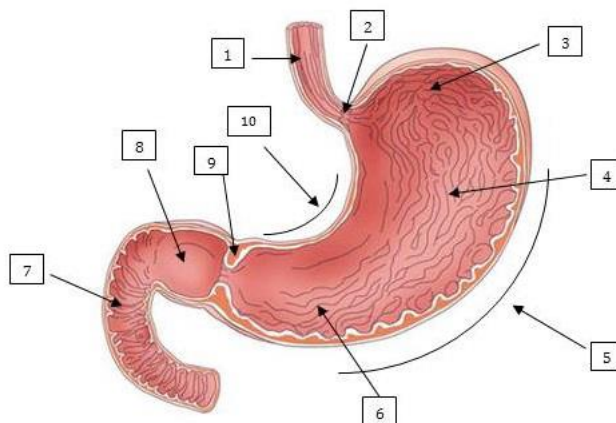
## Fråga 3

Mohammeds syster är och med på akutmottagningen. Hon undrar om brodern har fått "magsår".

Vad är det för olika tillstånd som man menar med begreppet "magsår" i medicinsk terminologi? (1p)

## Fråga 4

Nedanstående bild visar del av övre mag-tarmkanalen. Ange de anatomiska strukturernas namn på latin! (5p)



**Fråga 5**

Ange de två huvudsakliga orsakerna till uppkomst av magsår! (2p)

**Fråga 6**

Beskriv protonpumpshämmarnas verkningsmekanism. (1p)

**Fråga 7**

Beskriv mekanismerna för uppkomst av peptiskt ulcus p.g.a. NSAID. (4p)

**Fråga 8**

Vid gastroskopin tas biopsier från såret för att säkerställa att det är ett benigt ulcus. Rita en bild och förklara de patohistologiska förändringarna vid ett benigt ventrikelulcus av 2 veckors anamnes. (3p)

**Fråga 9**

Beskriv hur man kan diagnosticera H. pylori-infektion med hjälp av ett ureas-snabbtest (CLO-test). (2p)

**Fråga 10**

Ange fyra virulensfaktorer som bidrar till att H. pylori kan överleva i magsäckens sura miljö, kolonisera slemhinnan och ge upphov till inflammation. (3p)

**Fråga 11**

H. pylori koloniserar ventrikelslemhinna. Hur förklarar man att de kan ge upphov till duodenalsår? (3p)

**Fråga 12**

Metaplasi kan uppkomma i ventrikeln eller duodenum vid H. pylori-infektion. Vad innebär metaplasi och vad är mekanismerna bakom att dessa typer av metaplasi uppkommer vid H. pylori-infektion? (3p)

**Fråga 13**

*Max är en 55-årig man som kommer till akutmottagningen då han känt sig tilltagande andfådd de senaste dagarna. Vid närmare anamnes framkommer det att Max opererades för tjocktarmscancer 2006. Han tar inga läkemedel och uppger att han känt sig frisk efter canceroperationen. I status noteras vilodyspné, syrgassaturationen är bara 90 % (ref 95-100 %).*

Vilka differentialdiagnoser överväger du som möjlig orsak till Max dyspné? Nämn fyra. (2p)

**Fråga 14**

Mot bakgrund av ovanstående differentialdiagnostiska överväganden, vilka ytterligare frågor ställer du för att kunna fastställa orsaken till Max dyspné? Nämn fyra frågeställningar och motivera dessa utifrån olika differentialdiagnoser. (4p)

**Fråga 15**

*Du får anamnestiskt vidare fram att symptomen kom smygande under de senaste 3 till 4 veckorna. Han har ingen feber eller hosta. Ingen i omgivningen är sjuk. Benen är lika smala och slanka som när han var 30 år och vad han vet förekommer ingen ärflighet för tromboemboliska sjukdomar i släkten. Han tycker möjligtvis att andningen blir sämre vid ansträngning, men han har å andra sidan mest suttit hemma. Han har inte nyligen opererats. Max röker inte men snusar en dosa om dagen. Du penetrerar även alkoholanamnesen där det framkommer att Max dricker ca 4-5 glas vin per dag. Du undersöker nu Max. Vad i status fokuserar du på för att hitta orsaken till Max dyspné? Motivera ditt svar. (2p)*

**Fråga 16**

Allmäntillstånd: Gott men dyspnoeisk. Temperatur 37,2 grader C.

Mun och svalg: Normalt.

Lymfkörtlar: Palperas utan anmärkning.

Hjärta: Regelbunden rytm, inga biljud, 83 slag/minut. Blodtryck 142/88 mmHg.

Lungor: Nedsatt andningsljud höger sida, basalt. Dämpning vid perkussion över höger lunga.

Andningsfrekvens 22/minut.

Buk: Palperas mjuk och oöm. Sammanfallen.

Nedre extremiteter: Utan anmärkning.

- Vilka blodprover vill du ha svar på?
- Vilken elektrofysiologisk undersökning önskar du?
- Vilken radiologisk undersökning är rimligt att genomföra? (3p)

**Fråga 17**

Du kompletterar med EKG som är utan anmärkning och en lungröntgen som visar högersidig pleuravätska. Svaren på blodproven är följande:

Analys	Resultat	Enhet	Referensintervall
B-Hemoglobin	101*	g/L	134-170
B-MCV	116*	fL	82-98
B-Trombocyter	61*	$\times 10^9/L$	140-350
B-leukocyter	8,8	$\times 10^9/L$	3,5-8,8

Utifrån det du nu vet om Max, hur skulle du tolka provsvaren i Tabell 1? Vad finns det för andra orsaker till denna blodbild? (2p)

**Fråga 18**

Du tar även följande prover:

Analys	Resultat	Enhet	Referensintervall
P-PK-INR	2,0*		0,8-1,2
P-Kreatinin	82	$\mu\text{mol/L}$	60-105
P-CRP	10*	mg/L	<10
P-Bilirubin	172*	$\mu\text{mol/L}$	<26
P-Bilirubin, konj	73*	$\mu\text{mol/L}$	<4
P-ALP	3,3*	$\mu\text{kat/L}$	0,6-1,8
P-Albumin	24*	g/L	34-45
P-ALAT	0,39	$\mu\text{kat/L}$	<1,2
P-ASAT	1,4*	$\mu\text{kat/L}$	<0,76
P-GT	4,1*	$\mu\text{kat/L}$	<2,0

Hur tolkar du Max avvikande värden från tabellen? (1p)

**Fråga 19**

Efter diskussion med gastroenterolog blir du säker på att Max lider av en levercirros som nu gett sig tillkänna i ett akut insjuknande. Du får även svar på ytterligare prov som du beställt tidigare:

Analys	Resultat	Enhet	Referensintervall
S-Ferritin	836	$\mu\text{g/L}$	20-250

Levercirros är slutstadiet i en rad sjukdomar, nämn fyra. Vilken orsak tror du ligger bakom Max leversjukdom? Resonera utifrån Max anamnes och laborativvärden. (5p)

**Fråga 20**

*Du bestämmer dig för att lägga in patienten för att genomföra en pleurocentes (tappning av pleuravätska). Du beställer även en ultraljudsundersökning av buken som visar bild av levercirros, en splenomegali (=förstorad mjälte) och små mängder ascites, Max har som komplikation av levercirros utvecklat en splenomegali och ascites vilket båda är komplikationer av portal hypertension.*

Du frågar dig hur leverns normala mikroskopiska anatomi ser ut. Rita gärna! (4p)

**Fråga 21**

Nämner ytterligare en komplikation orsakad av den portala hypertensionen som är viktigt att utesluta. Hur utreder man förekomst av denna komplikation? (2p)

**Fråga 22**

Med vilken typ av läkemedel kan man minska risken för att varicerna ska rupturera och blöda? (1p)

**Fråga 23**

Vilka vener använder sig kroppen av för att leda venöst blod från portavenen till hjärtat vid portal hypertension? (4p)

**Fråga 24**

*Det framkommer efter utförd gastroskopi att Max i sin ungdom brukade dela amfetaminsprutor med sina vänner. "Alla vännerna blev ju gula i några veckor men det gick ju över, man trodde inte det var farligt, det var väl sånt som hände bara."*

Vilka kompletterande prover tar du mot bakgrund av ovannämnd anamnestisk information? (2p)

**Svar 1\***

*Svart avföring kan vara tecken på en gastrointestinal blödning, då järnet i hemoglobinet oxideras av saltsyra (och kolonbakterier).*

**Svar 2\***

*En blödning som har sitt ursprung proximalt om lig. Treitz är en övre blödning, distalt om lig. Treitz är den en nedre blödning.*

**Svar 3\***

*Magsår är en sammanfattande benämning för sår i magsäcken och i tolvfingertarmen.*

**Svar 4\***

1. *Esofagus*
2. *Cardia*
3. *Fundus ventriculi*
4. *Corpus ventriculi*
5. *Curvatura major*
6. *Antrum ventriculi/antrum pyloris*
7. *Pars descendens duodeni*
8. *Bulbus duodeni*
9. *Sfincter pylori*
10. *Curvatura minor*

**Svar 5\***

*De huvudsakliga orsakerna till magsår är NSAID/ASA och *Helicobacter pylori*-infektion.*

**Svar 6\***

*PPI aktiveras i sur miljö i parietalceller och binder irreversibelt till aktiva H/K-ATPas som då inaktiveras.*

**Svar 7\***

*NSAID hämmar *cox-1* vilket ger sänkt prostaglandinbildning. Det leder till sämre blodflöde i slemhinnan, minskad bikarbonat- och mucusutöndring. Sammantaget ger det ett försämrat slemhinneförsvar och ökad känslighet för aggressiva faktorer som kan ge upphov till sår såsom pepsin, saltsyra och *H. pylori*.*

**Svar 8\***

*Patohistologiskt ses vid benigt ventrikelulcus en mucosadefekt som penetrerar *muscularis mucosae* och *lamina propria*. Sårets kanter uppvisar kronisk (lymfocyter) och aktiv inflammation (neutrofila granulocyter). I basen på såret ses fyra zoner: ett inflammatoriskt exudat, fibrinoid nekros, granulationsvävnad med fibrös vävnad, kapillärer infiltrerat med lymfocyter, neutrofiler och eosinofiler, och mest basalt fibrös vävnad som ersätter skadan i *muscularis propria* och som omger större kärl och nerver.*

**Svar 9\***

*Ett ureas snabbtest (CLO-test) innehåller ett medium med urea och en pH-indikator som ger omslag till rött vid basiskt pH. Man tar biopsi från ventrikeln och placerar i mediet. Om biopsin innehåller *H. pylori* så kommer bakteriernas ureas att bryta ned urean och det bildas ammoniak som ger ett basiskt pH och pH-indikatorn rödfärgar mediet.*

**Svar 10\***

*H. pylori har flera viktiga virulensfaktorer som bidrar till att de kan överleva i magsäckens sura miljö, kolonisera slemhinnan och ge upphov till inflammation. De har flageller för att kunna förflytta sig. De känner av pH-gradient så den kan förflytta sig till mindre sur miljö. Den är helixformad för att penetrera mucus ner till slemhinnan. De kan fästa sig till slemhinnan med hjälp av adhesiner. De har ureas för att bilda ammoniak och kunna skapa neutral atmosfär genom att neutralisera syran. De kan bilda cytotoxiska och proinflammatoriska ämnen.*

**Svar 11\***

*Anledningen till att H. pylori kan ge upphov till duodenalsår är att koloniseringen av antrum ger upphov till hypersekretion av syra, gastrisk metaplasi i bulbus duodeni, och slutligen kolonisering av H. pylori som i kombination med hög syrasekretion ger upphov till sårbildning. Anledningen till hypersekretionen är att bildningen av ammoniak stimulerar G-celler att producera gastrin som stimulerar syrabildning och samtidigt minskar det hämmande somatostatin pga. att inflammationen skadar D-celler.*

**Svar 12\***

*Metaplasi innebär en övergång från en typ av mogen cellform till en annan. Orsaken är ändrade miljöförhållanden. Kraftigt ökad syrabildning kan som beskrivits ovan leda till att duodenalslemhinnan omvandlas till ventrikelslemhinna. Om H. pylori ger upphov till atrofisk gastrit sjunker syrabildningen kraftigt vilket kan leda till utveckling av intestinal metaplasi i ventrikeln.*

**Svar 13\***

*Du överväger bl.a. diagnoserna hjärtsvikt, lungemboli, pneumothorax, pleuravätska, KOL-exacerbation, bronkit, lungmetastaser, pneumoni, anemi, neuromuskulära sjukdomar, ascites.*

**Svar 14\***

*Se fråga 15.*

**Svar 15\***

*Se fråga 16.*

**Svar 16\***

*Se fråga 17.*

**Svar 17\***

*Svar saknas.*

**Svar 18\***

*Max konsumerar 4-5 glas vin per dag motsvarande ca 330-420 g alkohol per vecka. Alkoholöverkonsumtion är associerat med malnutrition och därmed är kobalamin- eller folatbrist sekundärt till alkoholöverkonsumtion och malnutrition en tänkbar förklaring till anemin. Långtstående intag av alkohol i för stora mängder kan i sig även leda till benmärgsdepression med ineffektiv erythropoes och makrocytär anemi. Trombocytopenin kan teoretiskt vara sekundärt till hematologisk sjukdom, men i och med det du nu vet om Max kan man även överväga splenomegali och sekundär trombocytopeni som orsak. Utifrån symptomen (eller avsaknad av symptom) ter sig detta som en aku/subakut leversvikt alternativt levercirros. Kirurgisk komplikation som kolangit (avsaknad av feber, buksmärta) samt kolecystit ter sig mindre sannolikt.*



**Svar 19\***

En vanlig orsak till kronisk leversjukdom och cirros är icke-alkoholorsakad fettleversjukdom som är starkt korrelerat med metabola syndromet (bukfetma, diabetes, dyslipidemi och hypertoni). Max konsumerar alkohol på en skadlig nivå och detta är en trolig orsak till Max leverpåverkan. Den höga nivån av S-Ferritin skulle även kunna reflektera detta. Dock stiger S-Ferritin vid ett flertal leversjukdomar, speciellt i ett mer inflammatoriskt skede av leversjukdomen som i samband med järninlagringsjukdomen hemokromatos. Ytterligare anamnetiska uppgifter avseende tidigare blodtransfusion, intravenöst missbruk, sticksador inom vård eller liknande yrke samt anamnestic om receptbelagda/receptfria läkemedel samt alternativa preparat (toxisk påverkan) saknas. I nuläget saknas prover (autoantikroppar) och undersökningar för att utesluta autoimmuna sjukdomar som primär biliär cirros, primär skleroserande kolangit och autoimmun hepatit.

**Svar 20\***

Svar saknas.

**Svar 21\***

En gastroskopi utfördes som visade medelstora esofagusvaricer.

**Svar 22\***

Blockerare av beta-1- och beta-2-receptorer, beta-2-antagonism leder till blockering av det adrenerga dilatatoriska tonus i mesenteriala arterioler som resulterar i icke-opponerad alfa-adrenergt orsakad vasokonstriktion och därmed till sänkt portalt inflöde. Exempel på sådan är Propranolol, en icke-selektiv betablockerare.

**Svar 23\***

Esofagusvaricer är uttryck för den portokavala anastomosen som blodet söker sig till hjärtat vid portal hypertension. Cirkulationen går från portavenen via ventrikulvenerna och esofagusvenerna till vena azygos som tömmer sig i vena cava superior.

**Svar 24\***

Anti-HCV påvisades. En komplettering med hepatit-C-virus-RNA bekräftade aktuell infektion med hepatit C. Hepatit-C-virus-RNA uppmättes vara 723000 IU/mol och Max har således en aktiv hepatit C-infektion. HBsAg var ej påvisbart, någon kronisk hepatit B föreligger inte.

(Den tidigare tagna cytologiska undersökningen av pleuravätska visade mesotelceller utan hållpunkter för maligna celler. Albuminkoncentrationen i pleuravätskan var 2 g/L, gradienten av albuminkoncentrationen i serum och i den tappade vätskan var således 18 och talade starkt för transudat. En kompletterande datortomografi av thorax visade inte några metastaser och pleuravätskan bedömdes vara ascites som flutit från det abdominella till det thorakala rummet genom en ofta medfödd mindre defekt i diafragma.

Patienter med levercirros på basen av hepatit C har en lägre leverrelaterad mortalitet vid framgångsrik behandling av infektionen. Max remitterades därför till infektionskliniken och påbörjade antiviral behandling med Harvoni, ett kombinationspreparat av Ledipasvir och Sofosbuvir som hämmar RNA-replikationen. Vid kontroll 8 veckor efter behandlingsstart var ingen hepatit C-RNA detekterbar. Vid behandling med spironolakton försämrades njurfunktionen med stegrade kreatininvärden och Max utvecklade en hyperkalemi som omöjliggjorde fortsatt farmakologisk behandling av ascites och pleuravätska. Han ansågs vara lämplig patient för transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS). Sedan denna intervention mår Max väl och har ingen pleuravätska.

# Dag 5 | Hypofys, binjurar, elektrolytbalans

## Fråga 1

Förklara detaljerat hur antidiuretiskt hormon (ADH = vasopressin) verkar på njurarna för att spara vatten och översiktligt vilka andra effekter ADH har i kroppen. (3p)

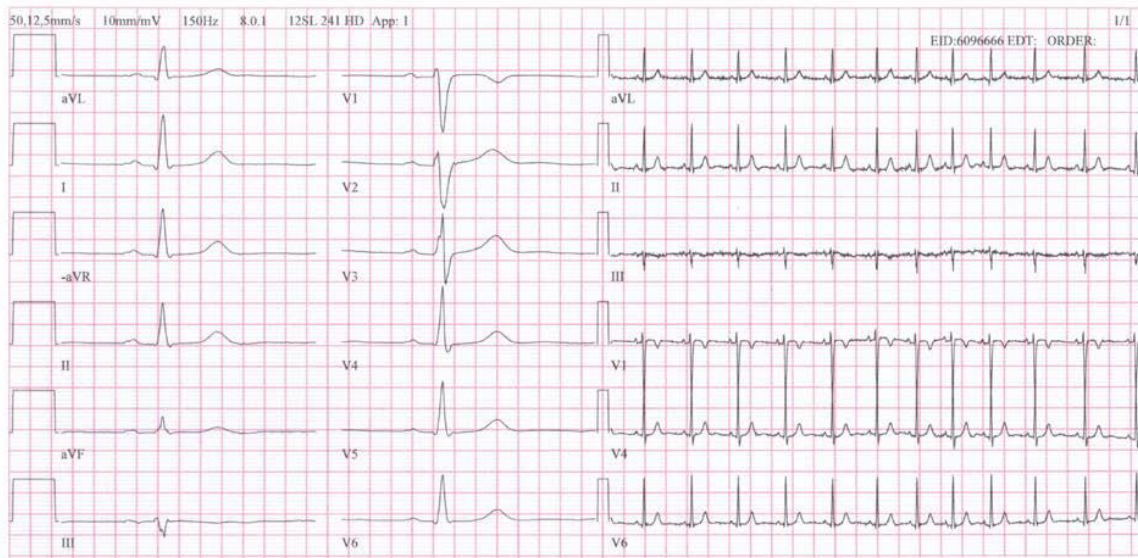
## Fråga 2

Emma mår bra på mindre dos kalcitriol på 0,5 mikrogram. Det har tidigare kontrollerats andra prover och vid föregående kontroll för 1 månad sedan var P-kalium 40 mmol/L, P-Na 139 mmol/L och P-kreatinin 65. De ringer nu från lab och meddelar att Emma har ett s.k. larmvärde för P-Kalium på 7,5 mmol/L (ref 3,5-5,0).

Diskutera tänkbara mekanismer och troligaste orsak och mekanism till det höga kaliumvärdet. Ge förslag på åtgärder. (2p)

## Fråga 3

Bedöm bifogat EKG och diskutera fynden utifrån de EKG-förändringar man kan se vid hyperkalemi respektive hypokalemi. (3p)



## Fråga 4

Det finns även andra tillstånd med ökad androgenaktivitet (än PCOS red.anm.) som kan uppträda vid andra tillfällen i livet. Ett sådant tillstånd är kongenital binjurebarkshyperplasi (även benämnt CAH eller adrenogenitalt syndrom) som kan medföra virilisering av flickfoster/barn. Detta är ett av de tillstånd som man kontrollerar i PKU-testet på nyfödda.

Redogör schematiskt för den vanligaste orsaken till kongenital binjurebarkshyperplasi och vilka hormonella förändringar man kan se. Rita gärna en skiss. (3p)

## Fråga 5

Alma 38 år, söker primärvården då hon upplever att hon blivit så trött. Midjemåttet har ökat påtagligt och hon har ökat i vikt. En av dina tänkbara diagnoser är att Alma har för mycket kortisol i kroppen (Cushings syndrom).

Du undersöker Alma. Vilka ytterligare statusfynd skulle kunna stödja din misstanke om att Alma har för mycket kortisol i kroppen? (2p)

**Fråga 6**

Utifrån ett patofysiologiskt perspektiv, föreslå laboratorieutredning. Redogör även för hur du kan skilja mellan olika orsaker till Cushing syndrom. (4p)

**Fråga 7**

*Alma är påtagligt nervös när hon kommer på återbesök för att få besked om provsvaren.*

*Almas laboratorieprover:*

Analys	Resultat	Referensvärde	
P-ACTH (08:00)	<1	1,6-11	ng/L
S-Kortisol (08:00)	654	250-750	nmol/L
S-Kortisol (24:00)	543	<300	nmol/L
tU-Kortisol	856	100-470 mmol/dygn	mmol/L
fP-glukos	8,3	3,4-5,3	mmol/L

Även vid olika former av stresstillstånd (akut och kronisk stress) kan kortisolsekretionen variera.

Beskriv. (2p)

**Fråga 8**

*Då man misstänker en bakomliggande binjurebarktumor utförs radiologisk utredning. Datortomografi av binjurarna visar att en 4,2 cm stor tumör oregelbunden i vänster binjure mätande 40 Housefield units.*

Tolka datortomografisvaret ovan. (2p)

**Fråga 9**

*Oavsett om det är en godartad tumor eller cancer så är behandlingen borttagande av binjuren, dvs. operation. Almas binjuretumor opereras bort med laparoskopisk teknik. Dagen efter operationen mår Alma inte bra utan känner sig yr. Hennes blodtryck i stående är lågt (80/60 mmHg). Fastande blodsocker är 3,8 mmol/L.*

Vad gör du nu som första åtgärd? Motivera. (2p)

**Fråga 10**

*De(n) molekylära mekanismerna bakom binjureadenom och binjurecarcinom är till stora delar okända. Ny forskning visar att mutationer i en  $K^+$ -jonkanal (KCNJ5) är frekvent förekommande och en föreslagen mekanism är att det påverkar  $K^+/Na^+$ -jonhomeostasen med ett ökat kalciuminflöde och med det en ökad aldosteronsyntes och celltillväxt.*

Till vilken kategori av ”Hallmarks of cancer” skulle du klassificera mutationer i KCNJ5 och vad karaktäriserar dessa hallmark? Motivera ditt svar. (4p)

**Fråga 11**

Alma har nu normaliserat fasteblodsocker. Varför? Beskriv tänkbara bakomliggande kortisolmekanismer. (3p)

**Fråga 12**

Beskriv, så noga du kan, hur glukokortikoider motverkar inflammation? (3p)

**Fråga 13**

Anna är 69 år. För två år sedan hade Anna en period av "hösttrötthet" och feber periodvis under cirka två månaders tid. Slutligen sökte hon på vårdcentralen då hon även noterat blod i urinen.

Läkaren fann lågt blodvärde och beställde ett ultraljud av njurarna. Hon hade en malign tumör i höger njure och opererades med högersidig nefrektomi 1 månad efter diagnosen.

Du träffar Anna på ett återbesök, en uppföljning som sker årligen. Inför besöket har hon gjort en datortomografiundersökning av thorax och buk. Röntgensvaret visar att på platsen för båda binjurarna finns, sedan föregående datortomografikontroll för 1 år sedan, nytillkomna, 4-5 cm stora, oregelbundna förändringar med varierande täthet, innehållande en del förkalkningar. Vänster njure är lätt förstörd, men inga förändringar ses i denna kvarvarande njure.

Anna är angelägen om att få veta svaret på undersökningarna.

Vad misstänker du att hon har utvecklat, baserat på röntgenfyndet? Motivera ditt svar (2p)

**Fråga 14**

Vad brukar man kalla en binjuretumör som hittas som bifynd i samband med annan undersökning, t ex uppföljning av cancer eller vid cancermisstanke? (1p)

**Fråga 15**

Du bestämmer dig för att kontrollera blodprover. Vilka prover tar du och hur förväntar du dig att de ska vara förändrade? (3p)

**Fråga 16**

Du kontrollerar en del prover och får följande svar.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
S-Natrium	127	137-145	mmol/L
S-Kalium	5,2	3,5-4,5	mmol/L
P-Kreatinin	120	60-105	µmol/L
P-Renin	123	3-30	ng/L
S-Aldosteron liggande kl. 08:00	45	<440	pmol/L
S-Kortisol kl. 08:00	65	>400	nmol/L
P-ACTH	135	<11	pmol/L
B-Hb	118	120-150	g/L

Anna ser trött ut och har förlorat 4 kg i vikt. Hon har sista veckorna känt sig yr och mår ofta illa. Du kontrollerar blodtryck som är 100/70 mmHg i liggande och efter 2 min i stående sjunker det till 80/60 mmHg.

Förklara Annas låga blodtryck utifrån röntgenfyndet med misstänkta binjuremetastaser, labprovsvär och status (2p).

**Fråga 17**

Diskutera skillnader mellan primär (skada på binjurarna) och sekundär (ACTH-brist) kortisolbrist. (2p)

**Fråga 18**

Med hjälp av dina fysiologiska binjurekunskaper, föreslå lämplig ersättningsbehandling till Anna. (2p)

**Fråga 19**

Eftersom du alltid fascinerats av kroppens homeostas så förlorar du dig tillfälligtvis i vilka mekanismer som upprätthåller kroppens salt- och vattenbalans.

Beskriv detaljerat kroppens reglering för att upprätthålla en normal vatten- och natriumnivå. Rita en skiss. (4p)

**Fråga 20**

*Eftersom förändringarna i binjurarna ser maligna ut planeras för bilateral adrenalektomi. För att säkerställa diagnosen binjuremetastas från njurcancer kan DT-ledd mellannålsbiopsi för cytologisk/histopatologisk diagnos användas.*

Det finns en typ av primär binjoretumör som behöver uteslutas innan man biopserar. Vilken typ av binjoretumör är det och varför? (2p)

**Fråga 21**

Diskutera nyttan och risker med cytologi/biopsiundersökning innan operation. (3p)

**Fråga 22**

*Hon genomgick biopsi där det bekräftades att binjoretumörerna var metastaser från hennes tidigare njurtumör. Därför genomfördes en bilateral adrenalektomi där man var tvungen att ta bort båda binjurarna tillsammans med tumörerna.*

*Nu, 2 månader efter operationen, tycker Anna att hon de senaste veckorna fått en tilltagande "solbränna" utan att ha varit i solen.*

Förklara mekanismerna bakom "solbrännan" och vilken potentiell risk detta kan ha (2p).

### **Svar 1**

ADH binder till G-proteinkopplade V2-receptorer på tubulicellernas basolaterala membran (membranet mot interstitiet samt blodomloppet) och via aktivering av adenylylcyklas och cAMP kommer vattenkanaler i form av proteinet Aquapoin-2 att fusera med det apikala membranet. Eftersom det primärurin som når distala tubuli är hypoton samtidigt som interstitiet i medulla renalis runt samlingskärnen är hypertont tack vare natriumresorptionen i Henles slynga kommer vatten att reabsorberas från primärurinen när aquapoin-2-porer uppregleras på tubulicellernas apikala membran. Detta innebär att när kroppen utsöndrar ADH som ett svar på en minskad blodvolym fås ett hypotont blod, något som kroppen verkar föredra före hypovolemi.

### **Svar 2**

Då kalium var normalt för 1 månad sedan och även njurfunktion var normalt samt att hon mår bra talar ju starkt emot att något allvarligt skulle ha hänt. Tänkbart skulle vara grav njurfunktionsnedsättning, diabetisk ketacidosis eller Addison's sjukdom. Det mest troliga är att det är ett analysfel pga hemolys. Du kontrollerar om värdet med akutsvar och får svaret 4.0 mmol/L, dvs. normalt.

### **Svar 3**

Emmas EKG var normalt. Vid hyperkalemi ses höga T-amplituder och S-våg och minskade R-amplituder samt förlängt QRS-komplex och PR-intervall. Omvänt, vid hypokalemi, ses låga T-amplituder och eventuell T-negativisering samt utveckling av U-våg.

### **Svar 4**

Kongenital binjurebarkshyperplasi beror oftast på en brist på enzymet 21-hydroxylas vilket innebär att en förhöjd nivå av 17-hydroxyprogesteron kan uppmätas i det s.k. PKU-testet. Detta kan leda till brist på kortisol och aldosteron och ge upphov till livshotande binjurebarksvikt. Istället får man en ökad bildning av androgener. Sekundärt får man en stegring av ACTH vid kortisolsvikt och renin vid aldosteronsvikt.

### **Svar 5**

Rund i ansiktet. Fettansamlingar ses supraklavikulärt och dorsocervikalt. Fettkudde på nedre delen av nacken, s.k. "Buffalo hump". Breda bristningar på magen och i armhålorna som är rödlila. Spridda blåmärken.

### **Svar 6**

Cushingsyndromen kan delas in i ACTH-beroende (ACTH-bildande hypofystumör, ektopisk tumör som bildar ACTH eller CRH och iatrogen tillförsel av ACTH) eller ACTH-oberoende (binjureadenom/cancer eller iatrogen tillförsel av glukokortikoider). ACTH-kortisolnivåerna följer varandra nära och uppvisar en dygnsrytm med lägsta nivå mellan kl. 22-02 och en högsta nivå kring kl. 07-08. En utslätad dygnsrytm kan således tala för Cushings syndrom och omvänt talar ett lågt kortisolvärde mellan 22-24 emot Cushingsyndrom. Att mäta ACTH är viktigt för att avgöra om den ökade kortisolbildningen är ACTH-beroende eller inte.

Kortisol bryts ned i perifera vävnader och utsöndras som nedbrytningsprodukt i urinen och mindre än 1 % utsöndras i oförändrad form (fritt kortisol). Vid kortisolöverskott överskrider snabbt bindarkapaciteten i plasma hos kortisolbindande globulinet och en ökad filtration av urinkortisol ses.

### **Svar 7**

Fysisk och psykisk stress har inverkan på kortisolnivåerna liksom måltider. Vid depression, alkoholism, obesitas och skiftarbete kan dygnsrytmen av ACTH/kortisol vara störd.

**Svar 8**

Storlek under 4 cm, regelbunden tumor och Housenfield 10-20 talar för att tumören kan vara benign. Attenueringsvärden räknas fram till Hounsfieldsenheter. Fasta värden är 0 för vatten och -1000 för luft.

**Svar 9**

Troligen har Alma fått kortisolbrist då både hypofysens ACTH-sekretion liksom hennes friska binjures kortisolsekretion är hämmad av kortisolöverskottet. Man får ge Alma kortisolsubstitution.

**Svar 10**

KCNJ5 karaktäriseras som en onkgen, en genetisk förändring som stimulerar cellproliferation, ökad celldelning. Till skillnad mot en tumorsuppressor, räcker det oftast med en mutation i endast en allel (s.k. dominant mutation).

**Svar 11**

Kortisol ökar blodglukos genom påverkan på glykogen-, protein- och lipidmetabolismen. I levern ökar både glykogendepositionen och glukos-output. I perifera muskler hämmas glukosupptag och glukosutnyttjande. Lipolysen ökar i fettväv vilket gör att fria fettsyror ökar som motverkar effekten av insulin, insulinresistens perifert. Kortisol har en förstärkande effekt på antiinsulinära hormoner som katekolaminer och glukagon. Fettomfördelningen leder också till en ökande bukfetma med ökande insulinresistens som följd.

**Svar 12**

Glukokortikoidreceptorer finns på de flesta immunceller och glukokortikoider hämmar inflammation oberoende av orsak. Bl.a. hämmas kärl dilatation och kärlpermeabilitet. Vidare påverkas leukocyters apiteladhesion, migration/distribution, kemotaxis, fagocytos och differentieringsprogram. Blockering ses av inflammatoriska proteiner som NF- $\kappa$ B och activator protein 1 och omvänt ses en ökning av expressionen av antiinflammatoriska proteiner som Annexin 1, MAPK-fosfatas och COX2-cyklooxygenas. En gemensam verkningsmekanism hos glukokortikoider och NSAID är att preparaten hämmar cyklooxygenasenzymerna (COX). NSAID-preparat kan vara oselektiva eller specifikt COX-2-hämmande.



## Glukokortikoider

- Minskar antal lymphocyter
- Minskar T-cell proliferation, funktion
- Minskar GM-CSF, IL-1, 2, 3, 4, 6, 8, TNF, interferon -  $\alpha$
- Minskar COX-2, prostaglandiner, leukotriener
- Minskar IgE beroende histamin frisättning
- Minskar komplement
- Påverkar flera patologiska processer från tidigt antigenenkännande till vävnadsdestruktion

**Svar 13**

Bilaterala nytillkomna förändringar som tillkommit relativt snabbt och har maligna karaktäristika talar för metastaser till binjurarna sannolikt från hennes tidigare njurcancer.

**Svar 14**

Svar saknas.

**Svar 15**

Proverna talar för primär binjurebarksvikt, p.g.a. lågt Na, högt K talar för kortisol- och aldosteronbrist. Renin är förhöjt då aldosteron är lågt och ACTH är förhöjt p.g.a. kortisolbrist.

**Svar 16**

Metastaserna kan ha förstört den endogena bildningen av binjurehormoner. I binjuremärgen bildas katekolaminer (adrenalin, noradrenalin) och i binjurebarken aldosteron, kortisol och androgener. Kortisol är livsnödvändigt och vid kortisolbrist kan patienten lida av trötthet, allmän svaghet, lågt blodtryck, avmagring och i värsta fall avlida i "addisonkris". Aldosteronbrist leder till hyponatremi och således även hypotoni.

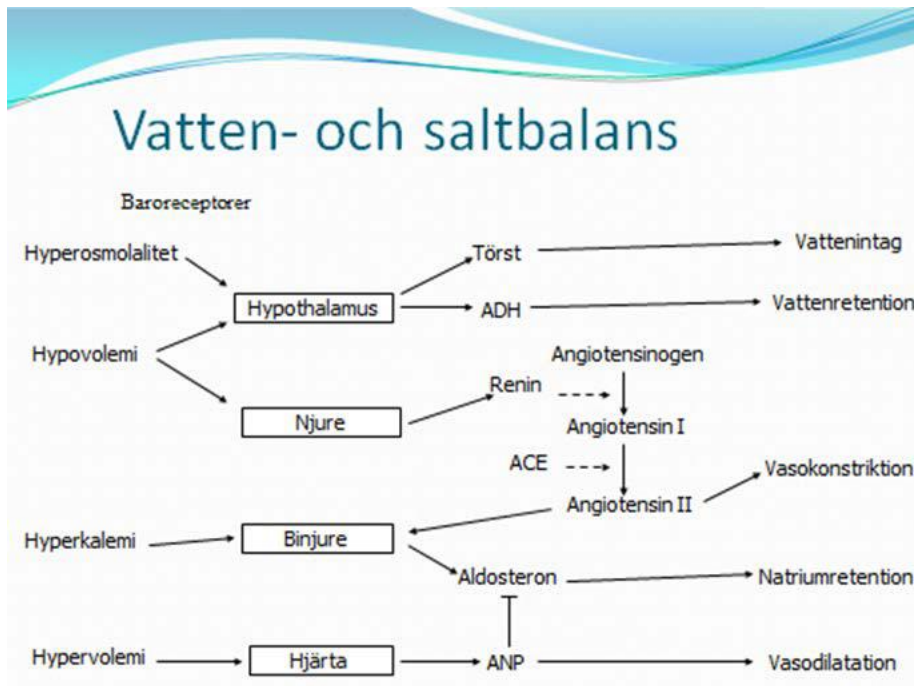
**Svar 17**

Vid sekundär kortisolbrist på grund av ACTH-brist är Renin-Angiotensin-Aldosteronsystemet (RAAS) intakt varför risken för allvarliga vätskebalansrubbingar är mindre och enbart hydrokortison behöver tillföras. Vid primär binjurebarksvikt på grund av binjureskada medför även en avsaknad av aldosteronproduktion att natrium utsöndras via njurarna och kalium retineras.

**Svar 18**

I regel måste man kompensera genom att ge läkemedel med stark mineralkortikoid effekt som fludrokortison (Florinef) eller tillföra extra natriumklorid. Den mineralkortikoida effekten, som även kortisol har (om den inte inaktiveras till kortison av njurarnas 11-beta-HSD), är att öka resorption av natrium och minska resorption av kalium i njurarna. Anna sätts in på hydrokortisontabletter och mineralkortikoid (fludrokortison) och mår mycket bättre.

**Svar 19**





**Svar 20**

*Feokromocytom skall alltid uteslutas innan biopsiering av binjureresistens, d.v.s. svaret på adekvat analys av katekolaminer skall vara bedömt som negativt. Man kan utlösa en hypertensiv kris p.g.a. utsvämning av adrenalin/noradrenalin.*

**Svar 21**

*Biopsi är av värde vid tveksamhet om diagnosen av en njurexpansivitet eller för att utröna om en sådan kan utgöras av en metastas från en tidigare känd malignitet. Biopsi är vidare rekommenderad där tveksamhet finns för kirurgisk behandling exempelvis för patienter som följs med aktiv exspektans och i de fall där minimalinvasiva behandlingar används. Vidare är biopsi rekommenderat för att bestämma njurcancertyp onkologisk behandling av patienter med metastaserad sjukdom där kirurgi primärt inte planeras.*

*Vid misstanke om primär binjurebarkskancer skall inte nålbiopsi utföras då det riskerar att sprida cancerceller utanför tumörkapseln. Patienten ska opereras primärt.*

**Svar 22**

*Nivåerna av hormonet ACTH ökar när binjurarna inte fungerar normalt. ACTH och  $\alpha$ -MSF (melanocytstimulerande faktor) bildas från gemensam precursor POMC vilket sedan stimulerar celler i huden, vilket leder till den ökade pigmenteringen. Även födelsemärken, bröstvårtor och hudområden som är utsatta för tryck, till exempel armbågar, knän, knogar och ärr, kan bli pigmenterade. Den ökade ACTH nivån beror på en hyperplasi av hypofysens ACTH-bildande celler. Denna hyperplasi brukar kallas "Nelsontumör".*

# Dag 6 | Tyreoidea, paratyreoidea, MEN, pancreascancer

## Fråga 1

*Till din primärvårdsmottagning kommer Katrin 36 år som sista veckan fått feber och smärta först på vänster sida om halsen, men nu har smärtan flyttat över på höger sida av halsen upp mot vänster öra. Hon har blivit allt mera varm och svettig, får ofta hjärtklappning och känner sig orolig. Hon var rejält förkyld för 3 veckor sedan. Du palperar hennes hals och finner måttligt förstorade sköldkörtelhormoner som är fasta till konsistensen och ömmar ordentligt. Mun och svalg inspekteras ua. Hjärta isättande toner, puls 100. Blodtryck 110/70 mmHg. Temp 38,5°.*

Vad misstänker du utifrån anamnesen och statusfynd? (1p)

## Fråga 2

Föreslå inledande provtagning. Motivera. (2p)

## Fråga 3

*Provsvaren styrker diagnosen ytterligare.*

Prov	Resultat	Referensvärden	
S-TSH	0,01	0,40-4,0	mU/L
S-Fritt T4	41	11-22	pmol/L
S-Fritt T3	12	4-7	pmol/L
P-CRP	76	<10	mg/L
B-SR	68	<20	mm

*Katrin undrar över bakomliggande orsak till subakut tyreoidit.*

Redogör för mekanismerna för subakut tyreoidit och jämför med autoimmun tyreoidesjukdom vid lymfocytär tyreoidit och Graves sjukdom. (4p)

## Fråga 4

*Katrin undrar om det finns ytterligare undersökningsmetoder för att ställa diagnosen subakut tyreoidit och vad de kan visa.*

Om du vill bli ännu säkrare på diagnosen subakut tyreoidit, vilken/vilka undersökningar kan hjälpa dig? (2p)

## Fråga 5

Varför har Katrin fått så höga sköldkörtelvärden av sjukdomen? Förklara troliga mekanismer. (2p)

## Fråga 6

*I lindriga fall av subakut tyreoidit kan det räcka med smärtstillande NSAID. I mera uttalade fall med kraftig inflammation och tyreotoxikos kan behandling med glukokortikoider ge snabb lindring. Du sätter inte en måttlig dos 20 mg Prednisolon (medelstark glukokortikoid) på morgonen.*

Beskriv översiktligt hur glukokortikoider respektive NSAID påverkar inflammation. (4p)

## Fråga 7

*Katrin undrar vilka biverkningar hon kan få av behandlingen med Prednisolon.*

Diskutera biverkningar utifrån mekanismer vid behandling med glukokortikoider i farmakologiska doser. (3p)

**Fråga 8**

Katrin kommer på återbesök efter 4 veckor och känner inget obehag på halsen och hjärtklappningen har försvunnit. Däremot känner hon sig trög i tanken och lite frusen. Provtagning av sköldkörtelprover visar följande resultat:

Prov	Resultat	Referensvärde	
S-TSH	26	0,40-4,0	mU/L
S-Fritt T4	7,4	11-22	pmol/L
S-Fritt T3	3,5	4-7	pmol/L
Anti-TPO	12	<100	IU/ml

Tolka provsvaren. Vad har troligen hänt? Förklara mekanismen. (2p)

**Fråga 9**

Katrin bor nära ett kärnkraftverk. Om det blev radioaktivt utsläpp, skulle hennes nuvarande sköldkörtelsjukdom ha betydelse för hennes risk att skadas? (2p)

**Fråga 10**

Katrin har också fått lite vätska ur bröstvårtorna sista veckan och du tar ett S-prolaktin som är förhöjt på 600 mU/L (referensvärde mU/L).

Ett lätt hyperprolaktinemi kan ses vid hypotyreos. Förklara den bakomliggande mekanismen. (2p)

**Fråga 11**

Efter 2 månader har Katrin normala sköldkörtelhormonvärden och behöver inte behandling med sköldkörtelhormon. DU trappar idag ned Prednisolondosen till 5mg. Hon mår nu bra och vill åka till Turkiet på semester.

Vill du ge henne några generella råd med avseende på hennes behandling med Prednisolon i den dos hon tar nu om hon exempelvis skulle råka ut för en gastroenterit? (2p)

**Fråga 12**

Du arbetar som jourläkare och blir kallad till en kirurgavdelning där Emma, 28 år, vårdas efter att hon genomgått en total tyreoidektomi igår. Hon har fått tyroxin 125 mikrogram xl.

Hon har nu fått allt mera stickningar runt munnen och när du tar blodtrycket får hon en muskelkramp i höger arm.

Ange vanligaste orsakerna till varför man gör en tyreoidektomi. (2p)

**Fråga 13**

Vad är den mest troliga orsaken till Emmas symptom? Diskutera tänkbara mekanismer. (2p)

**Fråga 14**

Emma opererades för en follikulär tyreoidatumör i höger tyreoidalob där först höger lob opererades bort för en vecka sedan. Då PAD visade på maligna celler i tumören gjordes igår en andra operation där även vänster tyreoidalob tagits bort.

Du misstänker hypokalcemi som kan bero på skada/cirkulationsstörning på paratyreoideakörtlarna. Redogör för vad som händer med kalciumhemostasen när parathormon saknas. (3p)

**Fråga 15**

Emma fick kalciumtabletter men vid morgonronden efter 2 dagar berättar hon om fortsatta problem med muskelkramper, känner sig trött och får parestesier. Du tar joniserat kalcium, PTH, krea och fosfat som visar följande:

Prov	Resultat	Referensvärden	
P-Kalcium joniserat	0,94	1,18-1,34	mmol/L
P-PTH	1,5	1,6-6,9	pmol/L
P-Kreatinin	66	56-100	μmol/L
P-Fosfat	1,8	0,8-1,5	mmol/L

Då kalciumnivån är låg sätter du in aktivt vitamin D (calcitriol) Etalpa 0,5 mikrogram, 2 tabletter dagligen + kalcium 500 mg.

Förklara vitamin D-omsättningen och hur vitamin D påverkar kalciumnivån. (3p)

**Fråga 16**

Du är ST-läkare i kirurgi och Emma ringer kirurgmottagningen efter några månader och mår inte bra. Hon känner sig trög i tanken, har ont i kroppen, är törstig och kissar mycket och har gått ner 4 kg i vikt.

Vad kan ha hänt? Redogör för tänkbara mekanismer bakom hennes symptom utifrån behandlingen med aktivt vitamin D. (3p)

**Fråga 17**

Emma har fått för stark effekt av insatt calcitriol. Man fann joniserat kalcium på 1,6 mmol/L (ref 1,18-1,34 mmol/L).

Diskutera fördelar med att mäta joniserat kalcium framför totalt plasmakalcium. (2p)

**Fråga 18**

Emma behandlas med tyroxin 125 mikrogram dagligen. Hon undrar vad som händer om hon inte skulle ta tabletterna under en vecka. Aktuella tyreoidvärden är följande:

Prov	Resultat	Referensvärden	
S-TSH	1,2	0,4-4,0	mU/L
S-Fritt T4	16,5	11-22	pmol/L
S-Fritt T3	4,2	4-7	pmol/L

Förklara för Emma vad som kommer att hända om du utgår från ovanstående tyreoidvärden och hon inte tar någon tyroxintablett under en vecka. (2p)

**Fråga 19**

Utifrån halveringstider kan man också beräkna när en medicin är i steady state.

Beräkna hur lång tid det tar för ett läkemedel med en halveringstid på 36 timmar att nå steady state. (2p)

**Fråga 20**

Anna startade behandling (mot bilaterala binjuremetastaser från primär njurcancer, red.anm.) med tyrosinkinashämmare och blev tillfälligt bättre. Efter 3 månader försämrades hon alltmer med ökad trötthet, värk och stora urinmängder. Prover togs för bl.a. joniserat kalcium som var 1,7 mmol (referens 1,18-1,34 mmol) och för parathormon 1 pg/L (referens 1,6-6,9 pg/L).

Ange trolig orsak till Annas hyperkalcemi och låga parathormonvärde liksom med vilka tänkbara mekanismer kalcium stiger. (3p)

### Fråga 21

Du arbetar som AT-läkare på kirurgakuten. Andres, 67 år, är egenföretagare och bor med hustru och en vuxen dotter. Söker på grund av tilltagande smärtor i övre delen av buken sedan ett halvår tillbaka med utstrålning till ryggen. Anders slutade röka för 2 år sedan. För 12 månader sedan diagnosticerades han med diabetes mellitus typ 2 som initialt behandlades med metformintabletter men som nu är insulinkrävande. Anders känner sig påtagligt trött. Han har ingen matlust och får tidig matleda och har ofrivilligt gått ned mer än 15 kg i vikt senaste månaderna. Längd 180 cm. Vikt 55 kg. Mot bakgrund av Anders symptom misstänker du att han lider av, vad då? (2p)

### Fråga 22

Du misstänker att Anders lider av en avancerad cancersjukdom. Vid fördjupad anamnes framkommer att Anders tidigare haft problem med alkoholmissbruk och vid något tillfälle i ungdomen vårdats på grund av akut pankreatit.

Mot bakgrund av anamnesen misstänker du en viss typ av malignitet, vilken? (1p)

### Fråga 23

#### STATUS

Allmäntillstånd: Ser trött ut. Gula sclerae.

Lymfkörtlar: Inga resistenser palperas cervikalt, occipitalt, supraklavikulärt, axillär eller inguinalt.

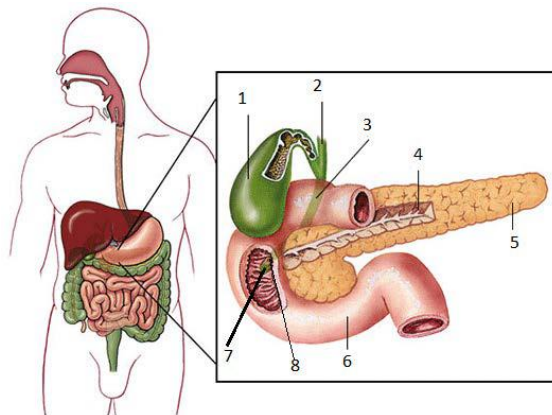
Hjärta: Regelbunden rytm, frekvens 85, inga biljud.

Lungor: Auskulteras utan anmärkning, inga biljud, ingen dämpning.

Buk: Mjuk. Inga palpabla resistenser. Kraftig ömhet övre delen av buken, strax ovan naveln.

Labprover visar gallstasikterus.

Nedanstående bild visar del av övre delen av buken. Där siffror är utsatta, ange de anatomiska strukturernas namn på latin (eller svenska). (4p)



### Fråga 24

Vidare utredning med ultraljud och datortomografi av buken och thorax visar misstänkt pankreascancer med levermetastaser. Serum Ca 19-9 är förhöjt. Biopsi av pankreas utförs och histologisk undersökning visar duktal opankreascancer. Anders cancer har nått ett avancerat stadium och utvecklingen av pankreastumören har troligtvis pågått under en längre tid.

En vanlig förändring som kan ses redan i förstadier till pankreascancer är mutation i KRAS-genes, vilket ofta följs av funktionsbortfall av p16-proteinet. Hur kan dessa båda förändringar tänkas bidra till tumörutvecklingen? (2p)

### Fråga 25

Vid pankreascancer är ofta problemen med både kakexi/illamående än mer uttalade jämfört med andra avancerade tumörsjukdomar, t.ex. avancerad bröst- eller prostatacancer. Nämn minst en relevant förklaring till detta faktum och ge en rimlig motivering varför. (1p)

### **Svar 1**

*Du misstänker inflammation i sköldkörteln och förloppet talar mest för subakut tyreoidit (De Quervains sjukdom). Differentialdiagnoser kan vara en mycket aktiv lymfocytär tyreoidit eller Graves sjukdom, men dessa tillstånd ger i regel lättare obehag över sköldkörtelloberna och sällan svårare smärta och hög feber.*

### **Svar 2**

*Du kontrollerar S-TSH, S-Fritt T4, S-Fritt T3, P-CRP och B-SR. Provsvaren styrker diagnosen ytterligare.*

### **Svar 3**

*Subakut tyreoidit är associerat till viroser bland annat coxsakievirus och adenovirus har misstänkts som utlösande faktor. Till skillnad från autoimmun tyreoidit hittar man inga autoantikroppar. Vid autoimmun tyreoidesjukdom kan exponerat antigen via regionala lymfkörtlar komma i kontakt med lymfocyter som kan förflyttas in i tyreoida. Om tolerans saknas aktiveras specifika T-lymfocyter. Cytokiner från aktiverade T-lymfocyter kan aktivera vävnadsskadande makrofager samt CD8-T-celler som angriper egna celler som uttrycker MHC klass I. Någon mekanism påverkar sedan differentieringen av T-lymfocyterna i endera T-hjälparceller typ 1 med aktivering av makrofager och cytotoxiska T-celler med celldestruktion som följd (autoimmun tyreoidit) eller till T-hjälparceller typ 2 som innebär en antikroppsmedierad immunreaktion som är en tänkbar mekanism till Graves sjukdom. Numera anses dock att Graves sjukdom kan vara en Th1-medierad sjukdom där också antikroppsproduktion ingår (komplementaktiverande/opsoniserande antikroppar som IgG1 och IgG3).*

### **Svar 4**

*I typiska fall, såsom Katrins, kan sjukdomsförlopp och laboratorieprover vara tillräckligt för att ställa diagnosen. Cytologisk punktion kan utföras i oklara fall och visar då typisk bild med epiteloïdcellsgranulom. TPO-ak och TRAK kan analyseras för att utesluta aggressiv lymfocytär tyreoidit och Graves sjukdom. Scintigrafi av tyreoida skulle visa ett blockerat upptag av isotopen.*

### **Svar 5**

*Den kraftiga inflammationen medför follikelsönderfall som ger utsvämning av upplagrat tyreoidahormon till cirkulationen och kan medföra en tillfällig hypertyreos. Det som finns mest av är T4 varför det blir relativt högt jämfört med T3.*

### **Svar 6**

*Glukokortikoidreceptorer finns på de flesta immunceller och glukokortikoider hämmar inflammation oberoende av orsak. Bl.a. hämmas kärl dilatation och kärlpermeabilitet. Vidare påverkas leukocyters epiteladhesion, migration/distribution, kemotaxis, fagocytos och differentieringsprogram. Blockering ses av inflammatoriska proteiner som NF- $\kappa$ B och activator protein 1 och omvänt ses en ökning av expressionen av antiinflammatoriska proteiner som Annexin 1, MAPK-fosfatas och COX2-cyklooxygenas. En gemensam verkningsmekanism hos glukokortikoider och NSAID är att preparaten hämmar cyklooxygenasenzymerna (COX). NSAID-preparat kan vara oselektiva eller specifikt COX-2-hämmande.*

### **Svar 7**

Kronisk ökad sekretion eller tillförsel av kortisol (hyperkortisolism) påverkar alla celler i kroppen. Tillståndet medför katabolism (proteinnedbrytning) och överskott på mineralkortikoid effekt (svullnad och hypertoni). Tidiga tecken på Cushings syndrom är ökad ansiktsrundning, ökad ansiktsbehåring och central fetma. Huden atrofierar och lätta trauman ger blåmärken. Muskelsvaghet är vanligt och osteoporos kan utvecklas snabbt. Kortisol ökar glukoneogenesen varför sekundär diabetes kan utvecklas. Dyslipidemi med höga triglycerider och sänkt HDL ger tillsammans med rubbningar i kolhydratbalansen och hypertoni en allvarlig kardiovaskulär risk. Neuropsykiatriska störningar är vanliga som minnesstörningar och depression.

### **Svar 8**

Proverna talar starkt för primär hypotyreos, det vill säga felet sitter i sköldkörteln. Avsaknad av antikroppar mot tyreoperoxidas talar emot autoimmun tyreoidit. På grund av cellsönderfallet finns inte tillräckligt med tyreoideafolliklar som kan bilda sköldkörtelhormoner. Förloppet är typiskt vid tyreoiditer med destruktions. I regel återkommer förmågan att bilda sköldkörtelhormoner inom ett par månader.

### **Svar 9**

Normalt riskerar man med en frisk sköldkörtel att ta upp radioaktiva isotoper och det rekommenderas att ta jodtabletter vid kärnkraftsolycka för att minska upptaget och späda ut de radioaktiva isotoperna och att man får Wolff-Chaikoff-effekten som hämmar organifieringen, dvs. upplagringen av jod i kolloiden (övergående på några dagar). Således borde hon löpa mindre risk att skadas då hennes sköldkörtelvävnad är minskad och därmed förmågan att ta upp jod eller radioaktiva isotoper. Å andra sidan kan den lilla kvarvarande vävnaden slås ut helt av radioaktiva jodisotoper och ge permanent hypotyreos.

### **Svar 10**

TRH stiger vid hypotyreos vilket i sin tur stimulerar prolaktinutsöndringen.

### **Svar 11**

Hon har stått på hög dos glukokortikoider och risken är stor att hon har en hämning av binjureaxeln (HPA) och vid gastroenterit eller annan allvarlig sjukdom kan hon råka ut för kortisolbrist. Du bör rekommendera henne att vid sjukdom som gastroenterit eller annan allvarlig sjukdom öka prednisolondosen till 20 mg dagligen och uppsöka sjukvård för dropp och eventuellt intravenöst givet hydrokortison om hon inte kan behålla vätska.

### **Svar 12**

Total tyreoidektomi kan vara indicerat vid tyreoideacancer, tyreotoxikos på grund av Graves sjukdom eller toxisk knölstruma, en stor atoxisk struma med trycksymptom. Profylaktiskt vid stark ärftlighet för tyreoideacancer (MEN2).

### **Svar 13**

Emma har troligtvis fått hypokalcemi orsakat av skada på eller cirkulationsstörning till parathyreoideakörtlarna. Vid tyreotoxikos ser man ibland en hyperkalcemi som snabbt normaliseras efter tyreoidektomi och kan ge en övergående hypokalcemi (s.k. "hungry bone").

### **Svar 14**

Frisättningen av PTH regleras av den extracellulära kalciumkoncentrationen. PTH ökar kalciumkoncentrationen i ECV genom ökad reabsorption av kalcium i njuren, ökad frisättning av kalcium från benvävnad, minskad reabsorption av fosfat från njuren och aktivering av D-vitamin. Vid brist på parathormon går reaktionerna åt motsatt håll och kan resultera i brist på kalcium.

**Svar 15**

Vitamin D3 bildas i huden genom påverkan av solens UV-strålar, men tillförs även via kosten. Det lagras i lever och fettväv som calcidiol och aktiveras av PTH till aktivt kalcitriol i njuren. Behandlingen med aktivt vitamin D ökar kalciumupptaget oberoende av parathormon.

**Svar 16**

Hon har sannolikt utvecklat hyperkalcemi som bl.a. leder till minskad effekt av ADH och en osmotisk diures.

**Svar 17**

Värdet för totalt P-Kalcium är beroende av P-Albuminkoncentrationen, då ca 40 % av plasmakalcium är bundet till albumin. Hypoalbuminemi kan maskera en hyperkalcemi. Korrigering kan göras med en enkel formel till P-Kalcium (albuminkorrigerat), men metoden är mindre säker varför direkt bestämning av fritt kalcium (kalciumjonaktivitet) i plasma rekommenderas. Bestämning av total P-Kalcium används dock fortfarande ofta som rutin eftersom analysen görs med multianalysator i samma prov som andra elektrolyter och i detta fall med så högt joniserat kalcium hade man säkert fångat Emmas hyperkalcemi även med ett totalt P-Kalcium.

**Svar 18**

Halveringstiden för tyroxin är cirka en vecka varför man kan räkna med att nivån sjunkit ner strax nedom nedre referensnivån. T3-nivån sjunker snabbare men uppehålls delvis genom en dejodinerings av T4 till T3. Således klarar man sig i regel bra om man inte skulle få tyroxin under någon vecka.

**Svar 19**

Stabil nivå av läkemedel när intag och elimination balanserar varandra. Vid upprepad regelbunden administration av ett läkemedel brukar steady state ställa in sig efter 4-5 halveringstider. Dvs.  $36 \text{ timmar} \times 4-5 = 1,5 \text{ dygn} \times 4-5 = 6-7,5 \text{ dygn}$ .

**Svar 20**

Sannolikt har henens njurcancer gett upphov till skelettmetastaser som kan ge destruktions genom lokal frisättning av cytokiner och/eller stimulera osteoklaster till skelettnedbrytning, via utsöndring av PTHrP (parathormon-relaterad peptid).

**Svar 21**

Rimliga svar (t.ex. kronisk pankreatit) men har ej svarat cancersjukdom ger 1 p. För 2 p krävs svaret cancersjukdom/malignitet.

**Svar 22**

Du misstänker pancreascancer p.g.a. rökning, diabetes mellitus och alkoholpankreatit.

**Svar 23**

1. Vesica fellea
2. Ductus hepaticus communis
3. Ductus choledocus
4. Ductus pancreaticus
5. Cauda pancreatis
6. Duodenum
7. Sphincter Oddi
8. Ampulla Vateri



**Svar 24**

*Mutation i onkgenen K-RAS ses ofta som ett tidigt steg och ger upphov till konstitutiv aktivering av cellsignaleringsvägar (så som MAP-K) och initiering av ohämmad celltillväxt (1p). Denna kan bromsas genom uppreglerat p16 som via Rb-vägen får celler att bli senescenta. Vid bortfall av tumörsuppressor genen p16 får tumörtillväxten och utvecklingen av ytterligare mutationer friare spelrum.*

**Svar 25**

*Vid pankreascancer specifikt kan fler faktorer bidra till kakexin såsom; exokrin pankreasdysfunktion med otillräcklig mängd pankreatiska enzymer till tarmen, påverkan på tarmens peristaltik via rubbning av "gut hormones" och tarmens nervsystem och påverkan på hunger/mättnadskänslor samt illamående via neuroendokrin kommunikation (via "gut hormones" och ev. nervus vagus) mellan magtrankanal och CNS.*

# Dag 7 | Åldrande och död, kakexi, carcinogenes, cytostatika, strålning

## Fråga 1

Hur lägger man upp ett samtal med en människa i kris? (3p)

## Fråga 2

Cytostatika verkar genom generella mekanismer. Ge fyra exempel på dessa och beskriv kortfattat dess verkningsmekanismer och potentiella biverkningar! (4p)

## Fråga 3

*Efter 12 månader får patienten recidiv som ånyo behandlas med platinum (tredje linjens behandling) med gott tumörsvår (tidigare cytostatika och angiogeneshämmare red.anm.). Ingrid drabbas tyvärr återigen av progress i sin tumörsjukdom fem månader senare efter avslutad behandling. Hon har då kvarvarande biverkningar efter tidigare genomgången behandling i form av perifer neuropati med domningar i händer och fötter och känner sig trött och tagen samt beskriver att hon inte orkar göra så mycket om dagarna längre, vilar mest. Hon, och framför allt sonen, är mycket behandlingsmotiverade. Du är tveksam till om ytterligare behandling kommer hjälpa Ingrid och om hon orkar med ytterligare behandling.*

*Du står nu i en klinisk situation med etiska problem inför den fortsatta handläggningen av Ingrids fall. Vad är ett etiskt problem på en generell nivå? Ge en kort generell beskrivning/definition (dvs. inte exempel på etiska problem i detta fall om Ingrid). (2p)*

## Fråga 4

Ge 2 exempel på möjliga etiska problem i detta patientfall, och beskriv närmare vad de består av. (4p)

## Fråga 5

*Ingrid erhåller fjärde linjens cytostatikabehandling med monoterapi av cytostatika. Tyvärr fortsätter tumörsjukdomen progrediera under pågående behandling, och vid återbesök får Ingrid, maken och maken besked om detta och att det tyvärr inte finns fler tumörspecifika behandlingar att erbjuda. Ni samtalar om att livets slut närmar sig för Ingrid och hennes tankar kring detta. Ingrid uttrycker att hon önskar tillbringa så mycket tid som möjligt i hemmet, varför ni tillsammans beslutar om remiss till palliativ hemsjukvård.*

*Ingrid får någon vecka senare besök i hemmet av läkare och sjuksköterska från den palliativa hemsjukvården, som efter samtal med och undersökning av Ingrid, ansluter henne till deras verksamhet och lägger upp en plan för den palliativa vården.*

*Helhetssyn är en viktig del i palliativ vård. Helhetssyn vid patientkontakt förutsätter att man tar hänsyn till människans samtliga fyra dimensioner med avseende på fysiskt, psykiskt, socialt och existentiellt lidande.*

Beskriv minst ett konkret exempel på möjligt lidande i Ingrids situation inom varje sådan dimension, och ge ett förslag på möjlig åtgärd (för varje lidande du beskriver). (4p)

## Fråga 6

Redogör för övergripande resistensmekanismer mot cytostatika hos tumörceller. (3p)

### Fråga 7

*Cytostatika har inte någon större roll vid behandling av njurcancer men nya målinriktade läkemedel har som gemensamt mål att förhindra signalering i intracellulära signalkedjor, vilka är nödvändiga för tumörens angiogenes och proliferation.*

Ge exempel på 3 olika grupper av dessa nya målinriktade läkemedel mot cancer och dess mekanismer. (3p)

### Fråga 8

*Anna blir trots tidig operation och behandling med tyrosinkinashämmare allt sämre och vid ett uppföljande besök har hon även fått flera metastaser i lever och lungor. Man kontaktar LAH för palliativ vård.*

*Du arbetar som läkare inom avancerad palliativ hemsjukvård, dit Anna har remitterats. Tillsammans med en sjuksköterska får du nu åka ut till Anna för inskrivning. Under bilturen dit funderar du på vad du tycker är viktigt med dagens besök.*

Vad vill du prata med Anna om? Hur tänker du? Beskriv din plan inför mötet med henne med syfte att kunna erbjuda god palliativ vård. (3p)

### Fråga 9

*Anders har således en avancerad cancersjukdom (pankreascancer, red.anm.) och har gått ner mycket vikt samt är allmänt försvagad både vad gäller muskelstyrka och kondition.*

Vad kallas detta tillstånd/syndrom med ofrivillig viktnedgång och nedsatt allmäntillstånd, som ofta förekommer vid avancerad cancer men även vid andra allvarliga sjukdomar som t.ex. AIDS, avancerad KOL och avancerad hjärtsvikt? (1p)

### Fråga 10

*Anders är kakektisk.*

Vilka är de molekylära och cellulära mekanismerna bakom cancerrelaterad kakexi? Här avses alltså inte pankreascancer specifikt utan alla former av cancerrelaterad kakexi. (2p)

### Fråga 11

*Anders tumör bedöms som inoperabel. Efter att gallvägshindret som orsakats av tumören avlastats endoskopiskt erhåller Anders palliativ cytostatikabehandling med gemcitabin.*

Vilken grupp av cytostatika tillhör gemcitabin? (1p)

### Fråga 12

Vilka är de huvudsakliga verkningsmekanismerna för cytostatikagruppen nukleosidanaloger? (2p)

### Fråga 13

*Anders försämras successivt den kommande tiden. Efter en initialt stabil sjukdom får Anders tumörprogress och tumören svarar inte längre på cytostatikabehandlingen, dvs. det föreligger cytostatikaresistens.*

Nämna tre möjliga förklaringar till cytostatikaresistens. (3p)

### Fråga 14

*En orsak till låg cytostatikaeffekt i tumören kan vara dålig tillgänglighet för drogen på grund av ett kompakt stroma, vilket ofta ses vid pankreascancer. I tumörstromat samspelar tumörcellerna med andra celler.*

Hur kan olika celler i tumörcellernas mikromiljö bidra till tumörprogression? (3p)

### Fråga 15

*Anders försämras successivt de kommande tre månaderna. Ansluts till palliativt hemsjukvårds-team via vårdcentralen. Morfindosen ökas successivt mot buksmärtan. Man provar kortison mot tröttheten, men det har ingen större effekt och det försvårar hans diabetes, så kortisonet sätts ut. Anders får diverse hjälpmedel såsom vårdsäng och rullator, orkar bara gå kortare sträckor inomhus. Ligger en hel del i sängen och vilar dagtid.*

*Senaste veckan ytterligare försämrad, dricker soppor men tar ingen fast föda längre, kognitivt klar och orkar föra samtal ganska bra. Läkare gjorde hembesök för tre dagar sedan, och blodprover togs då för att utesluta någon nytillkommen, uppenbar, åtgärdbar utlösande orsak till försämringen, såsom t.ex. infektion eller hyperkalcemi, men bedömningen blev att det är progress i hans grundsjukdom, dvs. den generaliserade pankreas cancer, och att han har gått in i livets allra sista tid.*

*Sjuksköterskan i teamet som precis gjort hembesök hos patienten säger att "Anders har det inte bra" och har bokat in dig på ett akut hembesök till Anders.*

*Du vill med besöket tillgodose att Anders får god palliativ vård de sista dagarna han har kvar i livet.*

Om du utgår från WHO:s definition av palliativ vård, vad blir målen med den fortsatta vården av Anders och vad planerar du göra vid hembesöket för att uppnå dessa mål? Beskriv konkret målen, vad du tänker göra och vad du vill samtala om vid hembesöket? (6p)

### Fråga 16

*Anders dör lugnt och stilla två dagar senare i närvaro av maken och dottern. Du ska nu åka och fastställa dödsfallet. Maken och dottern finns hemma.*

När är en människa död? (1p)

### Fråga 17

Hur hanterar du situationen? Beskriv hur du fastställer dödsfallet och hur du bemöter de närstående. (4p)

### **Svar 1**

*Svar saknas.*

### **Svar 2**

- Alkylerare – korsbinder DNA-strängarna
- Antimetaboliter – Fel prekursorer inkorporeras (eller kompetition på enzymnivå)
- Mitoshämmare – Paralyserar tubulidynamiken
- (Polymerisering/depolymerisering) Topoisomerashämmare – stabiliserar strängbrott (hämmar ej topoisomeraset, namnet är således lite oegentligt)

### **Svar 3**

*Ett etiskt problem uppstår när flera normer, värden eller intressen kommer i konflikt med varandra, vilket medför att det inte är klart vad som är rätt att göra i den aktuella situationen. Ett etiskt problem kan innefatta flera olika intressenter (flera olika aktörer) och olika konsekvenser på kort eller lång sikt som måste vägas mot varandra. Ett etiskt problem bör särskiljas från ett problem som uppstår till följd av bristande kunskapsunderlag (bristande fakta eller olika tolkning av fakta).*

### **Svar 4**

*Exempel på etiska problem i Ingrid's fall är: Ska man fortsätta med behandling eller inte? Kostnad i relation till möjlig effekt på överlevnads/livskvalitet? Patientens vilja i relation till möjlig effekt/risk för biverkningar.*

### **Svar 5**

- Fysiskt lidande: kan t.ex. bestå av kroppsliga symptom som buksmärter, illamående, förstoppning, matleda, trötthet. Hos Ingrid kan t.ex. tumörsjukdomen förorsaka lokala smärter, men även buksmärter och illamående till följd av ileus (tarmobstruktion) och ascites. Vanliga symptom i övrigt är trötthet, matleda, avmagring m.m. Möjliga åtgärder mot fysiskt lidande kan vara lindrande läkemedelsbehandling eller behandling som tappning av ascitesvätska.
- Psykiskt lidande: kan bestå av psykiska symptom som oro, ångest och nedstämdhet. Ingrid Kanske upplever dödsångest eller nedstämdhet, och kan få hjälp via samtal och läkemedel.
- Socialt lidande: kan bestå av lidande kopplat till sociala relationer, vilket t.ex. kan vara oro för anhörigas välbefinnande, känsla av ensamhet och övergivenhet. Möjliga åtgärder kan vara samtal med patient och anhöriga, ev. hitta en praktiskt lösning på problemet.
- Existentiellt lidande: kan bestå av lidande kopplat till (olösta) livsfrågor som mening, skuld, ansvar m.m. Lyssnande samtal kan vara en åtgärd.

### **Svar 6**

*Klinisk cytostatikaresistens orsakas vanligen av flera olika faktorer som varierar mellan olika tumörtyper och olika patienter. Vid sidan av resistens på cellnivå kan klinisk cytostatikaresistens också orsakas av ökad nedbrytning av cytostatika vilket leder till en för låg systemexponering och därför minskad effekt mot tumören. Vissa delar av solida tumörer kan också ha dålig blodförsörjning vilket lämnar tumörceller utan cytostatikaexponering. Det finns också indikationer på resistens på cellkinetisk grund i vissa tumörtyper, dvs trots att cellerna är känsliga för cytostatika ger de ingen effekt därför att tumörceller snabbt återväxer mellan behandlingsomgångarna.*

### **Svar 7**

- *Målriktade läkemedel*  
*De senaste åren har flera så kallade målriktade läkemedel introducerats. Dessa läkemedel verkar på olika sätt men har det gemensamma målet att förhindra signalering i intracellulära signalkedjor som är nödvändiga för proliferation och angiogenes.*
- *Tyrosinkinashämmare*  
*På cellytan finns tyrosinkinasreceptorer som är känsliga för olika tillväxtfaktorer. När dessa aktiveras så medieras signaler in mot cellkärnan via komplexa system som i slutändan leder till produktion av proteiner som bland annat ökar angiogenes och proliferation. I flertalet njurtumörer så är produktionen av tillväxtfaktorn VEGF (vascular endothelial growth factor) okontrollerad p g a olika sorters genetiska förändringar i vHL (von Hippel Lindau) genen som har en reglerande funktion.*
- *mTOR-hämmare*  
*mTOR (mammalian target of rapamycin) reglerar bland annat translation och expression av tillväxtfaktorer och proliferation. VEGF-medierad endotelcellsproliferation, angiogenes, är beroende av att denna signalkedja är intakt. Vid njurcancer är troligen den viktigaste funktionen av mTOR-inhibition att expressionen av HIF1- $\alpha$  minskar.*
- *Monoklonala antikroppar*  
*Bevacizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som binder till VEGF och därigenom inhiberar angiogen signalering över VEGFR-2-receptorn.*

### **Svar 8**

*Ett exempel på svar som ger full poäng (man behöver dock inte skriva allt som exemplifieras i svaret för att få full pott):*

*Utgående från WHO:s definition så innebär palliativ vård god symptomlindring med fokus på livskvalitet i vid bemärkelse (fysisk, psykisk, social, existentiell), stöd till närstående, god kommunikation och teamarbete.*

*Viktigt är alltså att ta reda på hur patienten mår, och då inte bara fysiskt lidande, utan även psykologiska, sociala och existentiella dimensioner och på möjliga lindrande åtgärder, (medicinska såväl som de som övriga teamet kan erbjuda). Vad är patientens upplevelse av sin situation (Hur har du det?/Hur mår du? Hur tänker du kring din situation? Något du oroar dig för?) och vad som är betydelsefullt för livskvaliteten (Vad är viktigt för dig nu? Har du några särskilda önskemål inför den framtida vården?).*

*Närstående kan ha en mycket tung situation med mycket lidande, viktigt att identifiera närstående (Vilka är dom? Hur mår dom?).*

*Individanpassad kommunikation är centralt i palliativ vård: Vad vet patienten och närstående om diagnos och prognos? Har patient och närstående fått tillräckligt med information eller finns kvarvarande frågor? (Vad har man sagt om din sjukdom? Något du undrar över kring det? Har du fått tillräckligt med information tycker du?). Viktigt att poängtera det som faktiskt finns att göra, t.ex. vad gäller symptomlindring, och att vården finns tillgänglig.*

### **Svar 9**

*Kakexi.*

### **Svar 10**

*Kakexi tros bero på frisättning av inflammatoriska signalämnen såsom TNF-alfa och/eller andra signalsubstanser från tumörceller (0,5p) eller tumörassocierade inflammatoriska eller stromala celler (0,5p) och leder till ett endogent katabolt tillstånd med negativ proteinbalans och nedbrytning av skelettmuskulatur (0,5p) samt minskad mängd kroppsfett (0,5p). Vid kakexi, till skillnad från exempelvis anorexia nervosa, hjälper det inte att tillföra mer energi.*

### **Svar 11**

*Gemcitabin är ett cytostatika som tillhör gruppen antimetaboliter (nukleosidanaloger).*

### **Svar 12**

*Antimetaboliter efterliknar de endogena purinerna, pyrimidiner eller motsvarande nukleosider som efter biotransformation inkorporeras i vårt DNA. De huvudsakliga verkningsmekanismerna är att de vid inkorporering ger felaktig DNA-struktur och/eller att de inhiberar syntesen av DNA och/eller mRNA.*

### **Svar 13**

*Anders tumör utvecklar så småningom cytostatikaresistens vilket kan ha orsakats av följande: Minskat drogupptag i tumörcellerna, genom uppreglering av effluxtransportörer, nedreglering av intransportörer eller minskad absorption av substansen. Oförmåga hos tumören att konvertera en prodrog till aktiv form eller ökat utnyttjande av alternativa metabola vägar, t.ex. genom förändringar i nukleotidsyntesen. Ökad inaktivering av drogen. Ökat uttryck av reparationsenzymmer eller minskat blodflöde och/eller penetration av drogen till tumören.*

### **Svar 14**

*Utbyte av tillväxtfaktorer mellan tumörceller och fibroblaster kan gynna tumörtillväxten och förändra stromat (t.ex. desmoplasm). Det kan också tänkas bidra till fenotypiska förändringar hos tumörcellerna som gynnar spridningsförmågan (t.ex. genom EMT). Immuncellerna som initialt kan motverka tumörprogressionen inaktiveras av tumörcellerna eller påverkas i en riktning som gynnar progressionen, t.ex. fenotypisk förändring av makrofager, som i samspelet med tumörcellerna genererar matrix-metalloproteinaser och angiogenetiska faktorer, som i sin tur stimulerar endotelceller, vilka tillsammans med pericyter bidrar till vaskularisering.*

### **Svar 15**

*Utgående från WHO:s definition så innebär palliativ vård god symptomlindring med fokus på livskvalitet i vid bemärkelse (fysisk, psykisk, social och existentiell), stöd till närstående, god kommunikation, och teamarbete. Det vill säga, målen med den fortsatta vården blir god symptomlindring & livskvalitet, stöd till närstående och god kommunikation.*

*Viktigt alltså att ta reda på hur Anders mår, och då inte bara fysiskt lidande, utan även psykologiska, sociala och existentiella dimensioner och utifrån symptombilden fundera på möjliga lindrande åtgärder, (medicinska såväl som de som övriga teamet kan erbjuda). Vad är hans upplevelse av sin situation (Hur har du det?/Hur mår du? Hur tänker du kring din situation? Något du oroar dig för?) och vad är betydelsefullt för livskvaliteten (Vad är viktigt för dig nu? Har du några särskilda önskemål vad gäller vården?). Du gör en kroppsundersökning utifrån symptomen som framkommer. Utifrån symptombilden funderar du på möjliga lindrande åtgärder, (medicinska såväl som de som övriga teamet kan erbjuda För att kunna erbjuda god symptomlindring med hjälp av läkemedel är det viktigt att ta reda på om patienten fortfarande kan svälja tabletter, annars får man planera övergång till t.ex. subcutana injektioner alt subcutan pump med t.ex morfin)*

*Individanpassad kommunikation är centralt i palliativ vård: Vad vet Anders och hans närstående om situationen? Har de fått tillräckligt med information eller finns kvarvarande frågor? (Något du undrar över? Vill du att jag berättar hur jag tror att din sjukdom kommer att utvecklas? Och vad vi kan göra för dig?). Det viktigt att ansvarig läkare har ett samtal med patient och närstående om försämringen (ett så kallat "brytpunktssamtal"), t.ex. om livets slut närmar sig, och (om det inte redan är gjort) tillsammans med patient och närstående skapa en gemensam plan vad gäller fortsatt vård, t.ex. om dropp, provtagningar. Oftast är sådana insatser inte meningsfulla i ett sent palliativt skede. Viktigt att poängtera det som faktiskt finns att göra, t.ex. vad gäller symptomlindring ("Vi kommer att göra allt vi kan för att du ska må så bra som möjligt").*

*Närstående kan ha en mycket tung situation med mycket lidande, viktigt att identifiera närstående och hur de mår. ("Hur går det för dina närstående?" Eller om de är närvarande, vända sig direkt till t.ex. hustrun och dottern. "Hur är det för er som närstående i den här situationen?").*

*Att kommunicera inom teamet är också viktigt för att patienten ska få god palliativ vård, tex vad är det för omvårdnadsåtgärder som sjuksköterskan planerar.*

### **Svar 16**

*Enligt 1 § lagen (1987:269) om kriterier för bestämmande av människans död är en människa död när samtliga funktioner totalt och oåterkalleligt har fallit bort i hjärnans alla delar, dvs. total hjärninfarkt.*

### **Svar 17**

*I svaret ska framgå hur man fastställer en människas död enligt indirekta kriterier (ingen palpabel puls, inga hörbara hjärtljud vid auskultation, ingen spontanandning, ljusstela oftast vida pupiller), att du vid fastställandet visar respekt för kroppen, samt att du på ett professionellt sätt förklarar för närstående vad du ska göra, ger dem möjlighet att vara med om de så önskar och ställa frågor. Situationen kan vara skrämmande för närstående, de kan vara i kris, och det är viktigt att du skapar kontakt med dom när du kommer. Du förklarar sedan i enkla termer att du kommer att göra en undersökning av Anders kropp, känna att det inte är några pulsar, lyssna på hjärta och lungor och lysa i ögonen. Du frågar om de vill vara med när du gör undersökningen, eller ej. När du gör undersökningen går du varsamt, lugnt och systematiskt tillväga och med respekt undersöker du kroppen, drar försiktigt tillbaka ögonlocken när du lyst i ögonen, lägger kläder och täcket i ordning efter auskultation. Sedan berättar du att din undersökning visar att Anders är död och frågar om de har några frågor. Du berättar också, att du kommer att utfärda ett dödsbevis och att ansvarig specialist kommer att ta ställning till dödsorsak. Ofta bra att höra med närstående om de har några funderingar allmänt om sjukdomsförloppet eller om dödsorsaken. Frågan om dödsorsak respektive obduktion eller inte obduktion kan man gärna ha pratat med ansvarig specialist om innan man går in till närstående. Om det inte ska bli någon obduktion kan man informera att någon ytterligare undersökning av kroppen, det som kallas obduktion, inte är aktuell. För en del närstående är detta med obduktion skrämmande, och det kan vara skönt att höra att det inte är något som sjukvården tänkt. Om det är aktuellt med obduktion, så är det förstås viktigt att förbereda närstående på vad det innebär. Ibland kan obduktion vara av stort värde för närstående, de kan ha funderingar kring sjukdomsförloppet, sjukdomsspridning osv.*



# Dag 8 | Manlig cancer, lymfom

## Fråga 1

Axel 58 år, tidigare frisk, söker dig på vårdcentralen då han sedan flera veckor haft svängande hög feber oftast på nätterna. Axel har också upplevt halsont och illaluktande andedräkt. Axel känner sig väldigt trött och har känt förstörade lymfkörtlar på halsen. Genom anamnesen får du reda på att Axel aldrig har sjukhusvårdats annat än vid blindtarmsoperation. Han har fyllnadskänsla i magen. Din statusundersökning ger följande: Allmäntillstånd: gott och opåverkat, temp 39.5 °C. Mun och svalg: Kraftigt svullna tonsiller, tjocka gråvita beläggningar, foetor ex ore (illaluktande andedräkt). Ytliga lymfkörtlar: palperas förstörade körtlar på halsen. Pulm: rena andningsljud över båda lungfälten. Cor: regelbunden, normofrekvent rytm utan blås- eller biljud. Buk: Palpabel splenomegali, i övrigt utan anmärkning. CRP är 35 mg/L (REF <10mg/L) och B-Leukocyter ( $20 \times 10^9$ , REF 3,5-8,8  $\times 10^9$  per liter).

Inom kort får du svar på snabbtest som visar förekomst av heterofila antikroppar, vilket tillsammans med den kliniska bilden gör dig övertygad om att det rör sig om en EBV-infektion. Axel tillfrisknar som förväntat, men med anledning av leukocytosen ordnar du med ett återbesök efter en månad för förnyad provtagning. Då LPK vid återbesöket fortfarande är högt kompletterar du med en venös differentialräkning och får följande resultat:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	135	134-170	g/L
B-EVF	0,44	0,40-0,50	
B-Erytrocyter	4,9	4,3-5,7	$\times 10^{12}/L$
B-MCV	89	82-98	fL
B-MCH	28	27-33	Pg
B-Leukocyter	23	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	250	140-350	$\times 10^9/L$
B-Neutrofila granulocyter	2,3	1,7-7,5	$\times 10^9/L$
B-Eosinofila	0,1	0,04-0,36	$\times 10^9/L$
B-Basofila	<0,2	<0,2	$\times 10^9/L$
B-Lymfocyter	20,1	1,1-4,8	$\times 10^9/L$
B-Monocyter	0,5	0,1-1,00	$\times 10^9/L$

Tolka den venösa differentialräkningen enligt ovan och ta ställning till vidare åtgärder avseende Axel. (2p)

## Fråga 2

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en av de vanligaste hematologiska maligniteterna varför "asymptomatisk" lymfocytos för en hematolog ofta för tankarna till KLL. Hematologen bekräftar diagnosen genom att påvisa lymfocytär monoklonalitet och en för KLL specifik fenotyp (CD5+, CD19+ och CD23+) hos B-cellerna.

Beskriv normal B-cellsutmognad och vad som kännetecknar den subtyp av B-celler som KLL-cellerna mest liknar. (4p)

**Fråga 3**

Axel kontrolleras med "aktiv expektans", dvs. han går på årliga kontroller på hematologen utan någon behandling. Vid besöket 5 år efter diagnosen berättar han att sista veckorna har noterat små punktformiga blödningar och lite större blåmärken i huden. Han har även fått näsblod, men inte noterat något blod i avföringen.

Rutinproverna inför dagens besök ses i tabellen nedan. Värdena från nybesöket från 5 år sedan finns inklippta till vänster i tabellen.

Analys	5 år sedan	Dagens värden	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	135	134	134-170	g/L
B-EVF	0,44	0,42	0,40-0,50	
B-Erytrocyter	4,9	4,5	4,3-5,7	$\times 10^{12}/L$
B-MCV	89	90	82-98	fL
B-MCH	28	30	27-33	pg
B-Leukocyter	23	27,6	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	250	29	140-350	$\times 10^9/L$
B-Neutrofila granulocyter	2,3	2,3	1,7-7,5	$\times 10^9/L$
B-Eosinofila	0,1	0,1	0,04-0,36	$\times 10^9/L$
B-Basofila	<0,2	<0,2	<0,2	$\times 10^9/L$
B-Lymfocyter	20,1	24,5	1,1-4,8	$\times 10^9/L$
B-Monocyter	0,5	0,5	0,1-1,00	$\times 10^9/L$

Hur tolkar du Axels provsvar och hur kan de relateras till anamnesen han lämnar? (2p)

**Fråga 4**

Med hans grundsjukdom KLL i åtanke, nämn två tänkbara mekanismer till Axels trombocytopeni. (2p)

**Fråga 5**

För att välja rätt behandling måste man veta orsaken till trombocytopenin. Hur vill du gå vidare för att skilja på dessa två möjliga orsaker till Axels trombocytopeni? Motivera ditt val. (2p)

**Fråga 6**

Svaret på benmärgsbiopsin lyder: "Sparsam infiltration av KLL-celler."

Med största sannolikhet har han således immunmedierad trombocytopen purpura (ITP). För detta tillstånd finns inget diagnostiskt test utan det är en klinisk diagnos. ITP svarar ofta bra på kortikosteroider.

Kortisonmedicinering har effekt vid många immunmedierade sjukdomar. Förklara detaljerat hur kortikosteroider verkar anti-inflammatoriskt. (4p)

**Fråga 7**

Nämn en möjlig behandling av Axels trombocytopeni om kortison inte skulle fungera tillfredsställande. (1p)

**Fråga 8**

Erik, 32 år, har börjat träna inför Vätternrundan. Efter ett väl utfört träningspass råkar han slå skrevet i cykelramen. Han undersöker noga testiklarna som ömmar rejält. Då noterar han en knöl i högra testikeln. Han får en tid på vårdcentralen nästa dag, där du tjänstgör som AT-läkare. Erik berättar för dig att han har jobbat heltid på en plastindustri sedan 20-årsåldern.

Du undersöker Eriks testiklar och identifierar en cirka 2 cm knöl i höger testikel.

Resonera kring förväntade palpationsfynd beroende på tänkbara orsaker till knölen. (3p)

### Fråga 9

*Förändringen på 2x2 cm som du palperat fram i höger testikel är hård i konsistensen, ömmar inte, är oregelbunden och sitter fast i höger testikel. Du ber din handledare på vårdcentralen att konfirmera palpationsfyndet och ni är överens om bedömningen.*

Utifrån palpationsfyndet vad informerar du Erik om? Föreslå nästa steg i utredningen. (2p)

### Fråga 10

*Nästa vecka har du bytt AT-placering och tillsammans med ansvarig urolog träffar du Erik igen, då tillsammans med medföljande hustru. Ni planerar för ytterligare utredning och du funderar på vilka tumörmarkörer som kan användas i utredningen.*

Redogör för de vanligaste tumörmarkörerna som kan vara förhöjda i blodet och hur de är relaterade till olika huvudtyper av testikelcancer. (4p)

### Fråga 11

*Erik hade förhöjt hCG i blodet och rekommenderades operation där tumör och höger testikel tas bort. Du och ansvarig urolog informerar även om att kompletterande cytostatikabehandling kan bli aktuellt efter operationen om hCG inte normaliseras.*

Informera om en åtgärd som skall erbjudas innan operation och cytostatikabehandling genomförs. (2p)

### Fråga 12

*En kirurgisk orkiektomi genomförs alltid vid testikelcancer. Du och ansvarig urolog träffar Erik vid ett återbesök efter operationen. Erik har fortsatt förhöjt hCG postoperativt varför förstörade lymfkörtlar tolkas som metastasering. Ni berättar att han kommer att remitteras vidare till en onkologisk enhet för att få cytostatika. Erik blir mycket orolig och undrar om cytostatikabehandlingen kan bota hans cancer.*

Vad kan du berätta för Erik om prognosen vid testikelcancer? Motivera. (3p)

### Fråga 13

*Tumören bedömdes som ett icke-seminom. Cytostatikabehandlingen gav bra effekt och efterföljande kontroller visade tumörfrihet. Erik och medföljande hustru kommer på 3-årskontroll till urologiska mottagningen. Erik berättar att erektionsförmågan, men även lusten till samliv påtagligt försämrats vilket är extra betungande då paret har stark barnönskan. Förlusten av en testikel och testikelskadan sekundärt till cytostatikabehandlingen har lett till att hans testosteronnivå nu sjunkit från 11 till 5 nmol/l (referens 7,6-31). Erik undrar om behandling med långverkande testosteroninjektioner skulle kunna hjälpa honom.*

Resonera om hur långverkande testosteroninjektioner kan påverka kroppens egen produktion av testosteron och spermier. (3p)

### Fråga 14

*Glädjande nog lyckades paret få en son via in vitro-fertilisering (IVF) med infrysst sperma som samlats förebehandlingen. Erik har läst på om så kallade hormonstörande ämnen ("endocrine disruptors"), bland annat ftalater, som används som mjukgörare inom plastindustrin och bisfenoler (BPA), som kan finnas i sonens nappflaska, liksom fytoöstrogener som finns i sojabaserad välling, vilket sonen har fått prova då han haft mycket magknip.*

Utifrån dina generella kunskaper om hur hormoner verkar i kroppen, diskutera översiktligt tänkbara mekanismer genom vilka hormonstörande ämnen skulle kunna påverka kroppens könshormoner och dess effekter. (3p)

### **Svar 1**

*Axel har en lymfocytos eftersom lymfocytpopulationen är ökad i antal. Du misstänker malignitet och du remitterar Axel till en hematologisk mottagning för vidare utredning.*

### **Svar 2**

*Lymfoida progenitorceller (gemensamma för B- och T-celler) i benmärgen utvecklas till en pro-B-cell som är destinerad att bli just en B-cell. Pro-B-cellen rearrangerar sina tunga kedjor och när dessa börjar produceras utgör den en pre-B-cell. Denna rearrangerar sina lätta kedjor och när immunoglobulin (IgM-klass) sedan uttrycks på cellytan är den en omogen B-cell, som kan lämna benmärgen. När B-cellen aktiverats i perifer lymfoid vävnad kan den bli en antikroppsproducerande plasmacell eller minnes-B-cell. KLL-cellerna liknar mest en typ av B-celler som kallas B-1-celler, som i normala fall utgör en mycket liten del av B-cellsrepertoaren (ca 5 %). De karaktäriseras av CD5-uttryck på ytan och har en hög produktion av IgM-antikroppar med låg affinitet, s.k. naturliga antikroppar. De svarar bättre på kolhydratantigen än proteiner, behöver inte T-cellshjälp och har dåligt immunologiskt minne. Därmed liknar de mer det medfödda immunförsvaret än det adaptiva och kallas därför ibland 'innate B cells'. Vad som styr utmognaden av B-1-celler är ofukllständigt klarlagt.*

### **Svar 3**

*Axel har trombocytopeni som sannolikt är en komplikation till KLL som förklarar hans petekier, blåmärken och näsblödning.*

### **Svar 4**

*Axel kan ha trombocytopeni p.g.a. benmargssvikt allteftersom KLL-sjukdomen tar större plats i benmärgen på bekostnad av den normala hematopoesen. Cytopenierna kan också bero på ITP (immunmedierad trombocytopen purpura), vanligt vid KLL. Anamnetiskt har han ganska stillsamma symtom vilket egentligen varken talar för eller emot det ena eller det andra.*

### **Svar 5**

*För att skilja på ITP och benmargssvikt bör man ta en benmärgsbiopsi. På så vis kan man värdera graden av lymfominfiltration i benmärgen i förhållande till trombocytopenin.*

### **Svar 6**

*Kortikosteroider är fettlösliga molekyler som passerar cellmembran och binder till steroidreceptorer i cytoplasman. Detta komplex kan sedan passera kärnmembranet och binda till promotorregionerna till ett mycket stort antal gener (upp till 1 % av generna) och kan därigenom reglera transkription av både pro- och antiinflammatoriska protein. De mest kända effekterna är sänkt produktion av pro-inflammatoriska ämnen som TNF, IL-1, NO, GM-CSF. Även prostaglandiner och leukotriener minskar via hämning av fosfolipas A2 och COX. Nedreglering av adhesionsmolekyler ger minskad leukocytrekrytering till inflamatorisk vävnad och uppreglering av endonukleaser inducerar apoptos i lymfocyter och eosinofiler.*

*Vid ITP är troligen de viktigaste mekanismerna sänkta autoantikropps nivåer samt minskad destruktion av antikroppsbeklädda trombocyter via retikuloendoteliala systemet.*

### **Svar 7**

*Intravenöst immunoglobulin, splenektomi eller rituximab (B-cellsdepletion) utgör tänkbara andrahandsalternativ.*

### **Svar 8**

I första hand inriktas undersökningen på att avgöra om en intra- eller extratestikulär förändring föreligger eller inte. Hydrocele är en vätskeansamling inom processus vaginalis och känns som en jämn, eftergivlig och fjädrande, oöm förstoring av ena punghalvan. Spermatocele bildas sekundärt till en försvagning i gångarna i bitestikeln där storleken varierar, ibland palperas en mycket begränsad, rundad förändring, ibland större en cystiskt fjädrande pjäs. Varicocele är en vidgning av vener i pungen och kan palperas som en mjuk resistens bakom/ovan testikeln.

### **Svar 9**

Palpationsfyndet gör att en testikeltumör inte kan uteslutas. Ett hematom i testikeln skulle även kunna vara tänkbart med tanke på traumat mot underlivet. Erik remitterades till urolog på sjukhuset för vidare utredning och handläggning. För att utesluta att det inte är en blödning och för att vinna tid i utredningen beställde du ett ultraljud av scrotum som konfirmerade att det fanns en sannolik tumör i testikeln samt påvisande av förstörade lymfkörtlar regionalt.

### **Svar 10**

Man tog tumörmarkörerna hCG, alfafetoprotein och LD. Tumörer delas upp efter histologiska subtyper relaterat till ursprungscell. Dels kan de utgå från stödjeceller såsom Leydigceller och Sertoliceller men de vanligaste förekommande utgår från germinalcellinjer (>90 %). Dessa indelas sedan i två huvudtyper, seminom och icke-seminom, varav 60-80 % av patienter med icke-seminom har förhöjda tumörmarkörer vid diagnos. Även vid fynd av ett seminom histopatologiskt kan markörerna vara förhöjda i upp till 15 % av fallen. S-testosteron uppmättes till 11 nmol/l (referens 7,6-31).

### **Svar 11**

Infrysning av spermier bör diskuteras med patienten då behandlingen kan medföra framtida infertilitet och spermier kan behövas om önskemål om assisterad befruktning uppkommer.

### **Svar 12**

Platinapreparaten (cisplatin och karboplatin) har medfört att testikelcancer oftast är en botbar sjukdom och verkar via alkylerarliknande mekanismer trots att de är kemiskt obesläktade med alkylerarna. Denna regim botar cirka 80 procent av patienterna med metastaserad icke-seminom och cirka 95 procent av patienterna med seminom.

### **Svar 13**

Erik mår mycket bättre efter insatta testosteroninjektioner. Testosteronbehandling hämmar på hypothalamus/hypofysnivå med sänkt LH och tesosteronbildning samt sänkt FSH och försämrad spermiebildning. Chansen att bli pappa minskar ännu mer under testosteronbehandling (jfr P-piller). Sannolikt står makarnas hopp till att man kan lyckas med in vitro-fertilisering med det prov som finns sparad i spermabank.

### **Svar 14**

Hormonstörande ämnen kan likna könshormonerna och orsaka överstimulering eller fungera som receptorblockerare. De kan även påverka bildningen av hormoner och/eller dess receptorer i levern eller påverka utsöndring och nedbrytning av hormoner. Soja innehåller mycket fytoöstrogenes och skulle teoretiskt kunna påverka kroppens könshormoner via östrogenreceptorer och verka både stimulerande och blockerande. Det finns inget säkert stöd i litteraturen att soja är skadligt för små barn eller vuxna.

# Dag 9 | Gynekologisk patologi, kvinnlig cancer, preventivmedel

## Fråga 1

*Maria är 23 år gammal och söker upp dig på kvinnokliniken för att hon är orolig över sina oregelbundna menstruationer. Hon hade sin första mens just innan hon fyllde 14 år och fick regelbundna menstruationer från 15-årsåldern. Hon använde kombinerade p-piller (både en östrogen och en gestagen komponent) från 16 till 20 års ålder. Hon läser på universitetet, kämpar hårt med studierna men har ändå ett par tentor hängande efter sig och trivs inte helt med livet för närvarande. Maria tränar 3-4 gånger per vecka, joggar och går på studentgympa. Det senaste halvåret har mensen bara kommit 3 gånger.*

Diskutera hur Marias för närvarande stressiga livsföring kan tänkas påverka hennes menstruationsmönster. Förklara utifrån tänkbara mekanismer. (2p)

## Fråga 2

Hur fungerar principiellt kombinerade p-piller? Redogör utifrån dina kunskaper om könshormoner och reproduktion. Vad gör att de skyddar mot graviditet? (2p)

## Fråga 3

*En i detta läge mindre trolig, men ändå möjlig orsak till Marias oregelbundna mens kan vara förhöjd bildning av hormonet prolaktin från hypofysen.*

Hur skiljer sig regleringen av prolaktinbildning och frisättning från regleringen av FSH och LH i hypofysen? (3p)

## Fråga 4

*Ultraljudsundersökning av Marias äggstockar visar en bild som vid polycystiskt ovariesyndrom (PCO) vilket också kan vara en förklaring till hennes menstruationsrubbnig. Maria tycker också att hon har fått ökad behåring på hakan och bröstkorgen. Hon har också alltid varot lite "rund" och har BMI på 34. Du misstänker att hon kanske skulle kunna ha PCO.*

Förklara mekanismer bakom varför PCO leder till menstruationsrubbnig. (3p)

## Fråga 5

*Du arbetar som ST-läkare på vårdcentralen. Ingrid 59 år, söker dig på grund av att hon känner sig svullen om magen sedan ett par månader tillbaka, men nu har det blivit värre och hon kan inte längre knäppa kjolen. Ingrid är lärare och gift med Anders som är egenföretagare. Paret har två vuxna, utflyttade barn, varav den ena är läkare. Ingrid är tidigare appendektomerad. Hon har sedan några år tillbaka av och till smärtsamt obehag upptill i buken. Använder vid behov omeprazol som sonen skrivit ut. Aldrig rökt. Längd 165. Vikt 58 kg.*

Vilka tänkbara orsaker finns till patientens uppsvällda buk? Nämn minst 3 relevanta orsaker. (1,5p)

## Fråga 6

Hur vill du fördjupa anamnesen? Motivera! (2p)

**Fråga 7**

Besvären upptill i buken är sämre och förbättras inte längre av omeprazol. Känner ibland diffusa huggsmärtor i buken. Har sämre aptit och blir snabbt mätt. Känner visst illamående men inga kräkningar. Tycker det trycker upp mot lungorna och har ibland svårt att få luft. Ökade miktionssträngningar. Inga gynekologiska besvär. Avföringen blivit trögare. Menarche 11 år. Menopaus 55 år. Aldrig använt substitutionsbehandling. Allmänsymptom: Ingen feber. Frivillig viktnedgång 15 kg för 2 år sedan, tycker att vikten fortsatt nedåt. Känner sig mycket trött och sjukskrivit sig senaste dagarna. Hereditet: En bror som har diabetes, en farbror har haft coloncancer och en moster dog i unga år av bröstcancer. Båda föräldrarna avlidna på grund av "hög ålder". För övrigt ingen känd hereditet.

Status

Allmäntillstånd: Lätt andfådd. Ser trött ut.

Lymförlar: Inga resistenser palperas cervikalt, occipitalt, supraclavikulärt, axillärt eller inguinalt.

Hjärta: Regelbunden rytm, frekvens 85, inga biljud.

Lungor: Auskulteras utan anmärkning, inga biljud, ingen dämpning.

Buk: Kraftigt utspänd buk. Flankdämpning och vågskvalp. Du tycker dig ana en resistens på djupet, nedom naveln.

Gyn: Atrofiska vaginala slemhinnor. Portio utan anmärkning. Vid bimanuell Palpation är det svårt att avgränsa uterus och ovarier.

PR: En stor småknölig expansivitet som utfyller lilla bäckenet och vars övre gräns inte nås. Normal fecesfärg på handsken.

Du ordinerar också en del blodprover, som en del i utredningen. Det som avviker är:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
P-CRP	25	<10	mg/L
B-Hemoglobin	102	117-153	g/L
B-LPK	11,5	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-TPK	540	160-390	$\times 10^9/L$
P-Albumin	28	36-48	g/L

Mot bakgrund av anamnes, statusfynd och labprover, vad misstänker du i första hand? (1p)

**Fråga 8**

Du utför ultraljud som verifierar rikligt med ascites. Du beslutar dig för att gå vidare och remittera till kvinnokliniken.

Redogör för mekanismer bakom ascites orsakad av malignitet. (3p)

### Fråga 9

*På kvinnokliniken genomgår Ingrid buktappning (laparocentes), med utbyte på 2 liters ascites. Hon känner omedelbart att det är lättare att andas. Ascitesvätskan skickas för cytologisk undersökning. Kompletterande blodprovtagning med CA125, CA19-9 och CEA. Datortomografi av thorax och buk utförs. Fallet diskuteras på multidisciplinär konferens.*

*Du arbetar nu som underläkare på kvinnokliniken. Cytologisvar visar maligna celler, S-CA125 är 540 (ref.värde <35kU/L), CA 19-9 är 30 (ref.värde <35kU/L), CEA är 3 (ref.värde <5µg/L).*

*Datortomografi visar inga tecken på fjärrmetastasering. I buken ses bilaterala expansiva processer som utfyller hela lilla bäckenet, en till synes normalstor uterus, spridd carcinos i buken framför allt motsvarande oment, även carcinos under höger diafragma, måttligt med ascites. Patienten genomgår primärop med total hysterektomi, bilateral salpingooforektomi, omentektomi och omfattande tumörreduktion. Vid operationens avslut finns 1,5 cm resttumör i leverhilus. Patienten återhämtar sig och skrivs hem efter knappt en vecka. PAD visar höggradig serös cancer primär i ovariet, spridd peritoneal carcinos. Den största tumörlesionen, 3 cm i diameter, finns i omentet. Du sätter diagnosen höggradig serös ovarialcancer stadium IIIC.*

Ange minst 3 av de vanligaste 5 undergrupperna (subtyper) av epitelial ovarialcancer och redogör för dessas patogenes (hur uppkommer de?). (3p)

### Fråga 10

Vad betyder spridd peritoneal carcinos? (0,5 p)

### Fråga 11

*Tre veckor postoperativt träffar du patienten och maken på mottagningen. Du informerar om operationsresultatet och planerad efterbehandling. Ingrid och maken har en hel del frågor om varför man får cancer och varför just Ingrid har drabbats.*

Redogör för vilka tumörbiologiska barriärer som behöver övervinnas för att cancer ska kunna utvecklas från friska celler. (3p)

### Fråga 12

Vilka riskfaktorer finns för epitelial ovarialcancer, och vad svarar du Ingrid på frågan varför just hon drabbats. (2p)

### Fråga 13

*Ingrid återkommer tillsammans med sin 30-åriga dotter som nu vill veta mer om risken för att även hon ska drabbas av ovarialcancer.*

Epitelial ovarialcancer kan vara ärftlig, och orsakas då av mutationer i vissa gener. Vilka är de vanligast förekommande generna som är ärftligt muterade vid epitelial ovarialcancer? (2p)

### Fråga 14

*Du remitterar Ingrid till onkogenetisk mottagning för rådgivning. Ingrid remitteras också till onkologkliniken och får behandling med cytostatika (karboplatin-paklitaxel) i kombination med angiogeneshämmare bevacizumab (Avastin). Efter avslutad cytostatikabehandling försätter hon med Avastin som monoterapi. Hon får recidiv 20 månader senare. Det har just kommit ut ett nytt läkemedel på marknaden som heter Lynparza (olaparib), och som är en PARP-hämmare. Du vill gärna utreda om denna behandling kan bli aktuell för Ingrid och ska förklara verkningsmekanismerna.*

Beskriv verkningsmekanismen för PARP-hämmare. (2p)



### **Svar 1**

*Hypotalamisk nivå. GnRH-pulsatiliteten glesar ut eller försvinner.*

### **Svar 2**

*Negativ feedback av steroiderna i p-piller (syntetiskt östrogen och progesteron – s.k. gestagen). Den gestagena (progesteronliknande) komponenten gör så att man inte får en LH-topp. Östrogenet leder till att FSH minskar, gör att folliklarna inte stimuleras. Kombinerade p-piller verkar genom att den negativa feedbacken som de tillförda hormonerna inducerar ger en hämning av ffa LH, men också FSH, vilket innebär att en ovulation inte kommer att äga rum och därigenom förhindras graviditet. En i detta läge mindre trolig, men ändå möjlig orsak till Marias oregelbundna mens kan vara förhöjd bildning av hormonet prolaktin från hypofysen.*

### **Svar 3**

*Hypofysens framlobshormoner har, med undantag av prolaktin, överordnade, hypotalamiska hormon som stimulerar insöndringen. För prolaktin är det överordnande, hypotalamiska hormonet (dopamin) istället hämmande, dvs. ökad dopamininsöndring hämmar prolaktinbildning.*

### **Svar 4**

*Ultraljudsundersökning av Marias äggstockar visar en bild som vid polycystiskt ovariesyndrom (PCO) vilket också kan vara en förklaring till hennes menstruationsrubbnig där insulinresistens och hyperandrogen miljö i ovariet gör att folliklar stannar i tillväxt i och kvarvarande antralfolliklar ses (polycystiska ovarier). De överordnade hypofyshormonerna vid PCOS kommer att hamna i ett "steady state" med dominans av LH-insöndring i förhållande till FSH med ett förändrat samspel mellan hypofys-ovarie-könshormoner. Vidare förekommer också ofta en övervikt av biologiskt aktivt testosteron vilket kan medföra androgenberoende symtom såsom ökad behåring, acne och fet hy.*

### **Svar 5**

*Det finns flera tänkbara orsaker till Ingrid's uppsvällda buk, t.ex. fetma, gas, feces, ascites, organförstoring, tarmobstruktion, tumörer (benigna/maligna). 0,5 p per symtom.*

### **Svar 6**

*Aptit/matledda? Snabb mättnadskänsla? Avföringsvanor? Buksmärta? Miktionsbesvär? Andfåddhet? Illamående? Kräkningar? Gynekologiska besvär, t.ex. vaginala blödningar? Allmänsymptom: feber, viktnedgång, trötthet. Hereditet? 0,5 per symtom.*

### **Svar 7**

*Du misstänker i första hand ascites och malignitet, gynekologisk alternativt GI-tumör. För rätt svar krävs antingen ascites eller malignitet.*

### **Svar 8**

1. Ökad VEGF-produktion av cancercellerna  
Ökat antal mikrokärl, angiogenes, kärlbybildning  
Ökad kapillärpermeabilitet (läcker albumin)
2. Ökad utsöndring av cytokiner, kemokiner
3. Minskat lymfatiskt flöde på grund av obstruktion
4. Det osmotiska tryckförhållandet ändras – vätskeflödet går från peritonealmembranet till bukhålan
5. Konsekvensen blir hög halt av albumin i ascites och lågt i serum.

### **Svar 9**

Höggradig serös (HGSC), låggradig serös (LGSC), endometrioid, klarcellig och mucinös EOC.

HGSC: p53mut, BRCA mut 20 %. A. Ursprungscellen i tuban (STIC). B. Via kortikala inklusionscystor ovariet. C. Tuboperitoneal junction.

LGSC: Tuban men via andra vägar; kronisk inflammation, prolif tubarepitelet, tubar hyperplasi, icke-invasiva epiteliala implantationer

Klarcellig och endometrioid: retrograd mens – endometriosis på ovariet, kortikala inklusionscystor

Mucinös: okänt

För 3 p krävs 3 av ovanstående.

### **Svar 10**

Spriidd peritoneal carcinos betyder att det finns cancerhärdar på peritoneala ytor.

### **Svar 11**

Barrirärer mot cancerutveckling övervinns genom aktivering av bromsar i cellcykelregleringen, inaktivering av senescens/apoptos som normalt orsakas av proliferativ stress (p16/p53), uttryck av telomeras för att undkomma telomerförkortning, stimulering av angiogenes, undkommande av apoptos som normalt aktiveras vid större DNA-skador eller vid uppbrott från den normala miljön och genom att undkomma immunförsvaret.

### **Svar 12**

Risikfaktorer för EOC är

1. Ärflighet (BRCA1/2, HNPCC)
2. Nulliparitet, ej fött barn
3. Tidig menarche, sen menopaus
4. HRT (hormonbehandling)
5. Endometriosis (klarcellig, endometrioid EOC)
6. Högt BMI, rökning

Varför har Ingrid drabbats? Kan ej svara i det enskilda fallet. Hon har fött barn, aldrig HRT. Men hon har HGSC och familjehistoria (moster dog i bröstcancer i unga år) varför diskussionen om ev. ärflighet och möjlighet till genetiskt test bör initieras.

För 1 p: Ärflighet + ytterligare 2 faktorer och 1 p för svaret till Ingrid (kan i enskilda fallet inte med säkerhet veta)

### **Svar 13**

- BRCA1-mutationer (65 %), livstidsrisk EOC 40-50 %.
- BRCA2-mutationer (30 %), livstidsrisk 15-25 %
- Hereditär icke-polypos coloncancer (HNPCC), Lynch syndrom, mutationer av mismatch repair-gener (7 %), livstidsrisk EOC 9-12 %

(Livstidsrisk i svensk befolkning <2 %)

1p per gen, t.ex. BRCA1.

### **Svar 14**

PARP deltar vid reparation av enkelsträngsbrott av DNA. Hämmning av PARP orsakar oreparerade dylika skador som utvecklas till dubbelsträngsbrott efter DNA-replikation. Om cellerna har nedsatt förmåga att reparera dubbelsträngsbrott, vilket är fallet vid BRCA1/2-mutation, ackumuleras DNA-skador vilket leder till celldöd.

# Dag 10 | STI, cervixcancer, UVI

## Fråga 1

*När du tagit upp anamnesen undersöker du Maria gynekologiskt. Även om hon inte direkt misstänker att hon har någon könssjukdom vill hon gärna att du tar ett klamydiaprov från cervix uteri för att undersöka om hon har en klamydiainfektion. Detta analyseras med PCR-teknik. Då Maria är 23 år får hon även lämna cytologprov inom screeningsprogrammet för cervixcancer. Maria är inte vaccinerad mot humant papillomvirus (HPV).*

Redogör för olika smittovägar för *Chlamydia trachomatis*. (2p)

## Fråga 2

Förklara relationen mellan HPV och risken för precancerösa förändringar och berätta för Maria vilka effekter screeningprogrammet har haft för att förebygga förändringar/cervixcancer. Du behöver inte beskriva de cellulära mekanismerna. (3p)

## Fråga 3

*Cytologprovet visade uttalade cellförändringar med högrisk-HPV. Maria blir ledsen när hon får höra att hon har cellförändringar på livmodertappen.*

Hur resonerar du om informationen om att det föreligger cellförändringar med högrisk-HPV? (3p)

## Fråga 4

*Maria undrar hur HPV-virus kan orsaka cancer.*

Förklara detaljerat sambandet mellan HPV och utveckling av cervixcancer (carcinogenes). (4p)

## Fråga 5

*Maria undrar om det är något, utöver att gå på cellprovskontroller, hon kan göra för att minska risken för att få cervixcancer.*

Diskutera primär prevention av cervixcancer. (3p)

## Fråga 6

*Du är nyanställd AT-läkare på Vrinnevisjukhuset i Norrköping och går ditt första medicinjourpass. Klockan fem på morgonen söker Anna, född 1936 i Armenien, som talar mycket sparsamt med svenska. Med hjälp av tolkande son framkommer att Anna söker vård därför att hon de två senaste dagarna har haft hög feber (över 39 grader). Under efternatten tillkomst av tryck över bröstet i kombination med oblodig diarré, kräkning samt ont i magen.*

*Via journal får du reda på att Anna har bott i Sverige i tre år, har diabetes typ II och har haft hjärtinfarkt i januari 2014 med påföljande hjärtsvikt. Hon har även en aortastenosis. Utöver detta framkommer lungemboli samt förmaksflimmer vilket hon behandlas med Waran (blodförtunnande) för.*

Innan du tar upp ytterligare anamnes funderar du på vad som kan vara orsaken till de besvär Anna nu söker för. Vad misstänker du? (2p)

## Fråga 7

Du vill nu komplettera Annas anamnes för att utreda orsaken till de symptom hon nu söker för. Givet din misstanke om infektion, vad frågar du efter? (2p)

**Fråga 8**

Din fördjupande anamnes gav att patienten inte hade tydliga fokala symptom. Patienten uppgav en kräkning och två diaréer de senaste timmarna förutom diffust ont i buken. Bröstmärtan släppte då hon tog Glytrin<sup>®</sup>-spray (nitroglycerin). Patienten tror sig ej ha kissat senaste dygnet, har inte fått behålla dryck och har ingen aptit. Hon har haft tydlig frossa två gånger de senaste 12 timmarna. Du fortsätter sedvanlig statustagning med mun-, svalg- och hjärt-lungstatus, bukpalpation med rektal palpation och palpation av lymfkörtlar och kontroll av nackstelhet för att utesluta meningism. Då Anna är påtagligt emtagen kontrollerar du också de fem vitalparametrarna. Givet Annas beskrivna sjukdomsanamnes, vad kan du förvänta dig vid auskultation av hjärta? (1p)

**Fråga 9**

Kontroll av de 5 vitalparametrarna gav: puls (oregelbunden, palpatorisk 78 slag/min), blodtryck (110/55), andningsfrekvens (19), saturation (97 %), RLS: 1, Temp (40.1°C). Ej nackstel. Cor: systoliskt blåsljud (aortastenosis), oregelbunden rytm (flimmer). Nedsatt turgor och uttorkade slemhinnor. Buk: normala tarmljud, överallt mjuk, palpationsöm framför allt hö fossa (défense musculaire) upp i hö flank, dunköm hö njurloge samt nedom hö arcus.

Beskriv mekanismerna bakom utvecklingen av feber vid en perifer inflammation. Följ signalkedjan från den perifera inflammationen till "kroppens termostat". (3p)

**Fråga 10**

Anamnesen och den nogsamma statustagningen, framför allt palpationsömheter och dunkömheten över höger njurloge stärker din misstanke om infektion. Du vill nu ta kompletterande prover för att karaktärisera Annas infektion/inflammation.

Nämna fyra relevanta labprover du kan ta för att vidare karaktärisera Annas inflammation. Motivera dina val. (2p)

**Fråga 11**

För att utreda infektionsmisstanken tog du bl.a. ett urinprov och då får patienten lämna s.k. mittstråleurin, dvs. provet innehåller inte det urin som kommer först och sist vid miktion.

Varför är det viktigt att urinstickan förs ned just i mittstråleurin? (1p)

**Fråga 12**

Analys av urin gav följande resultat:

Urinsticka	Resultat	Referens
U-nitrit	pos	neg
LPK (leuk)	pos	neg
EPK (eryt)	pos	neg

Ge en förklaring till varför urinstickan är positiv för nitrit. (1p)

**Fråga 13**

*Förutom urinprovet tar du även följande prover:*

Prov	Resultat	Ref.	Enhet
Hb	140	117 - 153	mg/l
EVF	0.44	0.35 – 0.46	
leuk	18.9	3.5 – 8.8	109/L
Tpk	160	160-390	109/L
CRP	455	<10	mg/L
Kreatinin	327	45-90	µmol/L
ALAT	0.45	<0.76	µkat/L
ASAT	0,55	<0.61	µkat/L
ALP	1.4	0.6 – 1.8	µkat/L
Bilirubin	8	<26	µmol/L

Vad kan Annas förhöjda kreatininvärde vara tecken på? (2p)

**Fråga 14**

Utifrån anamnes, status och proverna du tagit, vilken/vilka arbetsdiagnos(er) överrapporterar du till pågående jour? Motivera ditt svar. (3p)

**Fråga 15**

För att bekräfta den misstänkta urosepsisen tog du blododling. Vilka bakterier väntar du dig vid växt av urosepsis? (2p)

**Fråga 16**

*Dagen efter at du tagit blododlingen får du svar från mikrobiologin att det växer gramnegativa stavar i blododlingen. Resistens- och artbestämningen är ännu inte klar. Gramnegativa patogena urinvägsbakterier uppvisar flertalet virulensmekanismer för att penetrera värdceller och undvika immunförsvaret.*

Beskriv på molekylär nivå hur dessa kan ta sig in genom epitelet. (1p)

**Fråga 17**

Beskriv hur dessa kan undgå fagocytos. (1p)

### **Svar 1**

*Klamydia smittar vid oskyddat sex och smittan kan överföras om en slemhinna eller en smittbärande kroppsvätska (sperma, blod, slidsekret, lubrikation, försats eller sekret från smittad slemhinna) kommer i kontakt med en slemhinna. Slemhinnor finns till exempel på penis, i slida, i ändtarm och i mun. Att använda kondom är ett bra sätt att skydda sig mot klamydiasmitta.*

### **Svar 2**

*HPV av högrisktyp återfinns i 99,7 % av all cervixcancer. Persisterande infektion med onkogen HPV är en nödvändig förutsättning för utveckling av såväl precancerösa förändringar som invasiv cervixcancer, inklusive adenocarcinom. Gynekologisk cellprovskontroll har medfört en kraftig minskning av incidens och mortalitet i cervixcancer under de senaste 40 åren.*

### **Svar 3**

*Omkring 16 HPV-typer klassificeras som högrisktyper för cancerutveckling hos människa, varav 12 typer anses definitivt cancerogena, och HPV 16 och 18 som de med högst onkogen potential. Lätt dysplasi utan påvisad högrisk-HPV kan behandlas konservativt med fortsatta kontroller. Med påvisad högrisk-HPV bör förändringen åtgärdas med operation (s.k. konisering) men man kan i vissa fall även i dessa fall behandla konservativt om kvinnan är ung och inte fött barn. CIN 2 och allvarligare förändringar ska alltid åtgärdas kirurgiskt.*

### **Svar 4**

*Både skivepitelcancer och adenocarcinom utvecklas vanligtvis från transformationszonen (TZ) på portio, dvs. i det område där körtelepitelet omvandlats till skivepitel genom metaplasi. Detta omogna epitel i TZ är särskilt känsligt för HPV-infektion. HPV-infektion ger cytologiska förändringar i cirka en tredjedel av fallen, varav de flesta är lågradiga och självläkande. Ju längre tid infektionen varar, desto större är risken att den blir persisterande och att höggradig dysplasi utvecklas. Cancerutvecklingen är relaterad till aktiviteten av två onkoproteiner, E6 och E7, som de onkogen HPV-typernas gener kodar för. E6 och E7 inaktiverar två tumörsuppressorgener (p53 och pRb) vilket leder till ohämmad celledelning.*

### **Svar 5**

*Primär prevention av cervixcancer innebär åtgärder för att hindra virusinfektionen, dels genom vaccination mot HPV och dels genom att försöka påverka riskfaktorer/cofaktorer, t.ex. information och åtgärder för att minska risken för sexuellt överförd smitta och reducera rökning. Kondomanvändning har i en del studier visat ge ett visst skydd mot HPV och CIN, medan ingen signifikant skyddseffekt har påvisats i andra studier.*

### **Svar 6**

*Kort anamnes och ospecifika symptom (diarré och kräkning) i kombination med feber gör att du primärt misstänker infektion och begynnande sepsis. Om det är en infektion så kan foci vara buken (t.ex. viral eller bakteriell gastroenterit) men behöver inte vara det. Matförgiftning är också en möjlighet. Andra inflammatoriska tillstånd i magtarmkanalen kan inte uteslutas, men avsaknad av blod i faeces och kort anamnes talar mot detta. Inflammationen i sig (oavsett orsak), innebär ökad metabolism och därmed ett ökat behov av blodförsörjning varpå mer blod pumpas ut. OM kranskärlen i hjärtat inte förmår detta (angina pectoris) uppstår syre- och näringsbrist i hjärtmuskeln vilket leder till bröstsmärta.*

### **Svar 7**

Feber med oklart foci gör att du går igenom eventuella symptom från typiska ingångsportar; luftvägssymptom (t.ex. förkylning, snuva, hosta, andningspåverkan, andningskorrelerade smärtor), urinvägsbesvär (sveda/ont vid miktion, trängningar, ont över blåsan, ont längs urinledare/flanker), sår/utslag på huden, huvudvärk/nackstelhet. Nogsam genomgång vad gäller diarré/kräkning (som frekvens, blodtillblandning och duration). Vidare frågar du om var det onda i buken sitter och hur smärtan ter sig. När kissade patienten senast? Hur mycket vätska har intagits (verkar patienten uttorkad)? Har patienten känt frossa? I anamnestaning bör också frågor om allergier och om patienten varit utomlands och om liknande symptom finns hos närstående samt en genomgång av aktuella läkemedel (krävs dock inte för full poäng, men anges ändå då det är mycket viktigt). (F.k så stod patienten på: Warfarin, NovoRapid, Insuman, Pantoprazol, Furix, Spironolakton, Atovastatin. Tagit Panodil p.g.a. febern. Ingen känd läkemedelsallergi. Soc: från Armenien, talar armeniska. Ej rökare)

### **Svar 8**

Aortastenosen gör att man hör ett systoliskt blåsljud över hela precardiet (PM I2 dx) och en oregelbunden rytm (flimmer).

### **Svar 9**

I det inflamatoriska området (som vi ännu inte vet var det är i Annas fall) bildas cytokiner så som IL-1 och IL-6. Dessa kommer spridas till blodbanan och binda till receptorer på endotelceller i hjärnans blodkärl. Denna bindning leder till att endotelcellerna bildar prostaglandin E2 som sedan binder till receptorer (EP3) i främre delen av hypothalamus (mediala preoptiska området) som är det överordnade centrat för styrning av kroppens temperatur. Eventuellt kan cirkulerande prostaglandiner eller cytokinbindning till perifera nerver också spela en viss roll.

### **Svar 10**

Urin- och blododling och blodstatus, CRP, kreatinin, ALAT, ASAT, ALP, PK, urinsticka. Sänka ointressant vid så kort anamnes.

### **Svar 11**

Hos en frisk individ är urinen i urinblåsan steril men slemhinnorna urinen passerar på vägen ut släpper ifrån sig bakterier (slemhinnorna är koloniserade). Därför är det viktigt att bakterierna sköljs bort med den första urinen som kommer vid miktion, innan provet som skall mäta bakterieförekomst i urinblåsan tas.

### **Svar 12**

Finns bakterier i urinen så omvandlar dessa nitrat till nitrit. Förhöjt nitrit i urin är alltså ett tecken på bakterieförekomst. Negativt resultat behöver dock inte utesluta infektion då alla bakterier inte har nitratreduktas. Vidare kan nitratfattig kost också ge falskt negativt resultat.

### **Svar 13**

En möjlighet är att patienten har nedsatt njurfunktion sedan tidigare. När kreatinfosfat bryts ned (som energikälla i musklerna) bildas kreatinin. Kreatinin utsöndras sedan via njurarna till urinen och om njurarna inte fungerar ökar mängden kreatinin i blodet. Ett förhöjt kreatininvärde i blodet tyder alltså på att njurarna inte fungerar.

**Svar 14**

*Status och provresultaten tyder på nedsatt njurfunktion och dehydrering. Mycket förhöjt CRP är ett tecken på bakteriell infektion och med tanke på frossan är det troligen bakteremi. Dunkömhet i flanken i kombination med 1) patologisk urinsticka och 2) normala leverprover gör att urinvägsinfektion med pyelonefrit/begynnande urosepsis misstänks.*

**Svar 15**

*E. coli står för 80 % av samhällsförvärvade urinvägsinfektioner och 40 % av nosokomiala. Andra gramnegativa utgör några få procent av samhällsförvärvade men desto fler av nosokomiala (25 %). S. aureus står för ca 12 % resp. 19 %.*

**Svar 16**

*Pyelonefritassocierade pili binder till gal-gal-innehållande glykolipid, främst på celler i urinvägs- och blåsepitel.*

**Svar 17**

*K-antigen (kapsel), ger fagocytosinhibering.*



# Dag 11 | Antibiotika, antivirala medel, hepatit

## Fråga 1

Kalle läggs in på infektionsavdelning. Dagen därpå får du svar från mikrobiologen att det växer gramnegativa stavar i blododlingen. Resistensbestämningen är ännu inte klar. Du bestämmer dig för att sätta in intravenös behandling med cefotaxim (cefalosporin) (1gx3).

Vilken grupp av antibiotika tillhör cefotaxim (cefalosporin)? (1p)

## Fråga 2

Vilken verkningsmekanism har denna grupp av antibiotika? (2p)

## Fråga 3

Ytterligare en dag senare får du art- och resistensbestämningen av bakterien som växt i blododlingen (se nedan).

Växt av *Salmonella enteritidis*

Antibiotikum	S/I/R
Cefotaxim	R
Ceftazidim	S
Meropenem	S
Imipenem	S
Ciprofloxacin	S
Trimetoprim-sulfa	R

Hur tolkar (definierar) du S, I, och R i resistensbeskedet? (3p)

## Fråga 4

Kalle har växt av *Salmonella enteritidis* i blodet som är R mot de två cefalosporinerna (ceftazidim och cefotaxim), men S för karbapenemer (meropenem och imipenem) och ciprofloxamin. Denna stam har en resistensmekanism (ESBL) som man även ser hos *E. coli* och *K. pneumoniae*.

Vad står förkortningen ESBL för och vilken mekanism ligger bakom denna typ av resistens? (3p)

## Fråga 5

Du har satt in cefotaxim 1gx3, dvs. Kalle får en dos var 8:e timme.

Vilken är den farmakodynamiska/farmakokinetiska bakgrunden till att man doserar cefotaxim 3 ggr per dygn? (3p)

## Fråga 6

En student som följer dig på jouten vill lära sig allt om resistensmekanismer och undrar hur en bakterie kan bli resistent. Du tar tillfället i akt att berätta allt du vet om antibiotikaresistens hos olika bakterier.

Beskriv för din student olika generella resistensmekanismer som kan ge förvärvad resistens mot antibiotika hos grampositiva respektive gramnegativa bakterier. (5p)

## Fråga 7

Ange verkningsmekanismen för bensylpenicillin. (2p)

**Fråga 8**

*Lars får intravenös behandling (1x4) med bensylpenicillin.*

Vilken är den farmakodynamiska/farmakokinetiska bakgrunden till att man doserar bensylpenicillin 4 ggr per dygn? (3p)

**Fråga 9**

*Nivån av penicillinresistens hos pneumokocker är i Sverige låg men hög i syd-Europa.*

Vad är mekanismen för denna resistens hos pneumokocker? Ange ytterligare en orsak till resistens mot penicillin (denna mekanism förekommer inte hos pneumokocker, men är vanligt hos många andra bakteriearter). (3p)

**Fråga 10**

*Vid nedsatt känslighet mot penicillin gör MIC-bestämning mot bl.a. penicillin och cefotaxim (cefalosporin).*

Vad är MIC och hur tolkas MIC-värdet som går ut i svaret från den mikrobiologiska laboratoriet? (3p)

**Fråga 11**

*Greta känner sig mycket dålig (Greta har drabbats av erysipelas/rosfeber, red.anm.) och du sätter direkt in Kåvepenin (fenoximetylpenicillin).*

Hur verkar Kåvepenin (peroralt penicillin) mot bakterier? (1p)

**Fråga 12**

*Greta ringer tillbaka till vårdcentralen och undrar vad det var för bakterie som drabbat henne och om det är säkert att hon kommer bli frisk.*

Finns det någon risk att den valda behandlingen (fenoximetylpenicillin) inte täcker in de patogener som kan orsaka erysipelas (*S. pyogenes* och *S. aureus*, red. anm.)? Motivera ditt svar. (2p)

**Fråga 13**

Vad är verkningsmekanismen för penicillin? (1p)

**Fråga 14**

Vilken grupp av antibiotika tillhör cefotaxim (cefalosporin)? (1p)

**Fråga 15**

Vilken verkningsmekanism har betalaktamantibiotika? (2p)

**Fråga 16**

*Du känner till att behandling med cefotaxim vanligtvis ges 1g x 3, dvs. en dos var 8:e timme.*

Vilken är den farmakodynamiska/farmakokinetiska bakgrunden till att man normalt doserar cefotaxim (cefalosporin) 3 ggr per dygn? (2p)

**Fråga 17**

*Du vet från det förhöjda kreatininvärdet och hennes uttalade turgor att Anna har nedsatt njurfunktion.*

Hur påverkar Annas nedsatta njurfunktion valet av antal doser per dygn? (1p)

**Fråga 18**

*Resistensbestämning gav att Anna har växt av *E. coli* i blodet som är resistens ® mot de två cefalosporinerna (ceftazidim och cefotaxim) och kinolonen (ciprofloxacin), men känslig (S) för karbapenemer (meropenem och imipenem). Denna stam har en resistensmekanism (ESBL) som man även ser hos andra Enterobacteriaceae.*

Vad står förkortningen ESBL för och vilken mekanism ligger bakom denna typ av resistens? (2p)

**Fråga 19**

*En student som följer dig på jouten vill lära sig allt om resistensmekanismer och undrar hur en bakterie kan bli resistent.*

Beskriv för din student olika generella resistensmekanismer hos grampositiva och gramnegativa bakterier som kan ge förvärvad resistens mot antibiotika. (2p)

**Svar 1**

*Cefotaxim (cefalosporin) tillhör gruppen betalaktam-antibiotika.*

**Svar 2**

*Dessa verkar genom att binda till och blockera penicillin-bindande proteiner (PBP) – enzymer som krävs för peptidoglykansyntes – hos bakterien. Detta förhindrar cellväggssyntes och resulterar i lys av bakterien.*

**Svar 3**

- S      Känslig  
*Infektionen kan förväntas svara på behandling med detta antibiotikum vid dosering rekommenderad för denna typ av infektion. Bakterien har inga påvisade resistensmekanismer mot medlet.*
- I      Indeterminant/intermediär  
*Behandlingseffekten med detta medel är osäker. Bakterien har förvärvat låggradig resistens mot medlet eller har naturligt lägre känslighet för medlet.*
- R      Resistent  
*Klinisk effekt av behandling med detta medel är osannolik. Bakterien har förvärvat betydelsefulla resistensmekanismer eller är naturligt resistent.*

**Svar 4**

*Förkortningen ESBL står för extended spectrum beta-lactamases (betalaktamaser med utvidgat spektrum). Dessa bakterier producerar beta-laktamaser som bryter ned andra generationens cefalosporiner (cefotaxim och cetazidim) men inte karbapenemer (meropenem och imipenem).*

**Svar 5**

*Betalaktamantibiotika doseras tre gånger per dygn för att serumkoncentrationen ska ligga så länge som möjligt över bakteriernas MIC-värde under doseringsintervallet (tidsberoende avdödning).*

**Svar 6**

*Resistensutveckling sker genom inaktiverade/modifierade enzymer (Gram+), PBP-förändringar (Gram+/-), minskat upptag av antibiotika in i bakterien p.g.a. förändringar i cellväggens poriner (Gram-) samt efflux/aktivt uttransport av antibiotika (Gram +/-).*

**Svar 7**

*Bensylpenicillin utpövar sin effekt genom att binda till och blockera penicillinbindande proteiner (PBP) (enzymer som krävs för cellväggssyntes) hos bakterien. Detta förhindrar cellväggssyntesen och resulterar i lys av bakterien.*

**Svar 8**

*Bensylpenicillin doseras 4 gånger per dygn för att serumkoncentrationen ska ligga så länge som möjligt över bakteriernas MIC-värde under doseringsintervallet (tidsberoende avdödning).*

**Svar 9**

*Resistens hos *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker) beror på förändrade penicillinbindande proteiner (PBP). En annan vanlig resistensmekanism mot penicillin är beta-laktamasproduktion (penicillinasproduktion).*

**Svar 10**

MIC = Minimal Inhibitory Concentration. Minsta hämmande koncentration av antibiotika som förhindrar växt av bakterier. Bakteriens känslighet kan efter MIC-bestämning indelas i S, I eller R med hjälp av tabell med kliniska brytpunkter (mg/l).

**Svar 11**

Penicillin binder bakteriens penicillinbindande proteiner (PBP) vilket hämmar deras syntes av peptidoglykan, vilket gör att de inte kan bygga upp ny cellvägg.

**Svar 12**

Bakterier som producerar betalaktamas bryter ned penicilliner och är därmed oftast inte känsliga för penicillin. *S. pyogenes* är alltid känsliga för penicillin. Ca 90 % av *S. aureus*-isolat producerar betalaktamas och är resistent mot penicillin. Erysipelas orsakas till största delen av *S. pyogenes* som är känsliga för Kåvepenin. Det är därför indikerat att sätta in Kåvepenin innan man exakt vet vilken bakterie som orsakar erysipelas.

**Svar 13**

Penicillin är betalaktamantibiotikum som verkar genom att binda in till penicillinbindande proteiner (PBP) och hämmar därigenom bakteriernas peptidoglykansyntes (cellväggssyntes).

**Svar 14**

Cefotaxim (cefalosporin) tillhör gruppen betalaktam-antibiotika.

**Svar 15**

Betalaktam-antibiotika verkar genom att binda till och blockera penicillinbindande proteiner (PBP) (enzym som krävs för peptidoglykansyntes) hos bakterien. Detta förhindrar cellväggssyntes och resulterar i lysis av bakterien.

**Svar 16**

Betalaktamantibiotika doseras 3 ggr per dygn för att serumkoncentrationen ska ligga så länge som möjligt över bakteriernas MIC-värde under doseringsintervallet (tidsberoende avdödning).

**Svar 17**

Hennes nedsatta njurfunktion leder till längre halveringstid för läkemedlet. Därför måste färre doser per dygn ges än hos en patient med välfungerande njurar.

**Svar 18**

Förkortningen ESBL står för extended spectrum beta-lactamases (betalaktamaser med utvidgat spektrum). Dessa bakterier producerar beta-laktamaser som bryter ned 3:e generationens cefalosporiner (cefotaxim och ceftazidim) men inte karbapenemer (meropenem och imipenem).

**Svar 19**

Resistensutvecklingen sker genom inaktiverande/modifierande enzymer (Gram+/-), PBP-förändringar (Gram+/-), minskat upptag av antibiotika in i bakterien p.g.a. förändringar i cellväggs poriner (Gram-) samt efflux (aktiv uttransport av antibiotika) (Gram +/-).

# Dag 12 | Nedre och övre luftvägsinfektioner

## Fråga 1

Axel 58 år, tidigare frisk, söker dig på vårdcentralen då han sedan flera veckor haft svängande hög feber, oftast på nätterna. Axel har också upplevt halsont och illaluktande andedräkt. Axel känner sig väldigt trött och har känt förstörade lymfkörtlar på halsen.

Baserad på vad du vet om Axel, ange viktiga moment i din statusundersökning. Motivera. (2p)

## Fråga 2

Du fördjupar anamnesen och får reda på att Axel aldrig har sjukhusvårdats annat än vid blindtarmsoperation. Han har fyllnadskänsla i magen. Din statusundersökning ser följande.

Allmäntillstånd:	Gott och opåverkat, temp 39,5°C
Mun och svalg:	Kraftiga svullna tonsiller, tjocka gråvita beläggningar, foetor ex ore (illaluktande andedräkt)
Ytliga lymfkörtlar:	Palperas förstörade körtlar på halsen.
Pulm:	Rena andningsljud över båda lungfälten
Cor:	Regelbunden, normofrekvent rytm utan blås- eller biljud
Buk:	Palpabel splenomegali, i övrigt utan anmärkning

Den rutinerade sjuksköterskan som bokade in Axel till din mottagning hade ombesörjt provtagning redan inför besöket, med följande resultat:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	140	134-170	g/L
B-EVF	0,45	0,40-0,50	
B-Erytrocyter	5,0	4,3-5,7	$\times 10^{12}/L$
B-MCV	90	82-98	fL
B-MCH	29	27-33	pg
B-Leukocyter	20	3,5-8,8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	257	140-350	$\times 10^9/L$
CRP	35	<10	mg/L
Strep-A	neg	neg	

Tolka provsvaren och kom med förslag till diagnos. Motivera ditt förslag. (2p)

## Fråga 3

Vilket agens orsakar vanligen körtelfeber och hur smittar det? (2p)

## Fråga 4

Eftersom Axel är något äldre än typ-patienterna med EBV-infektion vill du försöka bekräfta diagnosen ytterligare.

Vilket laboratorieprov beställer du för att bekräfta diagnosen? Motivera valet! (2p)

### Fråga 5

Lars, 41 år, tidigare väsentligen frisk inkommer till sjukhuset p.g.a. hög feber ( $39,5^{\circ}\text{C}$ ), hosta och andfåddhet sedan tre dygn. Han blir inlagd på Infektionsklinik, ordentligt påverkad med dyspné (andnöd), rassel på höger lunga och har andningsfrekvens 30 andetag/min. Lungröntgen visar utbredda förtätningar i samtliga lobar i höger lunga. Lars är vaccinerad mot influensa.

Vilken diagnos ställer du? (1p)

### Fråga 6

Vilka kliniskt kemiska tester skulle du ta om du är tveksam till diagnosen pneumoni? (2p)

### Fråga 7

Du tar blodprover som visar CRP 320 mg/L och LPK  $10 \times 10^9/\text{L}$ .

- Vad är mekanismen bakom CRP-stegring? (2p)
- Hur påverkas CRP av virus- respektive bakterieinfektion? (1p)

### Fråga 8

- Föreslå mikrobiologisk diagnostik som är aktuell i samband med Lars tillstånd. (3p)
- Namn den vanligaste bakteriearten som kan misstänkas orsaka Lars samhällsförvärvade pneumoni och ange/beskriv vad du ser i mikroskop vid en gramfärgning av bakterien. (2p)

### Fråga 9

Nämna viktiga virulensfaktorer hos pneumokocker och mekanismerna för hur de bidrar till sjukdomsuppkomst. (3p)

### Fråga 10

Lars frågar vid utskrivningen om det finns något vaccin mot pneumokockinfektion och hur detta vaccin utövar sin effekt.

Vad svarar du Lars kortfattat? (2p)

### Fråga 11

Du arbetar på akuten och får reda på att din nästa patient söker för hosta och feber. Det visar sig att patienten, Gun-Britt 80 år gammal, sedan några veckor besväras av purulent hosta med gradvis försämring.

Vilka differentialdiagnoser misstänker du i första hand utifrån symptomen? (1p)

### Fråga 12

Hur skulle du vilja komplettera anamnesen? Lista minst fyra viktiga frågeställningar. (2p)

### Fråga 13

Gun-Britt röker inte, har inte varit utomlands de senaste två åren eller umgåtts med människor med liknande symptom, har tidigare varit frisk tills för en månad sedan då hon fick feber och hosta.

Vilka olika bakteriella agens behöver du överväga vid misstanke om penumoni? (2p)

**Fråga 14**

*Gun-Britt är febril, temp 38 grader, inga febertoppar på akutmottagningen. Du tar status.*

*Allmäntillstånd: Trött och tagen, i övrigt opåverkad. Ingen läppcyanos eller vilodyspné.  
 Sat : 98 % på luft.  
 Cor: Regelbunden rytm inga blåsljud, frekvens 80/min. BT 140/85 mm Hg.  
 Pulm: Dämpning apikalt vänster, andningsfrekvens 17/min.  
 Buk: Mjuk och oöm, inga palpabla resistenser.  
 Underben: Inga ödem, inga rodnad eller konsistensökning bilateralt.  
 Ytliga lymfkörtlar: Palperas ua cervikalt och klavikulärt. Ingen perkussionsömheter över maxillar- eller frontalsinus bilateralt.*

- Vilka analyser och undersökningar beställer du för att styrka din misstanke om pneumoni? (2p)
- Vilka prover/undersökningar behöver du inför ev. behandlingsstart? (1p)

**Fråga 15**

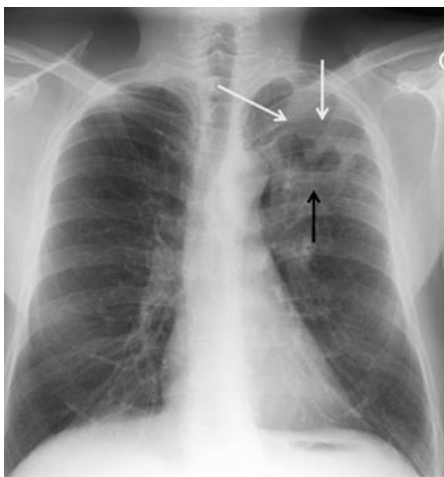
*Du får svaren på blodproverna inom två timmar men på grund av hög belastning på akutmottagningen och att Gun-Britt inte är allvarligt påverkad beslutar du att lungröntgen kan skjutas upp till nästa morgon.*

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	118	120-155	g/L
B-Leukocyter	12,7	3.5 - 8.8	$\times 10^9/L$
B-Trombocyter	402	140-350	$\times 10^9/L$
P-CRP	80	<10	mg/L

Hur förstärker provsvaren din arbetsdiagnos och vilka differentialdiagnoser kan finnas? (1p)

**Fråga 16**

*Lungröntgen morgonen därpå visar en kavern apikalt i vänster ovanlob. På eftermiddagen kommer svar på nasopharynxodlingen som visar normalflora.*



Vilken diagnos tänker du på i första hand efter röntgensvaret? (1p)

**Fråga 17**

Vilka frågor ställer du utifrån tuberkulosmisstanken för att fördjupa anamnesen? (1p)



### Fråga 18

*Det framkommer att Gun-Britt i sin ungdom vårdats för tuberkulos på sanatorium. Vilka åtgärder vidtas på avdelningen för att förhindra spridning av TBC-smitta? (1p)*

### Fråga 19

Vilka prover ordinerar du för påvisande av mykobakterier? (2p)

### Fråga 20

*Du tar 3 sputumprover, på vilka det utförs direktmikroskopi för syrafasta stavar, PCR och odling av mykobakterier. Du ordinerar även Quantiferontest.*

Beskriv den immunologiska teorin bakom Quantiferontestet som rutinmässigt används för TBC-diagnostik. (2p)

### Fråga 21

*Du minns att alla patienter som utreds för oklar infektion (speciellt viktigt om man överväger TBC) så är rekommendationen att alla, även äldre patienter ska HIV-testas, så detta görs, men är negativt.*

*Mykobakterier är väldigt speciella i både uppbyggnad och överlevnadsstrategier och deras långsamma tillväxt gör att du kan vänta svar på odlingsprov först efter flera veckor, ibland tar det 6-8 veckor innan man får positivt svar.*

Beskriv mykobakteriens uppbyggnad inklusive virulensmekanismer och relatera till Gram-negativa och Gram-positiva bakteriers uppbyggnad. (4p)

### Fråga 22

*Quantiferontestet är positivt, vilket förstärker din misstanke om TBC.*

*Du beställer molekylärbioologisk diagnostik för att lättare kunna få TBC-misstanken bekräftad och få information om resistensmönster. PCR-teknik används för att påvisa mykobakterier.*

Beskriv principen för PCR-teknik för att påvisa mykobakterier. (1p)

### Fråga 23

*Eftersom provsvaren tar tid hinner du kolla upp litteraturen kring TBC. På en fikarast förklarar du för din kollega Lisa hur infektionsförloppet sker då en person blir smittad. Lisa tycker att detta är spännande och envisas med att få höra om hela vägen från aerosolburna bakterier till granulombildning.*

Vad berättar du för Lisa? Förklara även hur immunförsvarets cytokiner och bakteriens virulensfaktorer fungerar i förloppet. (5p)

### Fråga 24

*Fyra dagar senare får du svar att samtliga sputumprover är positiva: direktmikroskopin påvisar mykobakterier och PCR tyder mer specifikt på *M. tuberculosis*. Svar på snabbresistensbestämningen: S för Isoniazid, S för Rifampicin. Gun-Britt har lungtuberkulos och standardbehandling påbörjas (isoniazid, rifampicin och pyrazinamid initialt i två månader med tillägg av ethambutol tills resistensbestämningen är klar. Därefter ytterligare 4 månader med isoniazid och rifampicin). Smittskyddsanmälan görs och smittspårning påbörjas.*

*När Gun-Britts dotter kommer på besök en vecka senare undrar hon varför hennes mamma fått TBC. Den sjukdomen är väl inget man hör om nuförtiden. Du förklarar att smittspårningen visat att Gun-Britt sannolikt har reaktiverat en TBC-smitta efter exposition i ungdomen.*

Hur kommer det sig att patienten debuterar med TBC på äldre dagar? Definiera latent TBC i ditt svar. (4p)

**Svar 1**

Med tanke på att Axel har ont i halsen är det viktigt att undersöka halsen och palpera körtlar på halsen samt andra körtelstationer. Viktigt att palpera buken och känna efter mjälte och eta efter palpabel splenomegali.

**Svar 2**

Axel har en diskret höjning av CRP vilket kan vara tecken på infektion och då troligtvis en viral sådan. (vid bakteriella infektioner ses mycket större höjning). Axel har även, relativt CRP-nivån, en kraftig leukocytos. Axels fyllnadskänsla i magen och kraftigt svullna tonsiller tillsammans med förstorade körtlar på halsen, negativt strep-A-test och splenomegali ger misstanke om körtelfeber.

**Svar 3**

Körtelfeber (mononukleos) orsakas oftast av Epstein-Barr-virus som smittar via kontakt mellan virushaltigt sekret (oftast saliv) och hud/slemhinnor.

**Svar 4**

Snabbtest för heterofila antikroppar är snabbt och billigt och fungerar bättre på vuxna än på barn. Detektion av EBV-antikroppar har högre specificitet, men tar lite längre tid och är dyrare. PCR på kroppsvätskor är mest aktuellt för immunsupprimerade patienter.

**Svar 5**

Pneumoni.

**Svar 6**

CRP och LPK.

**Svar 7**

- a) CRP är ett akutfasprotein som bildas i levern som svar på vissa cytokiner och stiger raskt efter debut av akut inflammation. Förhöjda värden kan ses vid infektion, cellsönderfall, kronisk inflammatorisk process och malignitet.
- b) Ökningen är kraftigare vid bakteriell infektion än vid virusinfektion.

**Svar 8**

- a) I samband med inläggningen tas nasofarynx-, sputum- och blododling. Dessutom utförs analys av pneumokockantigen i urin och PCR-analys på luftvägssekret.
- b) *Streptococcus pneumoniae* (pneumokock) – grampositiv diplokok.

**Svar 9**

Kapseln är antifagocytär, binder faktor C3b vilket förhindrar kontakt mellan fagocyters receptor och opsonin, binder faktor H (som binder C3b för degradering), detta minskar mängden C3b som når bakteriens cellyta eller C3b som opsoniserar kapseln.

Pneumolysin är cytotoxiskt, binder till vävnad, även fritt i lösning, binder till Fc-delar på antikroppar, orsakar inflammation och vävnadsskada.

**Svar 10**

Det finns vaccin mot pneumokockinfektioner. Detta vaccin riktar sig mot kapselpolysackariden hos *S. pneumoniae*.

**Svar 11**

Pneumoni, bakteriell bronkit. (TBC, lungcancer)

**Svar 12**

*Epidemiologi (sjukdomsfall i omgivningen, utlandsvistelse de senaste två åren).*

*Symptomduration/utveckling/andra symptom.*

*Tidigare sjukdomar.*

*Aktuella läkemedel.*

*Rökning.*

**Svar 13**

*Pneumokocker (Streptococcus pneumoniae) och Haemophiluz influenzae. Poäng kan även ges om resonemang kring atypiska agens förekommer och ett flertal av de mest rimliga anges (Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae). Vidare kan poäng ges om Mycobacterium tuberculosis nämns redan här som ett möjligt agens.*

**Svar 14**

*Någonstans i fråga a/b ska lungröntgen, luftvägsodling (NPH- eller sputumodling) samt blodprover (minst CRP men helst blodstatus, CRP, Na, K, Krea och SR) anges som önskad provtagning.*

*Blododlingar är ett plus.*

**Svar 15**

*Tydligt resonemang kring hur LPK, TPK och Hb påverkas av infektion/inflammation, tolkning av CRP.*

*Tydliga och rimliga förslag på differentialdiagnoser (ej virusinfektion som rimlig förklaring).*

**Svar 16**

*Tuberkulos, lungabscess eller lungcancer.*

**Svar 17**

*BCG-vaccinerad?*

*Exponerad för TBC i barndomen?*

*Tidigare TBC?*

*Pågående immunsupprimerande behandling? (tex TNF-alfa hämmare)*

*Nylig exponering för TBC (utlandsvistelse >4v i högendemiskt land med nära kontakt med lokalbefolkningen de senaste två åren, exponering i Sverige)?*

*Gun-Britt är född på 30-talet. Då var TBC lika vanligt i Sverige som det är i Somalia idag. Fram till mitten av 40-talet dog ca 5000 människor/år i TBC i Sverige. Givet en befolkning på 5 miljoner då motsvarar det 1/1000 invånare och år som dog i sjukdomen. Troligen smittades hon som barn och har nu på ålderns höst reaktiverat sin latent TBC pga sviktande/åldrande immunförsvar.*

**Svar 18**

*Isolera patienten, d.v.s. flytta till enkelrum med sluss, personalen använder FFP3-klassat munskydd eller motsvarande. Besökande måste ha munskydd.*

**Svar 19**

*Tre sputumprover på vilka det utförs direktmikroskopi för syrafasta stavar, PCR och odling av mykobakterier.*

### **Svar 20**

Man tar blodprov och i Quantiferonröret finns TB-antigen. Om patienten har TB kommer också det finnas T-celler i blodet med specificitet för mykobakteriella antigen. När de interagerar med dessa antigen kommer de att börja producera interferon-gamma. Detta kan efter inkubation mätas mha ELISA-teknik. Man tar totalt tre rör och förutom själva testreaktionen finns också en positiv kontroll (med ett ämne som stimulerar T-cellsproliferation) och en negativ kontroll (buffert).

### **Svar 21**

Mykobakteriernas cellvägg är rik på lipider, de består förutom av peptidoglykan även av flera ovanliga glykolipider (arabinogalactan-lipid complex och mykolsyra) detta medför att mykobakterierna blir impermeabla för färgningar som gramfärgning, därför krävs s.k. syra-fast färgning. Den speciella cellväggen är orsaken till flera karaktäristiska egenskaper hos Mykobakterierna t.ex. att de är syra-fast, växer långsamt, är resistent mot vanliga antibiotika och detergent. Bakterierna förökar sig långsamt genom delning var 18:e timme. Odling behöver därför pågå under 6-8 veckor.

### **Svar 22**

Artspecifika primrar binder till specifikt DNA på eftersökt agens, därefter sker amplifiering av DNA. När det gäller TBC-PCR binder primers riktade mot områden inom genen som kodar för 16S rRNA, dessa områden är specifika för bakterier tillhörande Mycobacterium tuberculosis-komplexet (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. canettii*). Därefter sker detektion av amplifierat DNA med t.ex. gel-elektrofores.

### **Svar 23**

Patofysiologi kring granulombildning: Inhalerade bakterier fagocyteras av alveolarmakrofager, detta leder till en inflammatorisk respons med cytokinfrisättning, bakterierna förökar sig i infekterade alveolarmakrofager, epitheloida celler. Langhans jätteceller (fusionerade epitheloida celler) med intracellulära mykobakterier ansamlas i vävnaden och bildar därmed ett granulom. Lymfocyter rekryteras till infektionshärden och omger granulomet som när det växer får en inre kärna med en nekrotisk massa. Granulomet kapslas in och fibrotisering och calcifiering sker (detta kan ses på lungröntgen). Om patientens immunsvaret senare ej förmår kontrollera den latenta infektionen kan bakterierna börja replikera, granulomet växer i storlek. Nekroser uppstår, vävnadsdestruktionen kan bryta igenom vävnaden in mot luftvägarna. Innehållet i granulomet läcker ut i luftvägarna och patienten blir direktpositiv, denna process kallas kavitering. Patienten har nu persisterande blodig hosta och är högsmittsam. Vävnadsdestruktionen orsakas inte enbart av själva bakterien, orsaken är framförallt immunopatologisk. Bakterien förefaller att aktivt stimulera och därefter hämma immunsvaret. För att kaverner ska kunna bildas och att bakterierna därigenom ska kunna spridas till en ny värd krävs ett inflammatoriskt svar. Om stimulering av ett inflammatoriskt svar skulle misslyckas så innebär det en "dead end" för bakterierna. Samtidigt kontrollerar immunsvaret bakteriernas replikation. Pro-inflammatoriska värdfaktorer: IL-12, IL-18, TNF-alfa, IFN-gamma. Anti-inflammatorisk värdfaktor: IL-10. Bakteriella faktorer: LAM, mykolsyra, lipoproteiner, ESAT-6.

### **Svar 24**

Patienten har tidigare (troligen i barndomen i Gun-Britts fall) infekterats med tuberkulos. Detta har resulterat i ett s.k. primärkomplex som calcifierat, infektionen är under kontroll, men balansen mellan bakterierna och värdens immunförsvar kan med tiden ändras

- a) komplett elimination av bakterien
- b) reaktivering och aktiv TB.

Latent TBC är när en patient inte har symptom men samtidigt har påvisbara immunreaktioner mot mykobakteriella antigen (detekteras mha exv PPD eller IGRA-test).

# Dag 13 | Allergi, hud, autoimmunitet, reumatoid artrit

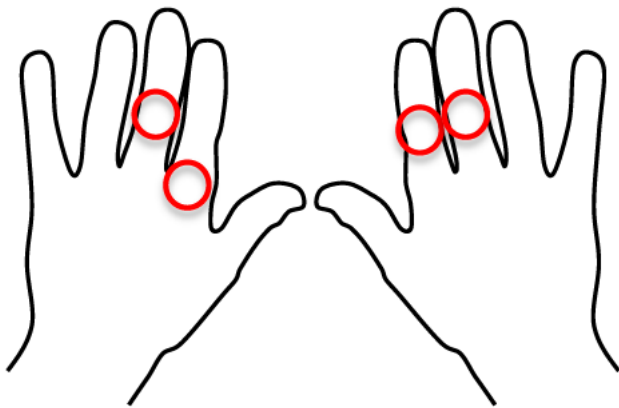
## Fråga 1

*Pernilla är en 35-årig sjuksköterska som är gift med Olle. Paret har två barn, 6 och 8 år gamla. Båda graviditeterna var okomplicerade och fullgångna, men Pernilla har därefter också haft två tidiga missfall. Hon röker inte och konsumerar bara små mängder alkohol.*

*Hereditet: Mormor har primärt Sjögrens syndrom (nedsatt salivproduktion/miuntorrhet).*

*Tidigare sjuk: Väsentligen frisk.*

*Aktuellt: Pernilla insjuknade sommaren 2014 med feber, ledvärk och trötthet. Efter en vecka kontaktar hon sin distriktsläkare, som konstaterar palpabla synoviter i leder markerade på bilden.*



- Hur många ledområden är drabbade? (1p)
- Benämna de svullna lederna. (2p)
- Hur kategoriserar du artrit utifrån antal affekterade leder? (1p)

## Fråga 2

*Distriktsläkaren beställer lab-analyser och ordinerar Ketoprofen (NSAID) som symptomatisk behandling. Efter ett par dagar kommer följande resultat:*

Prov	Resultat	Referensvärde	
Hb	121	117-153	g/L
LPK	2,9	3,5 – 8,8	$\times 10^9/L$
TPK	180	160-390	$\times 10^9/L$
SR	43	<21	mm/h
CRP	<10	<10	mg/L
anti-CCP	< 7	< 7	enh

- Vad är SR? Beskriv kort hur analysen utförs. (2p)
- Vad reflekteras vanligen av förhöjd SR? (2p)
- Anti-CCP är en serologisk analys
  - Hur utläses förkortningen CCP (1p)
  - Vilken diagnosmisstanke motiverade analys av anti-CCP? (1p)
- Pernilla har leukopeni – vilka mekanismer kan ligga bakom detta? (2p)

**Fråga 3**

Med anledning av klinisk bild och inkomna provsvar beställs kompletterande laboratorieanalyser.

- På vilken indikation beställer du analys av antinukleära antikroppar (ANA) med immunofluorescens (IF)-mikroskopi och antigenspecifika tester avseende ak mot dubbelsträngat (ds) DNA och "extraherbara nukleära antigener" (ENA)? (1p)
- Varför beställs analys av plasma-kreatinin? (1p)
- Varför beställs analys av plasma-albumin? (1p)
- Varför beställs analys av urinprov (sticka)? Vilka resultat är du observant på här med hänsyn till klinisk bild? (2p)

**Fråga 4**

De kompletterande analyserna visade:

IF-ANA:	positiv, homogent mönster	(ref: negativ)
anti-dsDNA:	positiv, titer 160	ref: titer <1:10
anti-SSA:	positiv	(ref: negativ)
P-kreatinin:	88 $\mu\text{mol/L}$	(ref. 45-90 $\mu\text{mol/L}$ )
P-albumin:	30 g/L	(ref. 36-48 g/L)
Urinprov:	Proteinuri och låggradig hematuri	(ref. neg)

IF-ANA utförs på utspätt serumprov. Gränsen (cut-off) för positivt test sätts baserat på friska kvinnor (=blodgivare).

- Hur stor andel kvinnliga blodgivare förväntas ha positiv ANA med adekvat cut-off? (1p)
- ANA indelas med avseende på färgningsmönster vid IF-mikroskopi (homogen, kornig, centromermönster m.m.). Mönstren avspeglar antikroppens "målantigen" i cellkärnor. Pernilla hade homogen ANA. Mot vilken/vilka cellkärnsstrukturer/målantigen kan dessa antikroppar vara riktade? (2p)
- Pernillas plasma-kreatinin ligger inom normalt referensintervall, vilket dock inte helt utesluter njurskada. Nämn ytterligare två metoder för att uppskatta njurfunktion. (2p)

**Fråga 5**

Utifrån laboratoriesvaren misstänker du SLE med njurengagemang (nefrit).

- Vilken provtagning kan ge underlag för att bekräfta misstanken om/klassificera SLE-nefrit? (1p)
- Vilka njurstrukturer blir primärt skadade vid SLE-nefrit? Hur kan dessa skador påvisas? (1p)
- I de skadade njurstrukturerna kan man förvänta sig depositioner av cirkulerande plasmafaktorer – nämn två. (2p)

**Fråga 6**

Glomerulonefrit är således ett exempel på immunkomplexmedierad sjukdom, där autoantikroppar av IgG-klass (t.ex. anti-dsDNA) kan påvisas tillsammans med komplementfaktorer. Här finns tecken till aktivering av komplement både via den klassiska och den alternativa vägen.

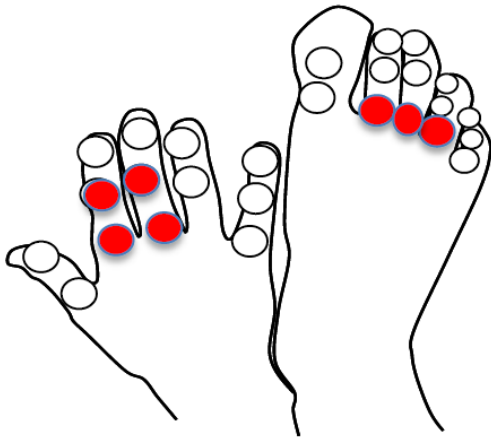
Hur kan tecken till klassisk komplementaktivering påvisas...

- i njurbiopsi vid SLE-nefrit? (2p)
- genom proteinanalys i plasma vid SLE-skov? (2p)

**Fråga 7**

Greta Ask, 55 år, arbetar som mellancheff på en försäljningsavdelning på GlaxoSmithKline. Hon kommer för ett planerat nybesök hos dig på vårdcentralen där du är distriktsläkare. Greta har känt sig trött de senaste månaderna och känt stelhet i leder och smärta i händer och fötter, framför allt på morgonen. Värken avtar på dagen för att sedan återkomma nästa dag. Hon tar sedan ett par månader Ipren-tabletter (ibuprofen) flera gånger om dagen, vilket minskar värken något, men den utdragna tröttheten rör inte tablettarna på.

Du undersöker hennes leder och finner en symmetrisk utbredning av ledsvullnad (röd=svullet) på varje hand och varje fot.



Benämna de leder (leder med röd prick enligt bilden) hos Greta som är svullna. (2p)

**Fråga 8**

Beskriv mekanismen för hur ibuprofen kan minska smärtan. (2p)

**Fråga 9**

För att vidare utreda Gretas inflammation kompletterar du status med följande blodprov:

B-hemoglobin

B-leukocyter

B-trombocyter

SR

CRP

Ange en rimlig förklaring till varför man tar respektive prov på Greta. (2,5p)

**Fråga 10**

Resultatet av dina laboratorieprover gav följande värden:

Prov	Resultat	Referensvärde	
B-Hemoglobin (Hb)	95	117-153	g/L
B-leukocyter	6,2	3,5 – 8,8	$\times 10^9/L$
B-trombocyter	200	160-390	$\times 10^9/L$
SR	33	<30	mm
CRP	22	<10	mg/L

Nämna tre tänkbara mekanismer som kan förklara Gretas låga hemoglobinvärde. (1,5p)

**Fråga 11**

Du kompletterar med att ebställa mätning av anti-CCP.

Vad är anti-CCP? (2p)

**Fråga 12**

Din mätning av anti-CCP i Gretas serum gav följande resultat:

Prov	Resultat	Referensvärde	
Anti-CCP	14	7	enheter

Utifrån det du nu vet om Greta, vilken diagnos misstänker du? Motivera ditt svar. (3p)

**Fråga 13**

Med hjälp av ledstatus och positivt anti-CCP-test ställer du diagnosen reumatoid artrit (RA).

Vilka mekanismer kan ha gett upphov till att Greta utvecklat antikroppar mot citrullinerade proteiner? (5p)

**Fråga 14**

Greta behandlas framgångsrikt i flera år med lågdos methotrexate men hennes leder börjar vid 65 års ålder gradvis försämrats. Bl.a. finns nu allvarligt felställda metatarsofalangealleder i foten.

Du berättar för Greta att det finns en rad biologiska läkemedel, s.k. selektiva immunmodulerare med god effekt som det kan vara värt att pröva.

Föreslå en selektiv immunmodulerare som skulle kunna lindra Gretas besvär. Ange mekanism för föreslaget läkemedel. (2p)

**Fråga 15**

Två veckor senare söker Greta igen på vårdcentralen för hög feber (39,6°C) och ett stort rött utslag på underbenet. Vid palpation ömmar det och du känner en påtaglig värmeökning i utslaget.

Vad tror du kan ha drabbat Greta nu? (1p)

**Fråga 16**

Du ber Greta ta av sig skor och strumpor och observerar då att det mellan Gretas snedställda tår uppstått ett sår i en hudspricka.

Vad kan orsaka erysipelas? (2p)

**Fråga 17**

Nämna två riskfaktorer som gör att just Greta kan vara benägen för den infektion hon drabbats av. (3p)

**Fråga 18**

Maria, 14 år gammal, kommer en förmiddag i maj med sin mamma Gun till vårdcentralen i Lingshem på grund av att Maria har nästäppa, kraftiga nysningar och varit osedvanligt trött sedan 3-4 veckor tillbaka.

Vad fokuserar du på i Marias anamnes för att komma hennes symptom på spåren? (2p)

**Fråga 19**

Vad fokuserar du på i Marias status för att komma hennes symptom på spåren? (1p)



**Fråga 20**

*Du konstaterar att hon är feberfri och lymfknutor palperas ua på halsen men hon är rodnad och svullen i näslemhinnan och har röda ögon. Maria berättar att hon nyser mycket och att det rinner ofärgad vätska från näsan och att det kliar i ögonen. Hon säger också att det är värst när hon är utomhus och hoppas det ska sluta nu när sommaren snart är här. Hon säger också att hon har fått lite klåda i munnen då hon äter äpplen. Hon tror att hennes farmor var pälsdjursallergiker och att mormor eventuellt hade astma, vilket bekräftas av mamma Gun. Gun berättar också att Maria vid cirka 1,5 års ålder hade en lunginflammation och var inlagd ett par dagar samt några månader senare fått nässelutslag efter att ha ätit ett halvt Ballerinakex (kex med chokladfyllning). Annars har hon varit frisk.*

Vad skulle du misstänka ligger bakom de besvär Maria söker vård för? Motivera ditt svar. (1p)

**Fråga 21**

Finns det utifrån anamnesen några födoämnen som hon också skulle kunna reagera på med allergiska besvär? (2p)

**Fråga 22**

Om Maria är allergisk mot björk, hur kommer det sig att hon även reagerar med klåda i mun och svalg när hon äter päron? Ge en immunologisk förklaring. (3p)

**Fråga 23**

Vilken farmakologisk behandling skulle vara aktuellt för att lindra de besvär Maria söker vård för? Beskriv de två vanligaste farmaka och deras administrationsformer vid detta tillstånd. (2p)

**Fråga 24**

Förklara hur frisättning av histamin kan orsaka svullnad, nästäppa, rinnande ögon och andningssvårigheter. (4p)

**Fråga 25**

Beskriv hur antihistamin verkar vid pollenallergi. (1p)

**Fråga 26**

Beskriv hur kortikosteroider verkar vid pollenallergi. (2p)

**Fråga 27**

*Maria tar nu regelbundet sin medicin (antihistaminet Loratadin 10 mg/dag i tablettform och antihistamin-ögondroppar Livostin vid behov). För att ta reda på vad Maria är allergisk mot bokas en ny tid nästa vecka.*

Nämna två tester du kan göra för att ta reda på vad Maria eventuellt är allergisk mot. (1p)

**Fråga 28**

*Maria kommer på utsatt tid och en allergisjuksköterska genomför pricktest på Maria.*

Beskriv utförandet av pricktest. (2p)

### Fråga 29

Resultatet av pricktestet gav följande resultat:

Kontroll – neg

Histamin – neg

Björk – neg

Hasselnöt – neg

Timotej – neg

Gråbo – neg

Tolka och kommentera utfallet av pricktestet. (1p)

### Fråga 30

Maria ombeds komma tillbaka en vecka senare och avstå från sina mediciner två dagar innan nästa besök. Pricktestet visar nu tydligt att Maria är allergisk mot björk och timotej och även hasselnöt vilket testades då Maria som liten reagerat på ballerinakex.

Redogör för de immunologiska mekanismerna som kan ha lett till att Maria utvecklat allergi mot Björk. (3p)

### Fråga 31

Allergireaktionen kan delas upp i en tidig och en sen fas. Beskriv immunologiskt vad som händer under dessa två faser. (2p)

### Fråga 32

Hur kommer det sig att Maria kan ha T-celler specifika för björk och hasselnöt? (1p)

### Fråga 33

Med medicineringen håller hon allergisymtomen i schack och kan i slutet på augusti trappa ned för att i september helt sluta med medicineringen. På hennes väns kalas i november får hon dock svårt att svälja, nässelutslag och astmasymtom efter att ha ätit födelsedagstårten som visar sig innehålla nötter. Reaktionen förvärras snabbt och vännen ringer 112.

Vad har Maria drabbats av (1p)

### Fråga 34

Maria behandlas akut i ambulans med syrgas och 0,5 mg adrenalin intramuskulärt och inhalation av salbutamol. Andningen förbättras snabbt och hon ges en munsönderfallande Aerius-tablett (5 mg) oralt samt intravenös kortisonbehandling. Hennes tillstånd stabiliseras efter ca 30 min.

Beskriv de kliniska symtomen vid anafylaxi. (3p)

### Fråga 35

Beskriv mekanismerna för adrenalinets verkan på Marias symtom. (3p)

### **Svar 1**

Du konstaterar artrit (palpabla synoviter) i tre ledområden:

- a) PIP hö och vä samt MCP vä
- b) PIP III och MCP II vä samt PIP II och II hö
- c) Polyartrit (fyra leder drabbade)

### **Svar 2**

- a) SR (sänkingsreaktion) är ett test där antikoagulerat blodprov (t.ex. citratblod) placeras i ett mm-graderat rör. Efter 1 h mäts hur lång "plasmapelare" som uppstått när erythrocyterna sedimenterat.
- b) SR är oftast ett mått på graden av inflammation över längre tid (dagar-veckor).
- c) CCP – cyklisk citrullinerad peptid; anti-CCP analyseras på misstanke om reumatoid artrit.
- d) Leukopeni kan betingas av sänkt myelo- och/eller lymfopoies eller ökad eliminering av leukocyter från blodet.

### **Svar 3**

- a) IF-ANA och antigenspecifika tester avseende ds-DNA och anti-ENA beställs på misstanke om inflammatorisk systemsjukdom (t.ex. SLE).
- b) P-kreatinin analyseras som en indikation på njurfunktion.
- c) P-Albumin beställs med avseende på inflammation (negativ akutfasprotein) samt möjligt läckage från njurar.
- d) Urinsticka analyserades för bedömning av hematuri/proteinuri (läckage).

### **Svar 4**

- a) <5 % av friska kvinnor (blodgivare) har positiv ANA i en korrekt utförd analys med IF-mikroskopi.
- b) Homogen IF-ANA indikerar relation mot kromatin-associerat antigen, t.ex. dsDNA, histoner eller DNA-histonkomplex.
- c) Utöver P-kreatinin kan t.ex. analys av cystatin C och "glomerulärt filtrations-ratio"/GFR, (t.ex. mätt som iohexolclearance) användas för att uppskatta njurfunktionen.

### **Svar 5**

- a) Misstanken om nefrit bekräftas med njurbiopsi.
- b) Glomeruli. Mikroskopi (ljusmikroskopi; direkt IF-mikroskopi, elektronmikroskopi).
- c) Ig-depositioner (fr.a. IgG) och komplementfaktorer.

### **Svar 6**

- a) Depositioner av komplementfaktor C1q och C4 samlokaliserat med IgG i glomeruli är ett tecken till immunkomplex-medierad komplementaktivering i glomeruli.
- b) Sänkta plasmanivåer av C1q och C4 (och C3) är ett tecken till komplementaktivering i blodet.

### **Svar 7**

2 metakarpofalangealleder (MCP) och 2 proximala interfalangealleder (PIP) är svullna på vardera handen och 3 metatarsofalangealleder (MTP) är svullna på vardera foten.

### **Svar 8**

Ibuprofen kan hämma cyklooxygenas 2 och därmed hämmas prostaglandinsyntesen. Prostaglandiner förmedlar smärtekänsla och då syntesen av dessa hämmas, hämmas även smärtan. Vidare hämmas inflammationen i sig också av ibuprofen, vilket också bidrar till att värken minskar.

### **Svar 9**

Hemoglobinmängd, leukocytantal och trombocytantal är del av blodstatus för att utreda misstanke om inflammation. Hb-mätning kan visa om Greta har anemi som skulle kunna förklara tröttheten, leukocytantalet kan ge indikation på om Greta har infektion/inflammation/malignitet och trombocytantalet likaså som kan vara både förhöjt eller sänkt vid olika patologier beroende på bakomliggande mekanism. SR är blodets sänkingsreaktion (sedimentation rate) som är förhöjd vid inflammation på grund av bl.a. fibrinogen som klumpar ihop röda blodkroppar så att de snabbare sjunker i ett teströr. Även förhöjda halter av immunoglobuliner kan ge höjd SR. CRP står för C-reaktivt protein (akutfasreaktant) och kan mäta graden av inflammation och, vid infektion, ge ledtrådar om eventuellt infektionsagens.

### **Svar 10**

Det låga hemoglobinvärdet kan ha flera orsaker och måste utredas vidare. T.ex. kan det bero på inflammatorisk anemi där cytokiner stör erythropoesen, på autoimmun hemolys eller på hög konsumtion av NSAID (Greta äter regelbundet ibuprofen) som kan orsaka gastrointestinal blödning. Menstruationsrubbingar skulle också kunna vara en orsak till anemin.

### **Svar 11**

Anti-CCP står för anti-cyclic citrullinated peptide och är det antigen som vanligen används för att påvisa antikroppar mot citrullinerade proteiner (med ELISA). Citrullinering innebär att en arginin i ett protein deimineras och då blir citrullin. Det kan ske på flera olika sätt, bl.a. via enzymet PAD vid inflammation.

### **Svar 12**

Flertalet drabbade leder som uppvisar en symmetrisk utbredning (inflammation) på händer och fötter parat med uttalad morgonstelhet, CRP- och SR-värden som talar för inflammation och ett positivt utslag för anti-CCP gör att du allvarligt misstänker reumatoid artrit (RA).

### **Svar 13**

Av någon anledning har den immunologiska toleransen, ffa perifer sådan, mot kroppsegna proteiner brutits. Citrullinerade proteiner kan uppfattas som kroppsfrämmande (d.v.s. T-celler med specificitet för citrullinerade peptider slås ej ut i tymus) och kan uppstå vid inflammation. Vissa genuppsättningar av MHC (s.k. shared epitope som är vanligt vid RA) kan bidra till att självpeptider presenteras i högre utsträckning vilket ökar risken för att självspecifika T-celler aktiveras.

### **Svar 14**

I Gretas fall är förstahandsvalet Infliximab (Remicade), dvs. en monoklonal antikropp riktat mot det proinflammatoriska cytokinet TNF. Då det proinflammatoriska cytokinet TNF blockeras minskar aktiviteten hos många av de komponenter som ger ledsvullnad och förstörelse, t.ex. rekrytering av leukocyter till leden och metalloproteaser. Etanercept (ENbrel) är en receptor mot TNF kopplad till Fc-delen av IgG, och Rituximab (Mabthera) är en antikropp mot CD20 som uttrycks på B-celler. Båda dessa skulle kunna bli aktuella för Greta.

### **Svar 15**

Rosfeber eller erysipelas har drabbat Greta.

### **Svar 16**

Erysipelas orsakas framför ffa av *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hemolyserande streptokocker grupp A och även grupp C och G). *S. aureus* är mindre vanligt.

**Svar 17**

Den felställda foten gör att det blir svårt att hålla rent mellan tårna och huden skaver mot hud då tårna ligger mot varandra hela tiden, vilket gör att sår kan uppstå. Sår och små hudsprickor gör att bakterier lättare tar sig in (jmf svinkoppor på torra barnhakar) och koloniserar. Vidare står Greta på Enbrel, en TNF-hämmare som också ökar infektionskänsligheten. Detta för att effekten av en central aktör (TNF) i den anti-mikrobiella immuniteten är utslagen.

**Svar 18**

Du frågar om Maria haft liknande symptom förut och i så fall när och som reaktion på vad och om hon har familj eller släktingar som lider av allergier. Du frågar också om hon haft feber eller någon nyligen konstaterad infektion.

**Svar 19**

I status tar du feber och känner efter om Maria har förstora lymfknutor kring halsen. Du lyssnar på hennes lungor och undersöker mun och svalg samt näsa och öron.

**Svar 20**

Utifrån status och anamnes misstänker du allergisk rinit mot säsongsbunden allergen som t.ex. björkpollen.

**Svar 21**

Att hon tidigare reagerat på Ballerinakex antyder att nötter kan vara ett födoämne som Maria är allergisk mot. Om hon är allergisk mot björk finns också risk för att hennes IgE-antikroppar aktiverade av björk kan korsreagera på antigen från t.ex. äpple (som hon känt av), päron, morot, potatisskal och även nötter.

**Svar 22**

Maria har antagligen ett typiskt s.k. oralt allergiskt syndrom, betingat av **allergi mot björk och korsreaktivitet** mellan allergenen i björk och äpple. **IgE-antikropparna** binder alltså både till björkallergen och äppleantigenet och orsakar sedan degranulering av **mastcellerna** inkl. frisättning av histamin, som orsakar klåda. Exempelvis päron, jordnötter och morötter innehåller också proteiner som korsreagerar med björk.

**Svar 23**

Maria fick antihistamin (finns systemiskt/per oralt, men även som nässpray och som ögondroppar) samt glukokortikoider (normalt ges det enbart som nässpray).

**Svar 24**

Då histamin binder till histaminreceptor på kärlepitel (finns flera olika) leder det till vasodilatation och ökad kärlpermeabilitet. Detta genom att endotelceller drar sig samman och i de mellanrum som då uppstår kan plasma strömma ut. Genom att histamin dilaterar den glatta muskulaturen i arteriolerna och aktiverar NO-utsöndring från endotelcellerna och aktiverar substans P från nervändar, ökar vasodilatationen ytterligare. Detta leder i sin tur till olika symptom beroende på var reaktionen äger rum, t.ex. urtikaria i hud, hösnuva i näsa, konjunktivit i ögonen. I luftvägarnas glatta muskulatur orsakar histamin muskelkontraktion (i motsats till avslappning i arteriolerna) vilket, tillsammans med histamininducerad slemsekretion, försvårar andningen (astma). (Observera att en rad andra mediatorer frisatta under den allergiska reaktionen också bidrar till symptomen).

**Svar 25**

Antihistaminer binder till histaminreceptorer och blockerar därmed histaminet från att orsaka de symptom som histamin annars orsakar.

**Svar 26**

Glukokortikoider har väldigt många anti-inflammatoriska egenskaper och svaret behöver inte inkludera alla. T.ex. så nedregleras endotelcellernas adhesionsmolekyler vilket minskar kärlpermeabiliteten, antalet mastceller och eosinofiler samt slembildning i slemhinnor minskar vid lokalbehandling, syntesen av proinflammatoriska cytokiner avstannar medan syntes av anti-inflammatoriskt IL-10 ökar, etc.

**Svar 27**

Pricktest eller blodtest IgE.

**Svar 28**

Vid pricktest används ofta färdiga lösningar med allergenet. Man sätter en droppe av allergenlösningen på underarmens insida och sticker en liten lancett igenom droppen och genom huden. Därefter torkar man upp resterande del av droppen, avvaktar 15 minuter varefter den ev. upphöjda urticans storlek avläses. Förutom allergen av olika typer (i detta fall mjölk och ev. ägg) har man två kontroller. En positiv kontroll bestående av en histaminlösning där man alltid ska ha en minst 3x3 mm stor urtica och en negativ kontroll, alltså utan aktiv substans som inte ska ge något utslag.

**Svar 29**

Då Maria dagligen äter anti-histaminer inhiberar de den omedelbara effekten av histamin.

**Svar 30**

Björkallergenet har orsakat **sensibiliseringen**; **IL-4** från björkspecifika Th2-celler har fått björkspecifika B-celler (som tagit upp björk via BCR och presenterat det för Th2-cellen) att switcha till IgE-antikropps bildning.

**Svar 31**

I den tidiga fasen degranulerar mastceller och basofiler som svar på att allergen via IgE korsbundet Fc-epsilon-receptorer. Detta ger frisättning av pro-inflammatoriska mediatorer som histamin och IL-5. I den sena fasen rekryteras Th2-celler och eosinofiler till platsen för den allergiska reaktionen p.g.a. de mediatorer som mastcellerna och basofilerna utsöndrat i den tidiga fasen. Aktivering av **eosinofiler**, via **IL-5** från **Th2-celler**, är viktigast i den sena fasen. De orsakar **bronkkonstriktion** och kronisk inflammation via skador på mukosa och epitel genom frisättning av **leukotriener** och **eosinofilspecifika cytotoxiska proteiner** såsom MBP, EPO, ECP och EDN.

**Svar 32**

Björk- och hasselnötsallergen är främmande ämnen som ej presenteras i tymus varpå T-celler specifika för björk ej kommer att slås ut på samma sätt som autoreaktiva gör.

**Svar 33**

Anafylaxi.

**Svar 34**

Initialt ofta hudklåda, vilket sedan åtföljs av utbredd vasodilatation manifesterande sig som urtikaria, angioödem i hud och slemhinnor, larynxödem, hypotension/hypovolemi, och i förlängningen kan cirkulatorisk chock uppstå. Därtill kommer även bronkkonstriktion och medföljande luftvägsobstruktivitet/andningssvårigheter. Det finns ett kompendium om de olika symptomerna via barnallergisektionen.se. Därutöver kan vattentunna diarréer, kräkningar etc. tillkomma vid anafylaxi.

**Svar 35**

Adrenalin ger kärlkonstriktion, ökad hjärtfrekvens och kontraktilitet, vilket motverkar blodtrycksfallet.

# Dag 14 | Professionellt och vetenskapligt förhållningssätt, vetenskapliga studier

## Fråga 1

*Du vill ta reda på mer om effekter av farmakologisk behandling av glukokortikoider och gör en sökning i PubMed för att uppdatera dig vad gäller de senaste rönen. Du hittar en studie där man utvärderade hydrokortisonbehandling för sjuka människor som vårdades på IVA.*

*151 patienter fick hydrokortisonbehandling. 149 fick inte denna behandling.*

*Under uppföljningen dog 73 patienter (63 %) i gruppen utan hydrokortisonbehandling. 60 (53 %) dog i behandlingsgruppen, p-värdet för skillnad mellan grupperna är 0,02.*

Hur tolkar du resultatet i studien? (2p)

## Fråga 2

*Du hittar en annan studie med liknande upplägg. I denna var mortaliteten 57% i den behandlade gruppen och 67% i den obehandlade gruppen. p-värdet för skillnad mellan grupperna är 0,07.*

Hur tolkar du resultatet från denna studie? (2p)

## Fråga 3

Föreslå fyra faktorer som skulle innebära att resultatet skiljer sig åt mellan de båda studierna? (2p)

## Fråga 4

Båda studierna var randomiserade dubbelblindade studier. Beskriv hur en sådan studie skulle kunna vara upplagd, från planering till genomförande. (5p)

## Fråga 5

*Vid ett senare tillfälle diskuterar du med dina kollegor om möjliga samband mellan konstaterad gastrointestinal infektion och risken för framtida utveckling av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).*

*Vid en litteratursökning hittar ni några fallstudier som presenterar och diskuterar ett sådant samband, men inga observationsstudier. Tillsammans börjar ni fundera på hur man skulle kunna göra en epidemiologisk studie på sambandet mellan Salmonella enteritidis och IBD.*

Föreslå en epidemiologisk studiedesign och beskriv hur du skulle gå tillväga för att genomföra studien. Beskriv också svagheter/svårigheter med att genomföra den tänkta designen. (4p)

## Fråga 6

*Du beslutar dig för att läsa på mer om andrahandsbehandling för att vara uppdaterad om nya rön kring behandling med rituximab respektive splenektomi och eventuella långtidseffekter. Du gör en sökning i PubMed och hittar ett par relevanta artiklar.*

*En studie som du finner (American Journal of Hematology 89:41-46, 2014) har jämfört rituximab mot splenektomi och följt upp patienter med avseende på ny sjuklighet och dödlighet. Bland annat har risken att läggas in på sjukhus på grund av blödning studerats. Studien visar att Hazard ratio om man jämför patienter som behandlats med rituximab (n=43) mot patienter med splenektomi (n=62) är  $HR=2.75$  (95% CI 0.99-7.59).*

Hur tolkar du detta fynd? (2p)

## Fråga 7

Vad är innebörden av det 95%-iga konfidensintervallet? (2p)

### Fråga 8

Du hittar också en metastudie som redovisar resultat från fyra olika RCT-studier (*British Journal of Haematology* 158:386-398, 2012), där man jämfört behandling med rituximab mot kortikosteroider. Redogör för styrkor och svagheter med att utgå från resultat i en meta-analys istället för en enskild studie för att värdera effekter av en behandling. (3p)

### Fråga 9

Du slås av att antal studier som jämför olika behandlingsalternativ är få, och funderar på om det skulle vara möjligt att göra en epidemiologisk uppföljning för att jämföra behandling av rituximab mot splenektomi i förhållande till ny sjuklighet.

Definiera ett utfall som skulle vara relevant att titta på och beskriv principiellt hur du skulle lägga upp en epidemiologisk studie som jämför behandling av rituximab mot splenektomi. (5p)

### Fråga 10

Depositioner av komplement-faktor C1q och C4 samlokaliseras med IgG i glomeruli är ett tecken till immunkomplex-medierad komplementaktivering i glomeruli.

Sänkta plasma-nivåer av C1q och C4 (och C3) är ett tecken till komplementaktivering i blodet.

Nyligen publicerades en registerstudie i *Autoimmun Rev* med följande abstract.

”Abstract: To date, only a small number of studies have examined the epidemiology of systemic lupus erythematosus (SLE) on a nation-wide basis. We used French national administrative databases to analyze the nation-wide prevalence and incidence rates of SLE within the largest French health insurance scheme, which covers 86% of the population (almost 58,200,000 individuals). Patients with SLE were identified if they had full coverage for a chronic disease with a code (ICD-10th M32) in the health insurance information system, or if they had a SLE code in the hospital discharge database as a primary or secondary diagnosis in 2010. We defined incident cases as patients who had a new long-term disease diagnosis of SLE in 2010. Overall, 27,369 individuals were identified as having SLE, of whom 88% were female. The crude 2010 prevalence of identified SLE was 47.0/100,000, and the WHO age-standardized rate was 40.8/100,000. The crude 2010 annual incidence of SLE was 3.32 cases per 100,000 with peaks in females aged 30-39years old (9.11/100,000) and in males aged 50-59years old (1.78/100,000). Major differences in regional age-standardized prevalence rates were observed, with the highest rates in the Caribbean oversea areas (up to 126.7/100,000), and the lowest rates in north-western metropolitan territories (down to 29.6/100,000). This is the largest nation-wide population-based study of SLE patients to date, based on more than 58 million beneficiaries of the French health insurance system. These data and subsequent analyses provide guidance to both clinicians and policymakers for improving care of SLE.”

- Prevalens och incidens är avgett för könsskillnader respektive geografi. Vilket underlag i material/undersökning behövs för att kunna uttala sig om incidens och prevalens? (2p)
- Undersökningen bygger på sjukförsäkringar som inte är heltäckande. På vilket sätt tror du att bortfallet kan hota tillförlitligheten i undersökningen? (2p)
- Varför anger inte författarna konfidensintervall eller andra precisionsmått i undersökningen? (2p)

### Fråga 11

Du har fått i uppdrag att undersöka behoven hos patientgruppen med SLE och hur hälso- och sjukvården kan förbättra sitt bemötande av denna patientgrupp. Hur väljer du att studera detta?

- Beskriv din valda studiedesign i korthet. (1p)
- Hur många, och vilken grupp/grupper väljer du att undersöka? (2p)
- Vilken datainsamlingsmetod väljer du? (2p)
- Vilken analysmetod väljer du? (2p)
- På vilket sätt tror du att din design leder till att ditt resultat kan användas i bemötande av SLE patienter? (2p)



Glukokortikoidreceptorer finns på de flesta immunceller och glukokortikoider hämmar inflammation oberoende av orsak. Bl a hämmas kärl dilation och kärlpermeabilitet. Vidare påverkas leukocyters epiteladhesion, migration/distribution, kemotaxis, fagocytos och differentieringsprogram. Blockering ses av inflammatoriska proteiner som NF-kB and activator protein 1 och omvänt ses en ökning av expressionen av antiinflammatoriska proteiner som Annexin I, MAPK fosfatas och COX 2-cyklooxygenas. En gemensam verkningsmekanism hos glukokortikoider och NSAID är att preparaten hämmar cyklooxygenasenzymerna (COX).

2008 publicerades följande studie i *European Journal of Endocrinology*. Artikelns abstract återges nedan.

**”Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire.**

*Chronic exposure to hypercortisolism has significant impact on patient's health and health-related quality of life (HRQoL), as demonstrated with generic questionnaires. We have developed a disease-generated questionnaire to evaluate HRQoL in patients with Cushing's syndrome (CS; CushingQoL).*

**OBJECTIVE:** *Validate the CushingQoL questionnaire in patients with CS in clinical practice conditions.*

**DESIGN:** *Observational, international, cross-sectional study.*

**METHODS:** *A total of 125 patients were recruited by 14 investigators from Spain, France, Germany, The Netherlands, and Italy over a 2-month period. Clinical and hormonal data were collected and correlated with results of the generic short form 36 (SF-36) questionnaire, a question on self-perceived general health status and the CushingQoL score.*

**RESULTS:** *A total of 107 patients were pituitary-dependent and 18 adrenal-dependent CS; 104 (83%) were females, mean age 45 years (range 20-73 years); 39 (31%) were currently hypercortisolemic; and 47 (38%) adrenal insufficient. In clinical practice, CushingQoL was feasible (117; 94% of patients fully responded to the questionnaire in a mean time of 4 min), reliable (Cronbach's alpha=0.87), and valid (factorial analysis demonstrated unidimensionality and Rasch analysis lead to a final version with 12 items). A significant ( $P<0.001$ ) correlation was observed between CushingQoL score and patients self-perceived general health status and dimensions of SF-36 (Pearson's correlation coefficient  $> \text{or} = 0.597$ ).*

*Patients with current hypercortisolism scored worse (lower) than those without ( $44 \pm 22$  vs  $56 \pm 21$ ,  $P=0.004$ ). Linear regression analysis identified female gender and hypercortisolism as significant predictors for worse QoL.*

**CONCLUSION:** *CushingQoL is useful to evaluate HRQoL in patients with CS and correlates with clinical parameters.”*

**Fråga 12**

Vad är fördelar och nackdelar med att ha ett sjukdomsspecifikt instrument för QoL? (2p)

**Fråga 13**

Vad menas med a) feasible och b) reliable och c) valid i texten och hur kan mått på respektive begrepp se ut? (3p)

Följande abstract kommer från en studie som publicerades 2006 i *Clinical infectious diseases*.

**”BACKGROUND** *The clinical impact of penicillin resistance on the outcome of pneumococcal pneumonia has remained controversial. We performed a meta-analysis of prospective cohort studies to examine the association between penicillin resistance and short-term all-cause mortality for pneumococcal pneumonia.*

**METHODS** *We retrieved studies published in any language by a comprehensive search of the Medline, Current Contents, and Embase databases for all appropriate articles published up to January 2005. We also manually reviewed bibliographies of retrieved articles, recent national treatment guidelines, and review articles. We included prospective cohort studies that involved adult subjects, and we examined the association between penicillin resistance and short-term mortality for pneumococcal pneumonia. Two reviewers independently extracted data on crude and adjusted risk estimates of all-cause mortality for pneumococcal infections with different levels of penicillin resistance and assessed the methodological quality of selected studies. We also contacted authors to obtain additional information. We performed meta-analyses using a random-effect model.*

**RESULTS** *Of 1152 articles identified in the search, 10 studies that involved 3430 patients (most of whom were hospitalized) were included. The mortality rate was 19.4% in the penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* group and 15.7% in the penicillin-susceptible *S. pneumoniae* group. The combined relative risks of all-cause mortality for the penicillin-nonsusceptible, -intermediate, and -resistant *S. pneumoniae* groups, compared with the penicillin-susceptible *S. pneumoniae* group, were 1.31 (95% confidence interval [CI], 1.08-1.59), 1.34 (95% CI, 1.13-1.60), and 1.29 (95% CI, 1.01-1.66), respectively. The combined adjusted relative risks of mortality for penicillin-nonsusceptible versus penicillin-susceptible *S. pneumoniae* group was 1.29 (95% CI, 1.04-1.59) for the 6 studies that adjusted for age, comorbidities, and severity of illness. There was minimal between-study heterogeneity in these analyses.*

**CONCLUSION** *Penicillin resistance is associated with a higher mortality rate than is penicillin susceptibility in hospitalized patients with pneumococcal pneumonia. Additional efforts are needed to understand the mechanisms of this association.”*

**Fråga 14**

Vad menas med relativ risk? (1p)

**Fråga 15**

Vad menas med 95 % konfidensintervall? (1p)

*Studien har fått kritik för att den inte redovisat viktiga confounders.*

**Fråga 16**

- a) Vad är confounders? (1p)
- b) Vad menas i epidemiologi att man kontrollerar för confounders? (1p)
- c) Varför är det viktigt att kontrollera för confounders i epidemiologiska studier? (1p)

**Fråga 17**

Vilka confounders skulle du rekommendera att kontrollera för och varför? (3p)

**Fråga 18**

Vad är en metastudie och varför gör man meta-studier? (2p)

2013 publicerade *Cancer Epidemiological Biomarkers* följande studie.

”Poole et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Mar;22(3):429-37.

*Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness.*

**BACKGROUND:** *Approximately half of epithelial ovarian cancers are fatal within 3 years; however, roughly 35% of women survive for at least 10 years. In the Nurses' Health Study, New England Case-Control Study, Australian Ovarian Cancer Study, and NIH-AARP Diet and Health Study, we investigated potential differences in the associations with ovarian cancer risk factors by tumor aggressiveness, defined on the basis of time from diagnosis until death.*

**METHODS:** *We calculated relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) for associations of known or suspected ovarian cancer risk factors with rapidly fatal (death within 3 years of diagnosis) and less aggressive tumors (all others) using Cox proportional hazards competing risks analysis (NHS and AARP) or polytomous logistic regression (NECC, AOCS). Results were combined using random effects meta-analysis.*

**RESULTS:** *Increasing age was associated with greater risk of rapidly fatal versus less aggressive disease (RR, 5-year increase: 1.39; 95% CI, 1.29-1.49 vs. RR, 1.09; 95% CI, 1.03-1.16, respectively;  $P_{diff} < 0.0001$ ). Oral contraceptive use was associated with a greater decreased risk of rapidly fatal (RR, 5-year increase: 0.69; 95% CI, 0.58-0.82) versus less aggressive disease (RR, 0.81; 95% CI, 0.74-0.89;  $P_{diff}$ , 0.002). Conversely, increasing parity was associated only with less aggressive disease (RR per child, 0.87; 95% CI, 0.81-0.93).*

**CONCLUSION:** *In this analysis of 4,342 cases, there were clear differences in risk factors for rapidly fatal versus less aggressive ovarian tumors.*

**IMPACT:** *Differences in risk factor associations by tumor aggressiveness suggests the developmental pathways through which the tumors develop and may be important for developing primary preventive strategies for the most aggressive cancers.”*

*Nurses' Health Study är en case-control studie (fall-kontroll).*

#### **Fråga 19**

- Vad kännetecknar en sådan studiedesign vad gäller för urval (population)? (1p)
- Vad kännetecknar en sådan studiedesign vad gäller gruppindelning? (1p)
- Förklara vad den första meningen (understruken i abstractet) i resultatet betyder, särskilt vad avser den relativa risken 1.39? (2p)
- Vad innebär ett 95% konfidensintervall (för exempelvis 1.29-1.49 i texten) som används för att uttrycka relativ risk i sammanfattningen ovan? (3p)

*Matsui et al publicerade en studie 2006 på japanska patienter om bland annat anti-cyclic citrullinated peptide. Följande är abstract från denna studie.*

*”J Rheumatol. 2006 Dec;33(12):2390-7. Epub 2006 Aug 15.*

*Matsui et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis.*

*OBJECTIVE: To compare the diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies with other serological markers including rheumatoid factor (RF), anti-agalactosyl immunoglobulin G (IgG) antibody, and matrix metalloproteinase (MMP)-3 in very early rheumatoid arthritis (RA).*

*METHODS: Serum concentrations of anti-CCP antibodies, RF, anti-agalactosyl IgG antibody, and MMP-3 were measured in 262 patients with RA ("total RA") including 55 patients with disease duration of less than 6 months who had not been treated before entry ("very early RA") and 116 patients with rheumatic diseases other than RA.*

*RESULTS: The diagnostic sensitivity of anti-CCP antibodies was 82.4% in total RA and 67.3% in very early RA and was lower than that of RF (84.0% total RA, 83.6% very early RA) and anti-agalactosyl IgG antibody (90.5%, 90.9%), whereas specificity, positive predictive value, and diagnostic accuracy were the best among markers tested both in total RA and in very early RA. The presence of either anti-CCP antibodies or RF increased the sensitivity, but any combination of serological markers was not significantly better in diagnostic accuracy than anti-CCP antibodies alone. The rates of RF-positive subjects in anti-CCP antibody-negative patients both in total RA (43.5%) and in very early RA (61.1%) were higher than those of anti-CCP antibody-positive subjects in RF-negative patients (38.1% and 22.2%, for total RA and early RA, respectively).*

*CONCLUSION: Measurement of anti-CCP antibodies, by itself, is useful for the diagnosis of RA; however, combined use of anti-CCP antibodies with RF may be more useful than either method alone for the diagnosis of very early RA.”*

### **Fråga 20**

- a) Förklara begreppen sensitivitet och specificitet. (2p)
- b) Varför man använder båda måtten? (2p)

### **Fråga 21**

*Matsui et al drar slutsatsen att anti-ccp är användbart för diagnos, men att kombinationen av anti-ccp med RF kan vara bättre för mycket tidig RA. Du får i uppdrag att designa en studie för att undersöka detta för svenska förhållanden. En statistiker hjälper dig att göra en power-beräkning. För att få tillräckligt underlag för att dra slutsatser får du möjlighet att genomföra en koordinerad klinisk prövning (multi-center).*

- a) Efter vilka kriterier delar du in patienter i grupper för att kunna svara på frågeställningen? (1p)
- b) Vilka variabler mäter du (ex. anti-CCP) och på vilket sätt (tvärsnitt, prospektivt, retrospektivt) för att kunna svara på frågeställningen? (2p)
- c) Finns det några skäl att avbryta studien i förtid när du börjar få in resultat som pekar åt något visst håll? (1p)

Testikelcancer blir allt vanligare och det finns stöd för att miljöfaktorer kan ha betydelse för den ökade incidensen.

*"J Endocrinol Invest, DOI 10.1007/s40618-015-0251-5, ORIGINAL ARTICLE, Published online March 2015*

## ***Exposure to polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene, semen quality and testicular cancer risk***

***D. Paoli · F. Giannandrea · M. Gallo · R. Turci · M. S. Cattaruzza · F. Lombardo · A. Lenzi · L. Gandini***

*Purpose We carried out a case-control study to investigate the possible role of occupational and environmental exposure to endocrine disruptors in the onset of testicular cancer (TC).*

*Methods We evaluated 125 TC patients and 103 controls. Seminal fluid examination and organochlorine analysis were performed in all subjects. Cases and controls were also interviewed using a structured questionnaire to collect demographic information, residence, andrological medical history and dietary information.*

*Results We found that a higher level of reproductive tract birth defects was associated with a higher risk of TC. With regard to diet, cases reported a higher consumption of milk and dairy products than controls. Overall, there was a statistically significant increase in TC risk in cases with detectable values of total polychlorinated organic compounds against controls (14.4 vs. 1.0 %;  $p < 0.001$ ). TC patients with detectable levels of organochlorines had lower mean semen parameters than those with undetectable levels, although this difference was not statistically significant.*

*Conclusion The International Agency for Research on Cancer recently included dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs) in Group 1 of known human carcinogens. Our study confirmed and identified various risk factors for testicular cancer: cryptorchidism, consumption of milk and dairy products, parents' occupation and serum concentration of hexachlorobenzene and PCBs and, for the first time, we showed the correlation between semen quality and the serum concentration of these pollutants."*

*I metoddelen för samma artikel finns följande att läsa:*

*"We recruited 125 testicular cancer patients aged  $29.6 \pm 5.9$  years (seminoma and non-seminoma) attending the Laboratory of Semenology/Sperm Bank at the Department of Experimental Medicine, University of Rome 'La Sapienza', for semen cryobanking. All patients were studied ~1 month after orchiectomy and before beginning chemo- or radiotherapy. The control group consisted of 103 subjects aged  $31.3 \pm 6.6$  years recruited from healthy men undergoing an andrological examination and semen analysis in the same department for check-ups under a nationwide preventive screening campaign."*

### **Fråga 22**

- a) Ser du några problem att generalisera resultaten från studien till en svensk population? Motivera ditt svar både om du ser några problem och om du inte ser några problem. (2p)
- b) Om det finns en signifikant skillnad i en case-control studie av testikelcancer mellan drabbade i testikelcancer och kontrollfall, vad gäller exempelvis exponering för bekämpningsmedel, vilka slutsatser kan man dra gällande orsakerna till testikelcancer? (2p)

Följande tabell presenterades i artikeln "Exposure to polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene, semen quality and testicular cancer risk".

J Endocrinol Invest

**Table 3** Occupational and dietary exposure to EDs in participants and their parents evaluated by JEM and food-co

	TC cases		Controls		OR	CI
	(n = 125)	(%)	(n = 103)	(%)		
Probable paternal occupational exposure to EDs						
Pesticides	13	11.5	13	13.1	0.86	(0.37–1.95)
Polychlorinated organic compounds	6	5.3	1	1.0	5.49	(0.65–46.45)
Phthalates	10	8.8	6	6.0	1.50	(0.52–4.30)
Alkylphenolic compounds	9	7.9	8	8.0	0.98	(0.36–2.65)
Missing	12		3			
Probable maternal occupational exposure to EDs						
Pesticides	5	4.0	2	1.9	2.08	(0.39–10.95)
Polychlorinated organic compounds	1	0.8	1	1.0	0.81	(0.05–13.16)
Phthalates	12	9.5	15	15.0	0.59	(0.26–1.34)
Alkylphenolic compounds	5	4.0	4	3.9	1.01	(0.26–3.89)
Missing	1		2			
Probable occupational exposure to EDs						
Pesticides	4	3.2	6	5.8	0.53	(0.14–1.94)
Polychlorinated organic compounds	6	4.8	0	0.0	$p_{fisher} = 0.007$	
Phthalates	8	6.4	5	4.8	1.34	(0.42–4.22)
Alkylphenolic compounds	5	4.0	7	6.7	0.57	(0.17–1.85)
High-frequency consumption of possible ED contaminated foods						
Milk and dairy products	23	18.4	9	8.8	2.33	(1.02–5.29)
Meat	20	16.0	8	7.9	2.21	(0.93–5.26)
Fruit and vegetables	69	55.2	71	69.6	0.53	(0.31–0.93)
Fish	89	71.2	68	66.7	1.23	(0.70–2.17)

### Fråga 23

- I tabellen anges konfidensintervall för OR. Förklara vad konfidensintervall för OR betyder. (4p)
- Tabellen saknar p-värden, men det anges i artikeln att konfidensintervallet är 95%. Förklara hur du kan använda konfidensintervallet för att uttala dig om signifikanta skillnader mellan fall och kontroll. (2p)

### Fråga 24

- Tabellen innehåller även justerad OR (visas ej). Ge förslag på faktorer som kan vara lämpligt att justera för, som inte finns med i tabellen. Motivera ditt val. (3p)
- Konfidensintervallen för oddskvoterna har konsekvenser för vilka slutsatser som kan dras från studiens resultat. Nämn två faktorer som skulle leda till mindre konfidensintervall. Motivera ditt svar. (2p)

**Fråga 25**

*I Short- and Long-term Effects of Bacterial Gastrointestinal Infections, publicerad i Emerging Infectious Diseases 2008 återfinns följande abstract:*

*”During 1997–2004, microbiologically confirmed gastrointestinal infections were reported for 101,855 patients in Sweden. Among patients who had Salmonella infection (n = 34,664), we found an increased risk for aortic aneurysm (standardized incidence ratio [SIR] 6.4, 95% confidence interval [CI] 3.1–11.8) within 3 months after infection and an elevated risk for ulcerative colitis (SIR 3.2, 95% CI 2.2–4.6) within 1 year after infection. We also found this elevated risk for ulcerative colitis among Campylobacter infections (n = 57,425; SIR 2.8, 95% CI 2.0–3.8). Within 1 year, we found an increased risk for reactive arthritis among patients with Yersinia enterocolitica (n = 5,133; SIR 47.0, 95% CI 21.5–89.2), Salmonella infection (SIR 18.2, 95% CI 12.0–26.5), and Campylobacter infection (SIR 6.3, 95% CI 3.5–10.4). Acute gastroenteritis is sometimes associated with disease manifestations from several organ systems that may require hospitalization of patients.”*

- Här rapporteras i andra meningen en SIR på 6.4. Förklara vad 6.4 betyder i vardagligt språk för denna kontext (mellan vilka grupper gäller denna relation)? (3p)
- För sagda SIR anges 95 % konfidensintervall på 3.1–11.8, förklara vad detta intervall talar om för läsaren. (3p)

**Fråga 26**

*I samma artikel återfinns följande i resultatdelen:*

*“Among patients with campylobacteriosis, we found 42 with ulcerative colitis, of whom 18 (43%) had received a diagnosis of ulcerative colitis in the 10-year period before the infection. We did not find any increased risk for Crohn’s disease in the same group of patients.”*

Vilka slutsatser kan man dra från att man inte finner stöd för en ökad risk för Crohn’s disease (dvs, att man inte kan förkasta en nollhypotes att det inte finns någon skillnad). (3p)

*I artikeln återfinns följande tabell och kommentar i resultatdelen:*

Table 5. *Salmonella* serotypes among patients with aortic aneurysm, reactive arthropathies, and ulcerative colitis, Sweden, 1997–2004

Disease or condition	<i>Salmonella</i> serotype	Frequency	Relative frequency* (%)
Aortic aneurysm (n = 10)	S. Enteritidis	3	30 (31)
	S. Dublin	2	20 (<1)
	S. Virchow	1	10 (2)
	Other S. spp.	4	40 (42)
Postdysenteric arthropathy, Reiter disease, other reactive arthropathies (n = 27)	S. Enteritidis	10	37 (31)
	S. Typhimurium	3	11 (8)
	S. London	1	4 (<1)
	Other S. spp.	13	48 (42)
Ulcerative colitis (n = 29)	S. Enteritidis	7	24 (31)
	S. Typhimurium	4	14 (8)
	S. Kottbus	1	3 (<1)
	S. Agona	1	3 (1)
	S. Ituri	1	3 (<1)
	Other S. spp.	15	52 (42)

\*Relative frequency in total cohort, n = 34,664.

**Fråga 27**

*“The distribution of Salmonella serotypes among patients with aortic aneurysm, reactive arthritis, and ulcerative colitis in our cohort did not differ in any substantial way from the whole salmonellosis cohort (Table 5), although the number of patients was rather small.”*

Författarna påstår att antalet patienter var lågt, vilken betydelse har antalet patienter för dessa fynd? (3p)

**Fråga 28**

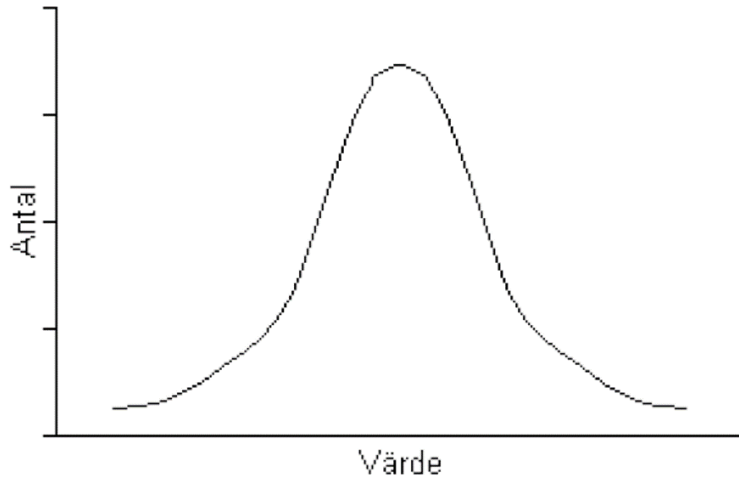
*I samma artikel återfinns följande i introduktionen: “We present a retrospective cohort study of these patients to investigate the association between exposure to a bacterial pathogen and the risk for autoimmune illness, gastrointestinal complications, and extraintestinal infectious disease.”*

Argumentera för en svaghet med en retrospektiv kohortstudie (registerstudie) kopplat till studiens syfte. (3p)

**Fråga 29**

Hur bestäms referensintervallen för laboratorievärden? (1p)

*För varje normalfördelad kurva (diagram ovan) kan bredden på kurvan beskrivas med måttet standardavvikelse (=SD). Vid avståndet  $\pm 1$  SD från medelvärdet övergår kurvan från konvex till konkav böjning.*



**Fråga 30**

*I ett stickprov används statistiska metoder för att dra slutsatser om den population från vilket stickprovet är taget. Ett viktigt mått i inferensstatistik är konfidensintervall.*

Vad är konfidensintervall ett mått på? (3p)

**Fråga 31**

Ett stort konfidensintervall anses ofta påvisa osäkerhet i skattningen. Nämn två faktorer som bidrar till stora konfidensintervall. (2p)



*Följande artikel publicerade nyligen.*

*"Cardiovasc Intervent Radiol. 2015 Sep 24.*

**Comparison of Technical and Clinical Outcome of Transjugular Portosystemic Shunt Placement Between a Bare Metal Stent and a PTFE-Stentgraft Device.**

*Lauer mann J<sub>1</sub>, Potthoff A<sub>2</sub>, Mc Cavert M<sub>3</sub>, Marquardt S<sub>4</sub>, Vaske B<sub>5</sub>, Rosenthal H<sub>4</sub>, von Hahn T<sub>2</sub>, Wacker F<sub>4</sub>, Meyer BC<sub>4</sub>, Rodt T<sub>6</sub>.*

**Author information**

**Abstract**

**PURPOSE:**

*To analyse technical and clinical success of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with portal hypertension and compare a stent and a stentgraft with regard to clinical and technical outcome and associated costs.*

**MATERIALS AND METHODS:**

*170 patients (56 ± 12 years, 32.9 % females) treated with TIPS due to portal hypertension were reviewed. 80 patients received a stent (group 1) and 83 a stentgraft (group 2), and seven interventions were unsuccessful. Technical data, periprocedural imaging, follow-up ultrasound and clinical data were analysed with focus on technical success, patency, clinical outcome and group differences. Cost analysis was performed."*

**Fråga 32**

*I metoden framgår att det är en retrospektiv studie där registerdata har jämförts.*

Vilka bias och risker finns med den här typen av studie om de olika grupperna skiljer sig med avseende på åldersfördelning? (2p)

**"RESULTS:**

*Portal hypertension was mainly caused by ethyltoxic liver cirrhosis with ascites as dominant symptom (80 %). Technical success was 93.5 % with mean portosystemic gradient decrease from 16.1 ± 4.8 to 5.1 ± 2.1 mmHg. No significant differences in technical success and portosystemic gradient decrease between the groups were observed. Kaplan-Meier analysis yielded significant differences in primary patency after 14 days, 6 months and 2 years in favour of the stentgraft. Both groups showed good clinical results without significant difference in 1-year survival and hepatic encephalopathy rate. Costs to establish TIPS and to manage 2-year follow-up with constant patency and clinical success were 8876 € (group 1) and 9394 € (group 2).*

**CONCLUSION:**

*TIPS is a safe and effective procedure to manage portal hypertension. Stent and stentgraft enabled good technical and clinical results with a low complication rate. Primary patency rates are clearly in favour of the stentgraft, whereas the stent was more cost effective with similar clinical results in both groups. "*

**Fråga 33**

I resultatet står att läsa att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan kliniska resultat. Vilka slutsatser om skillnaden kan dras från ett sådant resultat? (2p)

**Fråga 34**

Beskriv två möjliga förklaringar till att ett resultat inte visar statistisk signifikant skillnad. (1p)

**Fråga 35**

*Artikelns syfte beskrivs som; To analyse technical and clinical success of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with portal hypertension and compare a stent and a stentgraft with regard to clinical and technical outcome and associated costs.*

Artikelns syfte kan undersökas med flera olika typer av studiedesign. Välj en studiedesign du föredrar och beskriv fördelar och nackdelar med vald studiedesign. (3p)

**Fråga 36**

Många studiedesigner randomiseras. Vad innebär det att en studie är randomiserad, och varför randomiserar man en studie? (2p)

### **Svar 1**

*Det dog fler patienter utan hydrokortisonbehandling. Ett lågt p-värde säger att det är osannolikt att den observerade skillnaden mellan grupperna beror på slumpmässiga variationer, det vill säga det tyder på att det finns en faktisk skillnad i dödlighet i de två grupperna. Oftast brukar man sätta en nivå på  $p=0,05$  eller lägre för att bedöma om en uppvisad skillnad är statistiskt signifikant.*

### **Svar 2**

*Punktestimatet visar på en högre dödlighet i gruppen utan hydrokortisonbehandling, men p-värdet på 0,07 säger att denna skillnad inte är statistiskt signifikant (om  $p=0,05$  är satt som signifikansnivå). Således föreligger ingen säkerställd skillnad mellan grupperna vad gäller dödlighet, om konvention för statistisk signifikans används.*

### **Svar 3**

*Olika inklusions- och exklusionskriterier i de olika studierna.*

*Olika fördelning mellan studierna, exempelvis ålder, kön, sjuklighet.*

*Olika doser.*

*Olika uppföljningsperioder.*

*Olika storlek på studierna, som gör studie 2 mer osäker (högre risk för betafel).*

### **Svar 4**

*Väl definierad studiedesign på förhand (med tydlig finansieringsplan).*

*Powerberäkning för att kunna bedöma hur många som behöver inkluderas för att kunna påvisa förväntad effekt. Definiera vilken signifikansgrad man vill använda sig av för att kunna uttala sig om signifikanta effekter.*

*Godkännande från etisk prövningsnämnd.*

*Randomisering.*

*Inklusion med informerat samtycke.*

*Varken deltagare eller behandlande läkare vet vem som fått vilken behandling.*

*Konsekutiv uppföljning, eventuellt avbryta i förtid om det visar sig att en behandling är mer effektiv än en annan.*

### **Svar 5**

*Studiedesignen kan vara såväl prospektiv, retrospektiv eller av tvärsnittskaraktär om det argumenteras väl för vilken studiedesign man vill använda och utgår från specifika styrkor och svagheter utifrån respektive ansats.*

*För full poäng behövs en stringent beskrivning av den studiedesign man vill använda, det räcker inte med "kohort" utan att beskriva närmare*

*Studiedesignen genomförs efter godkännande från etisk prövningsnämnd*

*Powerberäkning för att kunna bedöma hur många som behöver inkluderas för att kunna uppvisa statistiskt signifikanta skillnader mellan grupper.*

*Tanke om hur man fångar upp de deltagare som ska ingå*

*Exempel på styrkor och svagheter*

*Tvärsnitt: Ger en indikation på om det kan finnas samband, men inte möjligt att uttala sig om temporalitet. Relativt enkel att genomföra.*

*Kohort: Möjlighet att följa utveckling över tid hos deltagare med konstaterad infektion.*

*Förhållandevis lätt att hitta en grupp att studera, men det kan ta lång tid innan man kan uppvisa några resultat.*

*Fall-kontroll: Förhållandevis lätt att hitta fall, men många av IBD-fall kommer inte att ha haft en infektion. Svaghet (både om man använder självrapporterade data eller journaldokumentation) att det inte går att kontrollera i efterhand om data är korrekta vad gäller exponering.*

### **Svar 6**

*Det har varit 2.75 gånger vanligare att ha en registrerad sjukhusvistelse till följd av blödning under uppföljningsperioden för patienter som behandlats med rituximab. Skillnaden är dock inte statistiskt signifikant om man ser till den signifikansnivå som oftast används.*

### **Svar 7**

*Att hazard ratio med 95% sannolikhet ligger inom det angivna intervallet (givet att data är fördelat i enlighet med den fördelning varpå den matematiska modellen bygger).*

### **Svar 8**

*Exempel styrkor: lättare att uppnå statistisk styrka, lättare att förklara ett samband om det finns koherens mellan olika studier.*

*Exempel svagheter: Att det i realiteten sällan finns studier som är gjorda på exakt samma sätt.*

*Exklusionskriterier som styr resultat. Sällan tar hänsyn till studiens kvalitet.*

*Stort spann i exempelvis ålder och doser, kan vara en bättre jämförelse att utgå från en välgjord studie på en grupp som bättre matchar egenskaper hos patienten.*

### **Svar 9**

*Förslag på utfall: kardiovaskulär sjukdom, infektion, blödning, blodcancer, välbefinnande, psykosocial skattning*

*Design som bygger på temporal uppföljning efter behandling. Kan göras korttid eller långtid beroende på utfall, prospektivt eller retrospektivt.*

*Utgår lämpligen från klinisk kontext. Uppföljning lämpligen i register eller via enkäter om det är mjukare utfall som studeras. Bra om det finns grupp med som varken fått rituximabbehandling eller genomgått splenektomi, eller åtminstone jämförelse med absoluta risker i normalbefolkningen*

*Studenten ska enligt mål förväntas kunna förklara/analysera/relatera hur man med epidemiologisk metodik kan studera hälsoeffekter orsakade av olika exponeringar. Svar värderas utifrån taxonomi vad gäller förmåga att kunna resonera om epidemiologisk studiedesign, dess genomförbarhet och dess möjliga tolkning.*

### **Svar 10**

- a) *Incidens kräver longitudinella data eller retrospektiv datainsamling, prevalens kan göras med tvärsnitt.*
- b) *Utsatta grupper kan vara underrepresenterade, och slutsatser om geografi/socioekonomi kan vara missvisande.*
- c) *En totalundersökning kan inte generaliseras som ett stickprov, såvida man inte vill generalisera utanför Frankrike.*

### **Svar 11**

*Resonerande, viktigt att de olika delarna hänger ihop, en kvalitativ studie måste hanteras med lämplig datainsamling och analys, studiepopulationen och studiedesignen har betydelse för vilka slutsatser som är rimligt att dra från resultaten.*

### **Svar 12**

*Fördelar; högre precision/anpassat för en viss sjukdom.*

*Nackdelar; minskad jämförbarhet med andra QoL instrument.*

**Svar 13**

- a) genomförbar, exempelvis följsamhet,
- b) beständig över flera mätningar, exempelvis skillnad i upprepade mätningar,
- c) mäter vad den avser och inget annat, exempelvis likhet med liknande instrument och skillnad med instrument som mäter andra fenomen

**Svar 14-15**

Risken för en grupp jämfört med risken sin helhet, och att baserat på underlaget finns det verkliga värdet med 95% säkerhet inom konfidensintervallet.

**Svar 16**

- a) Faktorer som samvarierar med både variabeln som används för att predicera och de som ska prediceras
- b) Att man undersöker om förklaringsvariabeln kan förklaras av en annan faktor som samvarierar med förklaringsvariabeln
- c) För att utesluta att en förklaringsvariabel bara lyfts fram som förklaring, när den och utfallsvariabeln beror på en tredje variabel (confounder)

**Svar 17**

Ex, Disease severity and comorbidity, resonerande.

**Svar 18**

En studie som lägger samman försökspersoner från flera liknande studier. Metastudier är mindre känsliga för enskilda studiers brister, och är mindre sensationslystna än enskilda studier.

**Svar 19**

- a) Urvalet ska ske ur samma population, dvs både fall och kontroll ska vara väljas på samma sätt, för att sedan delas in i grupper pga en viss faktor som ska studeras, exempelvis en viss diagnos.
- b) Se ovan.
- c) Med ökande ålder ökade risken för att dö inom 3 år från diagnos. Att vara 5 år äldre förklippas med en 39% ökad risk. Även att drabbas av den mildare varianten var högre för äldre.
- d) Den innebär att man kan säga till 95% säkerhet att det verkliga RR (i motsats till beräknat RR i urvalet) ligger mellan 1.29 och 1.49

**Svar 20**

- a) Sensitivitet är andelen sjuka som identifieras som sjuka, Specificitet är andelen friska som identifieras som friska.
- b) Eftersom en mått som identifierar flera av de sjuka som sjuka, inkluderar också fler friska som klassificerade som sjuka. Exempelvis att anta att alla är sjuka har en sensitivitet på 100%.

**Svar 21**

- a) Exempelvis från populationen misstänkt väldigt tidig RA med gruppen med senare diagnosticerad RA och senare ej diagnosticerad RA.
- b) Exempelvis diagnos, jämfört med anti-CCP, RF (retrospektivt), samt möjliga confounders.
- c) Resonerande: Ja, det kan finnas skäl om det är definitivt överlägset eller underlägset, om det medför onödiga provtagningar exempelvis.

**Svar 22**

- a) *Om resultatet ska kunna generaliseras till en svensk population beror på ett resonemang om det finns skillnader vad gäller faktorer av betydelse för resultatet mellan studiepopulationen och svenska patienter, mellan studiepopulationens åldersspann och svenska patienter, och skillnader mellan patienter som besöker hälso- och sjukvården med de som inte gör det.*
- b) *Inga. Man kan säga vad som kännetecknar drabbade av testikelcancer, men inte att karaktäristik för drabbade patienter är orsakerna till testikelcancer. För det krävs annan typ av studiedesign.*

**Svar 23**

- a) *Att oddskvoten i populationen till 95% säkerhet ligger inom intervallet (till skillnad från OR baserat på urvalet).*
- b) *Om konfidensintervallet för oddsratio (OR) är helt skilt från 1 (samma odds) är det troligt att skillnaden är signifikant. Konfidensintervallet anger ett intervall där det bara är 5% chans att oddskvoten i populationen befinner sig, vilket är ungefär samma resonemang som att sannolikheten att en uppmätt skillnad beror på slump brukar antas vara signifikant vid 5%.*

**Svar 24**

- a) *I artikeln justerade författarna för ålder och utbildning. Om åldersfördelningen bland fall och kontroller är ojämn, är det troligt att anta att ålder fungerar som en confounder.*
- b) *Om antalet fall skulle vara större, skulle konfidensintervallen bli mindre, när urvalet blir större blir det troligare att det uppmätta värdet stämmer bättre med värdet hos populationen. Om sambandet var tydligare, skulle konfidensintervallen bli mindre, om sambandet är starkt förekommer det färre avvikelser och urvalet uppvisar i större utsträckning samma samband.*

**Svar 25**

- a) *Att patienter med Salmonellainfektion hade 6.4 gånger större risk för aortic aneurysm inom 3 månader än patienter med konfirmerad gastrointestinal infektion men utan salmonellainfektion.*
- b) *Att den faktiska risken i populationen med Salmonellainfektion att utveckla aortaaneurysm med 95 % säkerhet kan fastställas till mellan ca 3 och 11 gånger högre än i populationen utan Salmonellainfektion.*

**Svar 26**

*Det kan finnas många anledningar till att man inte kunde dra några slutsatser om skillnader, som för liten population eller för låg power. Att man inte kan fastslå en skillnad betyder inte att man kan fastslå att det inte finns någon skillnad.*

**Svar 27**

*Författarna menar att med så få patienter (observationer) bör man vara försiktig med att dra några slutsatser från att de inte kunde påvisa några skillnader.*

**Svar 28**

*Exempelvis; eventuellt bristande datakvalitet och bortfall i ett register av betydelse för associationen är ofta utanför författarnas kontroll.*

**Svar 29**

*De normala referensintervallen beräknas från mätningar hos friska individer med samma biologiska variationsfaktorer (t.ex. ålder och kön). Referensintervallet är medelvärdet  $\pm$  standarddeviationen (SD).*

**Svar 30**

*Konfidensintervallet talar om hur sannolikt det är att den bakomliggande populationens verkliga medelvärde ligger inom konfidensintervallet, egentligen ett mått på den osäkerhet slumpen bidrar med när vi försöker skatta den bakomliggande populationens medelvärde.*

**Svar 31**

*Litet stickprov, stor variation i den variabel som mäts.*

**Svar 32**

*Om den ena gruppen är äldre kan det medföra en minskad effekt av en metod som inte har med metoden att göra. Ålder blir i detta fall en bias som riskerar att man drar felaktig slutsats av jämförelsen.*

**Svar 33**

*Inga, vi kan inte säga att det inte finns någon skillnad, bara att vi inte upptäckte någon skillnad.*

**Svar 34**

*Det kan vara så att det faktiskt inte finns någon egentlig skillnad, eller så är stickprovet för litet för att upptäcka den skillnad som finns.*

**Svar 35**

*Resonerande - Exempelvis randomiserad kontrollerad studie där patienter tilldelas behandling randomiserat. Fördelen är att jämförelsen sker från samma studiepopulation och risken för skillnader i grupperna försvinner. En nackdel är att vanligen är inte behandlingarna likvärdiga och bör inte beslutas av studiedesignen.*

**Svar 36**

*Svar saknas.*